

Sommaire

Liste des abréviations	12
Glossaire.....	14
Introduction	15
Préambule.....	17
I. Etudes épidémiologiques.....	17
1) Méta-analyse	17
2) Etude de cohorte.....	17
3) Etude cas-témoin	18
4) Etude transversale	19
II. Les biais.....	20
III. Définitions associées et notions statistiques.....	21
IV. Les critères de Hill	22
Partie n°1 : Généralités sur le café : plante et boisson	24
I. Histoire du café.....	24
II. Le marché du café	29
1) L'exportation.....	29
2) L'importation	29
3) La production mondiale	30
4) La consommation de café.....	30
5) Le cours du café	31
6) Le marché de la dosette	33
III. La plante et son produit.....	35
1) Description botanique.....	35
2) La fabrication du café.....	38
3) La décaféination	39
4) La torréfaction	42
IV. La composition du café	46
1) Contenu glucidique	47
2) Contenu lipidique	48
3) Contenu protéique	49
4) Composés phénoliques.....	49
5) Vitamines et minéraux	50
6) Autres composants	50
V. Différentes appellations pour un même café ?	51
VI. La caféine	53
1) Structure	53
2) Mécanisme d'action	54
3) Pharmacocinétique	56
A. Absorption et distribution.....	56
B. Métabolisme	56
C. Elimination.....	58
Partie n° 2 : Effets du café sur l'organisme humain.....	59
I. De la procréation à la naissance	59
1) Café et fertilité.....	59
A. Action du café sur la fertilité de la femme	59
B. Action du café sur la fertilité masculine.....	62
C. Action du café sur l'assistance médicale à la procréation.....	62
D. Mécanisme d'action	64
a) Caféine	64

b) Phyto-oestrogènes	65
2) Café et femme enceinte	66
A. Action du café sur la grossesse.....	67
a) Fausse couche.....	67
b) Poids de naissance et croissance foetale	69
c) Naissance prématurée.....	70
d) Malformations congénitales	71
3) Café et apnée du prématuré	72
A. Définition	72
B. Traitement	72
C. Action de la caféine sur l'apnée du prématuré	73
D. Mécanisme d'action	74
II. Système digestif	75
1) Action du café sur le péristaltisme	75
2) Action du café sur la vésicule biliaire	76
3) Action du café sur les troubles dyspeptiques	77
4) Action du café sur les ulcères.....	78
5) Action du café sur le reflux gastro-oesophagien.....	79
III. Diabète de type II	81
1) Action du café sur la survenue du diabète de type II	81
2) Mécanisme d'action	83
E. Caféine	84
F. Acide chlorogénique	84
G. Anti-oxydants	85
H. Phénomène inflammatoire.....	86
I. Adiponectine	86
IV. Métabolisme osseux	87
1) Action du café sur le métabolisme osseux	87
2) Mécanisme d'action	90
A. Caféine	90
a) Etudes in vitro	90
b) Etudes animales.....	91
c) Etudes chez l'homme	91
B. Acides cinnamiques.....	91
C. Kahweol	92
V. Système nerveux central.....	93
1) Café et dépression	93
A. Action du café sur la survenue d'états dépressifs.....	93
B. Mécanisme d'action	94
a) Théorie monoaminergique de la dépression.....	94
b) Action de la caféine sur les monoamines	96
c) Effet anti-oxydant.....	96
d) Effet anti-inflammatoire	96
e) Action de l'acide chlorogénique	96
2) Café et sommeil.....	97
A. Généralités sur le sommeil	97
B. Action du café sur le sommeil.....	98
C. Enfants et adolescents	101
D. Mécanisme d'action	102
VI. Pathologies cardiovasculaires	104

1)	Action du café sur la survenue de pathologies cardiovasculaires	104
A.	Risque cardio-vasculaire global	104
B.	Mortalité cardio-vasculaire	104
C.	Tension artérielle.....	105
D.	Accident vasculaire cérébral	106
E.	Troubles du rythme	107
F.	Infarctus du myocarde	109
2)	Mécanisme d'action	110
A.	Fibrillation atriale	110
B.	Tension artérielle.....	111
a)	Acide chlorogénique et ses métabolites	111
b)	Caféine	112
C.	Maladies cardiovasculaires.....	113
D.	Cholestérol	113
E.	Homocystéine.....	114
VII.	Maladies neurodégénératives	115
1)	Café et maladie d'Alzheimer.....	115
A.	Action du café sur le déclin cognitif	115
B.	Action du café sur les démences et la maladie d'Alzheimer.....	117
C.	Etudes contradictoires	118
D.	Mécanisme d'action	118
a)	Action de la caféine.....	119
b)	Action anti-oxydante du café	120
2)	Café et maladie de Parkinson	121
A.	Action du café sur la maladie de Parkinson	121
B.	Mécanisme d'action	123
a)	Stimulation de l'activité de la dopamine	123
b)	Activité glutamatergique	123
c)	Activation de la voie Nrf2	123
d)	Effet anti-oxydant.....	124
e)	Perspective thérapeutique.....	124
3)	Café et sclérose en plaque	125
A.	Action du café sur la sclérose en plaques.....	125
VIII.	Café et maladies cancéreuses	126
1)	Généralités.....	126
2)	Mécanismes d'action du café dans les maladies cancéreuses	126
A.	Cafestol et kahweol	126
B.	Acide chlorogénique et acide caféique.....	127
C.	Propriétés anti-oxydantes	127
D.	Processus de défense	128
E.	Métastases et angiogenèse.....	128
F.	Apoptose.....	128
3)	Café et cancer de la prostate.....	129
A.	Action du café sur le cancer de la prostate	129
B.	Mécanisme d'action	130
a)	Action anti-inflammatoire	130
b)	Action hormonale	131
c)	Action glucidique	131
d)	Action anti-oxydante	132
4)	Café et cancer du sein.....	132

A.	Action du café sur le cancer du sein.....	132
B.	Mécanisme d'action	134
5)	Café et cancer de la peau.....	137
A.	Action du café sur le cancer de la peau.....	137
a)	Etudes chez l'animal	138
b)	Etudes chez l'homme.....	138
B.	Mécanisme d'action.....	140
Partie n° 3 :	Le pharmacien d'officine et le café.....	142
I.	Café et douleur	142
1)	Caféine et antalgiques	142
2)	Effet inhibiteur paradoxal de la caféine	143
3)	Effet antalgique intrinsèque de la caféine	144
4)	Douleurs du post-partum.....	144
5)	Caféine et maux de tête	144
A.	Céphalées de tension et migraines.....	144
B.	Céphalées post-opératoires.....	147
C.	Céphalées hypniques	147
D.	Effet paradoxal du café et des maux de tête.....	147
6)	Mécanisme d'action	148
A.	Caféine	148
B.	Cafestol et kahweol	150
II.	Café et sport	151
1)	Historique de la lutte antidopage	151
2)	Action du café sur les performances sportives.....	152
3)	Mécanisme d'action	153
4)	Action du café sur l'hydratation.....	154
III.	Dépendance, sevrage et surdosage.....	154
1)	Dépendance	154
2)	Syndrome de sevrage	155
3)	Effet « renforçateur »	156
4)	Surdosage et intoxication à la caféine	156
IV.	Café et interactions médicamenteuses.....	157
1)	Caféine et contraceptifs oraux.....	157
2)	Caféine et antalgiques	157
3)	Caféine et fluvoxamine	158
4)	Caféine et fluoroquinolones	158
5)	Caféine et théophylline.....	159
6)	Caféine et éphédrine.....	160
7)	Caféine et anti-hypertenseurs	161
8)	Caféine et benzodiazépines	161
9)	Caféine, antidépresseurs et anti-épileptiques	162
V.	Médicaments à base de caféine	163
1)	Médicaments par voie orale	163
A.	Médicaments antalgiques	163
B.	Médicaments anti-migraineux.....	165
C.	Médicament dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.....	165
D.	Autres indications.....	166
2)	Médicaments par voie cutanée	166
VI.	Produits dérivés à base de caféine.....	169
1)	Caféine et compléments alimentaires.....	169

2) Les boissons dites « énergisantes »	169
VII. Caféine et doses seuils.....	170
Conclusion.....	173
Bibliographie	174
Annexe 1 - spécialités médicamenteuses contenant de la caféine	211

Liste des abréviations

AMA : Agence Mondiale Antidopage

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BDE : Boissons Dites Energisantes

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CIO : Centre International Olympique

COX : CycloXygenase

COXIB : CycloXygenase InhiBitor

CRP : C-Reactive Protein

ECG : ElectroCardioGramme

EEG : ElectroEncephalogramme

EFSA : European Food Safety Authority

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

FDA : Food and Drug Administration

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GMS : Grandes et Moyennes Surfaces

HR : Hazard Ratio

IAAF : International Association of Athletics Federations

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

IGF : Insulin-like Growth Factor

IC : Intervalle de Confiance

OR : Odds Ratio

PDE : PhosphoDiEsterases

PPAR : Peroxisome Proliferator Activated Receptor

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

ROS : Reactive Oxygen Species

RR : Risque Relatif

SHBG : Sex Hormon Binding Globulin

SNC : Système Nerveux Central

TNF : Tumor Necrosis Factor

UGD : Ulcère Gastro Duodéal

UV : UltraViolet

Rapport-Gratuit.com

Glossaire

Agénésie rénale bilatérale¹ : absence totale de développement rénal, d'uretères engendrant l'absence de fonction rénale fœtale.

Anotie² : absence congénitale du pavillon d'une ou des deux oreilles.

Atrésie de l'œsophage³ : malformation de l'œsophage se caractérisant par une occlusion congénitale de l'œsophage en forme de cul-de-sac. Les aliments ainsi que la salive ne peuvent donc pas être acheminés jusque dans l'estomac.

Atrésie intestinale⁴ : occlusion congénitale partielle ou complète de la lumière de l'intestin.

Cholécystectomie : ablation de la vésicule biliaire.

Encéphalocèle⁵ : extériorisation d'une partie du cerveau à travers un orifice crânien.

Hypoplasie rénale⁶ : développement insuffisant du système rénal conduisant à un rein de petite taille mais qui reste fonctionnel.

Microtie⁷ : malformation congénitale correspondant à un développement insuffisant du pavillon de l'oreille.

Spina bifida⁸ : anomalie de fermeture du tube neural au cours de l'embryogénèse, entraînant une malformation de la colonne vertébrale et de la moelle épinière.

¹ Orphanet. Agénésie rénale bilatérale, [en ligne], http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=1848, consulté le 15 avril 2016.

² Dictionnaire français. Anotie, [en ligne], <http://www.linternaute.com/dictionnaire/fr/definition/anotie/>, consulté le 15 avril 2016.

³ Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Atrésie, [en ligne], <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=atr%C3%A9sie>

⁴ Hopitaux Universitaires Genève. Atrésie de l'intestin, [en ligne], <http://www.hug-ge.ch/chirurgie-pediatrique/atresie-de-lintestin>, consulté le 15 avril 2016.

⁵ Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Encéphalocèle, [en ligne], <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=enc%C3%A9phaloc%C3%A8le>, consulté le 15 avril 2016.

⁶ Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Hypoplasie rénale, [en ligne], <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=hypoplasie+r%C3%A9nale>, consulté le 15 avril 2016.

⁷ Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Microtie, [en ligne], <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=microtie>, consulté le 15 avril 2016.

⁸ Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Spina bifida, [en ligne], <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=spina+bifida>, consulté le 15 avril 2016.

Introduction

Le café est la deuxième marchandise la plus échangée dans le monde après le pétrole. Préparée à partir de cette matière première la boisson du même nom, connue et utilisée depuis plusieurs siècles, est en effet l'une des plus consommées au monde. Autrefois à l'origine de vives hostilités et d'interdiction dans certains pays, sa consommation est aujourd'hui banalisée. Plus qu'une simple boisson, le café est devenu l'objet d'un rituel: à la fin des repas ou pendant les pauses, au travail comme à la maison, entre collègues ou en famille, boire du café est désormais une habitude ancrée dans notre quotidien. Les « pauses-café » deviennent des moments privilégiés pour tisser un lien social, discuter et échanger.

Boire du café est la promesse d'une action stimulante : vigilance et éveil sont augmentés, le sommeil est éloigné et la concentration améliorée. Certaines personnes ressentiront cependant une difficulté à s'endormir, des palpitations ou une excitation, alors que d'autres ne ressentiront pas ces effets. Pourquoi ces réactions différentes entre les individus? Qu'en est-il réellement de cette boisson? Est-elle véritablement inoffensive pour l'organisme humain? « Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison », l'alchimiste Paracelse nous livre dans cette phrase le dilemme auquel sont confrontés les scientifiques qui peinent à nous donner une réponse claire sur le sujet. Car si de nombreux bienfaits ont été décelés chez l'homme, une trop grande quantité ingérée peut aussi devenir source de désagréments : tachycardies, palpitations, idéations, insomnies, nervosités. De ce fait, une consommation prudente sera de mise pour plusieurs catégories de la population. Les femmes enceintes ou en âge de procréer devront ainsi être attentives à leur prise de café en raison de possibles effets néfastes sur les chances de concevoir ou sur un retard de croissance foetale. Les enfants et les adolescents seront quant à eux particulièrement sensibles aux troubles du sommeil qu'engendre le café.

A l'inverse, une variété d'études nous dévoile toutes les richesses de ce breuvage aux effets insoupçonnés et souvent méconnus du consommateur : diminution du risque de diabète de type II, de maladies neurodégénératives ou encore de maladies cancéreuses. Les bienfaits de la caféine représentent pour les chercheurs l'espoir de nouvelles thérapeutiques. L'analyse de sa structure combinée à l'étude de son mécanisme d'action conduisent à des pistes de recherches innovantes quant à de nouvelles cibles thérapeutiques ou molécules. La maladie de

Parkinson est ainsi un exemple de pathologie pour laquelle des essais cliniques, qui semblent prometteurs, ont déjà été entrepris.

Si, principalement responsable des effets décrits, la caféine est le constituant le mieux connu de cette boisson, le café est toutefois un mélange complexe de molécules variées. Majoritairement responsable des effets décrits, la caféine est le constituant le mieux connu. D'autres composants tels que les polyphénols, les diterpènes ou encore les phyto-oestrogènes sont également présents dans le café et sont impliqués dans certaines actions sur l'organisme humain. A l'officine, plusieurs spécialités médicamenteuses contiennent de la caféine. On la retrouve notamment associée aux antalgiques dont elle augmente l'action. Des interactions médicamenteuses entre la caféine et certains traitements ont été observées. Elles doivent de ce fait être connues du pharmacien. A chaque période de la vie correspond une typologie de personnes susceptible d'être concernée par la prise de café. Le pharmacien devra alors conseiller la femme enceinte, les sportifs, les étudiants, les personnes souffrant de troubles du sommeil, mais aussi de pathologies cardiaques ou digestives. Il gardera à l'esprit que la caféine peut se trouver dans de multiples produits dont il faudra tenir compte dans la dose quotidienne ingérée : café, thé, chocolat, sodas, boissons dites énergisantes, médicaments, compléments alimentaires.

Sur ces bases, nous traiterons ici de l'histoire du café, de ses effets sur l'organisme humain et de sa place dans le métier du pharmacien d'officine.

Afin de faciliter la lecture, des conclusions sont indiquées à la fin de certaines parties. Elles synthétisent les résultats des différentes études abordées.

Préambule

I. Etudes épidémiologiques

Différents types d'études⁹ épidémiologiques sont utilisés afin de mettre en évidence une relation de cause à effet entre un facteur F et une maladie M. On parle alors d'épidémiologie analytique, par opposition à l'épidémiologie descriptive qui ne cherche pas à faire de lien entre F et M, mais qui décrit la fréquence des maladies et s'intéresse à sa variation en fonction du temps, de l'espace et de certaines caractéristiques. Ce chapitre se propose de décrire et d'expliquer brièvement la terminologie employée dans ce type d'études.

1) Méta-analyse

Elle évalue les résultats de plusieurs études réalisées sur un même sujet afin de donner une conclusion globale. Cette technique permet d'obtenir un échantillon plus large et un plus grand nombre d'événements testés. Néanmoins, la fiabilité du constat final est dépendante de la qualité et de la précision méthodologique des études qui sont prises en compte. C'est la raison pour laquelle ces dernières doivent être choisies avec précision afin d'écarter celles qui présentent trop de biais dans leur réalisation.

2) Etude de cohorte

-Prospective (le plus fréquent) : Au début de l'étude, les participants ne sont pas porteurs de la pathologie ou du paramètre étudié, et personne ne sait donc qui sera malade ou non. Le but est de découvrir si leur exposition à F influe sur la survenue de ladite pathologie. Deux catégories de sujets sont constituées: l'une est exposée au facteur F et l'autre ne l'est pas (*cf.* figure n° 1). Un recueil d'informations d'exposition à F et d'apparition de la pathologie est mis en place et se fera sur un temps plus ou moins long selon la maladie considérée. Lorsque le temps de suivi déterminé s'achève, nous regardons si le développement de M est plus ou

⁹ The Association of Faculties of Medicine of Canada. Les études par observation, [en ligne], <http://phprimer.afmc.ca/Lesmethodesetudierlasante/Chapitre5LvaluationDesPreuvesEtDeL146information/Lestu desparobservation>, consulté le 10 mars 2016.

moins fréquent chez les sujets exposés ou non à F. Les résultats s'expriment sous forme de risque relatif¹⁰.

- Avantages : études les plus fiables et performantes. Recueil « aveugle » des données car ni le chercheur ni le participant ne savent si la maladie est présente ou non. Plusieurs pathologies peuvent être suivies en même temps ;
- Inconvénients : coûteuse, long suivi avec le risque de perdre de vue plusieurs personnes avant la fin de l'enquête. Méthode inadaptée pour les maladies rares.

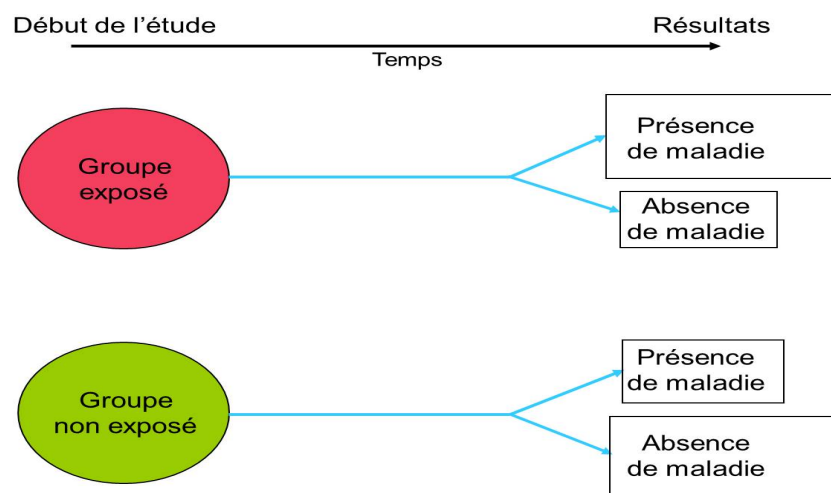


Figure n° 1 : Etude de cohorte¹¹

-Rétrospective : Les groupes exposés et non exposés sont définis *a posteriori*. L'observation de la maladie se fait à partir des données existantes.

3) Etude cas-témoin

Deux groupes de personnes sont recrutés (*cf.* figure n° 2) : d'un côté, ceux qui sont atteints de la maladie M (« les cas »), et de l'autre, ceux qui ne le sont pas (« les témoins »). Chaque personne est ensuite interrogée sur son exposition passée à F, il s'agit donc d'une étude rétrospective. Grâce à ces renseignements, nous pouvons détecter si les cas ont été plus exposés à F que les témoins.

¹⁰ *Vide infra*. Définitions associées et notions statistiques, p. 21.

¹¹ The Association of Faculties of Medicine of Canada. Les études par observation. *Op.cit.*

- Avantages : moins coûteuse à réaliser que l'étude de cohorte, donc plus fréquente. L'étude des maladies rares est possible. Plusieurs facteurs de risques peuvent être étudiés ;
- Inconvénients : biais de mémoire car les informations sont recueillies *a posteriori*. C'est une technique moins performante que l'étude de cohorte.

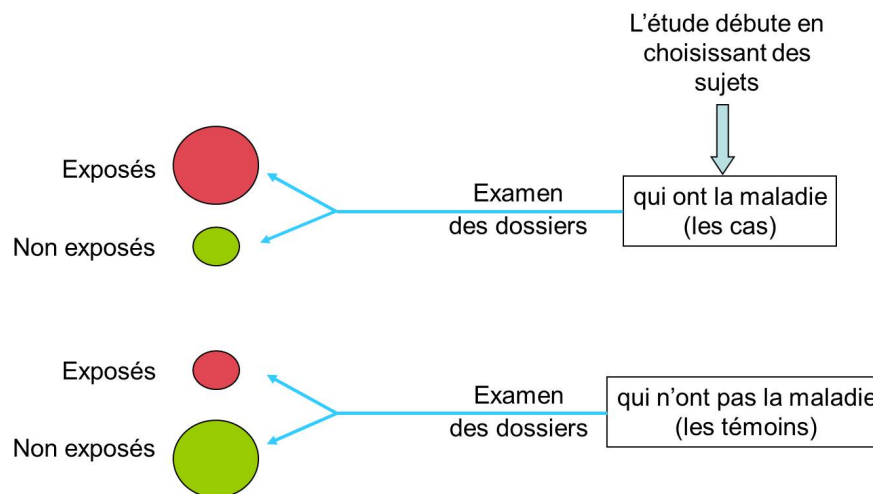


Figure n° 2 : Etude cas-témoins¹²

4) Etude transversale

Les participants sont questionnés simultanément sur la présence ou l'absence de la maladie et sur leur exposition passée et présente au facteur F. Il s'agit d'une coupe de la population qui mesure la fréquence de M à un moment donné. L'investigation se déroule sur une courte durée.

- Avantages : faciles à mettre en œuvre ;
- Inconvénients : biais de mémoire; performance moindre que les méthodes prospectives. Une relation causale ne peut être établie car la relation temporelle n'est pas déterminée à cause de l'absence de suivi chronologique sur une longue période.

¹² The Association of Faculties of Medicine of Canada. Les études par observation. *Op.cit.*

II. Les biais

Un biais est présent si une estimation diffère systématiquement de la vraie valeur¹³. Elle fait référence à une erreur dite systématique, c'est-à-dire qu'elle présente le plus souvent une cause reconnaissable telle qu'une erreur dans le choix de l'échantillon ou dans la mesure. Les études s'efforcent autant que possible à rechercher ces biais afin de les supprimer ou de les minimiser.

- biais de sélection : fait référence au choix de l'échantillon ou à la conception de l'étude. Par exemple, les groupes d'observation sélectionnés ne sont pas comparables en raison d'une sélection différente pour les cas et les témoins (*e.g.* choix géographique, âge, sexe). Le biais de sélection peut entraîner une sous-estimation ou une surestimation de l'effet d'un facteur ;
- biais de mémoire ou de rappel : lié au fait que les personnes atteintes de la maladie M se souviennent davantage de leurs expositions au facteur F qu'une personnes indemne de M ;
- biais de subjectivité : l'enquêteur peut parfois être au courant des sujets qui sont exposés à F ou atteints de M. Cette connaissance peut influencer l'intensité avec laquelle la recherche est menée.
- biais lié au facteur de confusion : le facteur de confusion est un paramètre variable, autre que le facteur F, mais qui intervient également dans l'apparition de M. Par exemple, si nous étudions le lien entre la survenue du cancer du poumon (M) et l'exposition professionnelle à l'amiante (F), il faudra tenir compte du facteur de confusion que représente le tabac. L'expression « après ajustement des facteurs de confusion » est souvent retrouvée dans les études et signifie que ces biais ont été pris en compte et ajustés afin de ne pas fausser le bilan final.

¹³ The Association of Faculties of Medicine of Canada. Le biais, [en ligne], [http://phprimer.afmc.ca/fr/Lesmethodesetudierlasante/Chapitre5LvaluationDesPreuvesEtDeL146information/Le](http://phprimer.afmc.ca/fr/Lesmethodesetudierlasante/Chapitre5LvaluationDesPreuvesEtDeL146information/Le%20biais) biais, consulté le 20 avril 2016.

III. Définitions associées et notions statistiques

Risque¹⁴ : probabilité de survenue d'un évènement pendant un temps donné.

Facteur de risque : paramètre associé statistiquement à l'apparition d'une maladie. Il favorise le développement d'une pathologie sans en être la cause.

Incidence d'une maladie: nombre de nouveaux cas de la maladie au cours d'un temps donné.

Risque relatif (RR) : rapport de l'incidence de la maladie dans le groupe exposé au facteur F sur l'incidence de maladie dans le groupe non exposé. Il ne peut être exprimé que dans les études de cohorte.

Le résultat est interprété de la façon suivante :

- $RR=1$: absence d'association entre le facteur F et la maladie M ;
- $RR>1$: association positive : la maladie est plus présente chez les sujets exposés que non exposés. Il existe un lien entre la maladie M et le facteur F qui devient alors un facteur de risque ;
- $RR<1$: association inverse : la maladie est moins présente chez les sujets exposés que non exposés. Le facteur est dit « protecteur ».

Odds ratio (OR) : rapport de la probabilité de survenue d'un évènement sur la probabilité de non survenue de celui-ci. Il peut être calculé dans tous les types d'études.

- $OR=1$: absence d'association entre le facteur F et la maladie M;
- $OR>1$: association positive, le facteur est un facteur de risque ;
- $OR<1$: association inverse, le facteur est protecteur.

Hazard ratio (HR) : correspond au rapport des risques instantanés entre le groupe traité et le groupe contrôle. Il rend compte de la survenue d'un évènement en fonction du temps selon la présence ou non du facteur F. Les résultats se lisent de la même façon que pour le RR.

¹⁴ Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B. Revue Médicale de Liège. 2012. Les définitions qui vont suivre sont également tirées de cet article.

Intervalle de confiance 95% (IC95%) : indique l'intervalle dans lequel les valeurs obtenues de l'OR ou du RR dans la population ont 95% de chance de se trouver.

Degré de significativité (p): il quantifie le risque d'erreur, à savoir la probabilité que les différences relevées entre les sujets exposés et non exposés dans l'étude, n'existent pas dans la population dont est issu l'échantillon. Une valeur seuil est préalablement définie par les auteurs, généralement de 5%. La valeur de p obtenue sera ensuite comparée au seuil choisi. Lorsque celle-ci est inférieure au seuil, nous pouvons dire que l'association est significative. Si elle est supérieure au seuil, l'hypothèse nulle (*i.e.* l'absence de relation entre le facteur F et la maladie M) n'est pas rejetée, mais on ne peut pas conclure quant à la corrélation entre les deux paramètres considérés.

- $p \leq 0.01$: très forte présomption contre l'hypothèse nulle. La relation causale est donc fortement probable.
- $0.01 < p \leq 0.05$: forte présomption contre l'hypothèse nulle
- $0.05 < p \leq 0.1$: faible présomption contre l'hypothèse nulle
- $p > 0.1$: pas de présomption contre l'hypothèse nulle

IV. Les critères de Hill

Les critères de Hill sont des paramètres qui permettent de vérifier que la relation est causale¹⁵ (*cf.* tableau n° 1) :

- force de l'association : mesurée grâce au RR ou à l'OR dont des valeurs quantitatives élevées sont en faveur d'une relation causale entre le facteur F et la maladie M ;
- relation dose-effet: existence d'un lien entre le niveau d'exposition à F et la probabilité de développer la maladie M ;
- reproductibilité des résultats : la relation entre le facteur F et la maladie M doit être observée dans plusieurs études menées pour des populations et dans des conditions différentes ;

¹⁵ Inserm, Afsset. Cancer et environnement. 2008.

- plausibilité biologique : témoigne d'une cohérence avec les connaissances biologiques actuelles. L'association décelée peut s'expliquer par une hypothèse de mécanisme d'action satisfaisante ;
- temporalité : l'exposition au facteur F précède l'apparition de la maladie M ;
- spécificité de l'association : une cause conduit à un seul effet ;
- données expérimentales : existence d'études expérimentales biologiques ou animales, dont les conclusions sont en accord avec ce qui est observé chez l'homme ;
- analogie par rapport à d'autres relations causales et à leurs mécanismes.

Paramètres	Statut de la relation causale
La majorité des critères sont remplis : Un grand nombre d'études obtiennent des conclusions similaires	Relation causale convaincante
La plupart des critères sont remplis : Existence d'études contradictoires	Relation causale probable
Quelques critères sont remplis	Relation causale possible
La majorité des critères sont absents	Absence de relation causale

Tableau n° 1 : Statut de la relation causale en fonction des critères de Hill et des études existantes¹⁶

¹⁶ Adapté de : Afssaps, afssa. Sécurité et bénéfices des phyto-oestrogènes apportés par l'alimentation recommandations, [en ligne], <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>, consulté le 19 avril 2016.

Partie n°1 : Généralités sur le café : plante et boisson

I. Histoire du café^{17,18}

Deux types de caféiers sont cultivés : *Coffea arabica* et *Coffea robusta*. L'espèce *arabica* est la plus ancienne et celle qui est la plus cultivée. Le *robusta* fut découvert plus tardivement, vers le XIX^{ème} siècle.

A l'origine, le café poussait à l'état sauvage en Ethiopie, berceau du *Coffea arabica*. Il était alors utilisé en bouillie pour ses vertus médicinales : de là est née la coutume de consommer du café. Avicenne (980-1037), un médecin iranien s'intéressa lui aussi au café qu'il prescrivait comme médicament pour ses effets thérapeutiques sur le tube digestif et le cœur.

La diffusion de l'implantation du café commença par le passage de la mer Rouge : le café qui était cueilli en Ethiopie fut transplanté au Yemen où la culture et les plantations du café commencèrent vers le XII^{ème} siècle. L'Arabie fut le pays qui vit naître le véritable essor du café. A partir du 15^{ème} siècle, la consommation de café se répand en Orient dans le monde musulman comme une épidémie : les grains qui, pour des raisons climatiques, étaient alors cultivés à plusieurs milliers de kilomètres des lieux de consommation étaient amenés directement à dos de chameaux en Egypte, Syrie, Turquie... (cf. figure n° 3)

¹⁷ Stella A. L'ABCdaire du café. 1998.

¹⁸ Hardy C. Le café: des mots et des saveurs. 1998.



Figure n° 3 : Marchands de café Yéménites¹⁹

En 1554 à Istanbul, les premières boutiques où l'on boit du café voient le jour sous la direction de deux syriens. C'est un succès immédiat qui, bien plus qu'une mode, devient un art et une façon de vivre.

L'expansion du café est favorisée par la secte des soufis qui répandirent le café jusqu'au Caire et à la Mecque où il se propagea ensuite dans le monde musulman. Ils utilisaient alors le café afin de se maintenir éveillés lors de leurs prières quotidiennes. Si le café rencontre un franc succès en Orient, ce n'est cependant pas le cas partout : en 1511 il fut interdit provisoirement à la Mecque et en 1532 au Caire. En effet, le café était alors interdit par le Coran, à cause de ses propriétés enivrantes et « toxiques ».

Le café fit son apparition en Europe à partir du milieu du 17^{ème} siècle. Au commerce ancestral du café du Yemen se substituèrent peu à peu les grandes compagnies maritimes européennes. En 1600 fut fondée à Londres la East India Company qui envoya en premier des navires vers les Indes. Une dizaine d'années plus tard, ils abordaient Moka et furent les premiers à analyser les perspectives commerciales offertes par « la côte du café » yéménite.

En 1602, la fondation de la compagnie hollandaise des Indes orientales s'intéresse aux épices et au café, et c'est le marchand Pieter Van der Broecke qui réussit à obtenir de bonnes

¹⁹ Crédit photo : Le bon café. Histoire d'un élixir nommé « café », [en ligne], <http://leboncafe.fr/vertus-du-cafe/histoire-dun-elixir-nomme-cafe.html>, consulté le 24 avril 2016.

conditions d'achat du grain. Cependant, jalousement gardés et protégés par le Yemen qui les rendaient stériles par ébouillantage avant leur commercialisation, les grains de café ne pouvaient pas être replantés dans un autre pays. En 1616, le marchand hollandais décida alors de voler quelques grains à Moka qui furent rapportés au jardin botanique d'Amsterdam où ils devaient prospérer pendant 40 ans. Ce n'est donc qu'en 1658, moins d'un demi-siècle plus tard que les Hollandais décidèrent de cultiver le café dans leurs colonies à Ceylan puis dans le sud de l'Inde (*cf.* figure n° 4).



Figure n° 4 : Plantations de café²⁰

En 1696, ils exportent leurs plantations d'Inde jusqu'à Batavia où commença alors la culture dans l'archipel Indonésien. Les plantations se développent grâce au travail de paysans réduits en esclavage par les Hollandais. Quelques années plus tard ils mettent en place une traite d'esclaves qui fournit de la main d'œuvre pour les cultures.

En 1710, les plants sont envoyés à Surinam, une colonie hollandaise située sur le continent américain et étroitement gardés jusqu'en 1719 où des Français vinrent dérober des plants qu'ils rapportèrent à Cayenne en Guyane où ils furent plantés avec succès. Le café sera ensuite acclimaté dans les Antilles et dans l'île Bourbon, transporté par la Compagnie des Indes.

²⁰ Crédit photo : Café privilège. Mais quelle est l'origine du café ?, [en ligne], <https://www.cafe-privilège.com/actu-141-mais-quelle-est-lorigine-du-cafe-.html>, consulté le 24 avril 2016.

En 1722, un officier portugais, Francisco de Melo Plaheta fut envoyé en Guyane afin de subtiliser lui aussi des plants de caféier pour la colonie portugaise située alors au nord de l'actuel Brésil. Le vol proprement dit n'eut cependant pas lieu car au cours d'une réception à Cayenne, Mme de Guillonet, la femme du gouverneur fut séduite par cet officier et lui offrit les plants de caféiers tant convoités. Ceux-ci furent à l'origine des plantations du café brésilien. A l'image des cultures Hollandaises, des milliers d'esclaves venus d'Afrique participèrent à cette caféiculture (cf. figure n° 5).



Figure n° 5 : Main d'œuvre abondante dans les plantations de café²¹

Une main d'œuvre abondante était en effet nécessaire pour défricher les forêts, entretenir les plantations et les récoltes. Ce sont également les portugais qui plus tard, dans l'actuel Angola découvriront une autre variété d'*arabica* qu'ils mettront en culture. Plus haut et plus robuste, ils le baptisèrent *Coffea canephora* qui allait ensuite être connu sous le nom de sa variété principale : le *robusta*.

²¹ Crédit photo. Imagenes tropicales. Costa Rica : Plantation de café, [en ligne], <http://www.costarica-nature.org/Costa-Rica/cafe/1A.Plantation-cafe-1893.php>, consulté le 24 avril 2016.

Si le vol de plants fut nécessaire à la plantation dans les colonies françaises, il n'en fut pas de même pour la France : en 1715, un sultan du Yemen, atteint d'une maladie et guérit par un médecin français, offrit en remerciement quelques plants de caféiers à Louis XIV. Ils seront ensuite amenés sur l'île Bourbon par Gabriel de Clieu. Auparavant et depuis 1709, les Français allaient se ravitailler en grains de café à Moka suite à des droits qu'ils avaient achetés sur place.

La ville de Moka, petit port du Yemen en bordure de la mer Rouge connaît au 16^{ème} siècle une prospérité croissante grâce au commerce du café. Entre 1650 et 1750, tout le café consommé en Arabie et en Europe provient principalement du Yemen : les marchands anglais, français ou hollandais viennent renforcer l'engouement pour Moka en y effectuant leur approvisionnement. En France, c'est par le port de Marseille que transite le café avant d'être importé dans les différents pays d'Europe (Italie, Suisse, pays de l'Europe du nord). Le port d'Hodeidah quant à lui, est fréquenté par des marchands turcs et égyptiens. Au début du 18^{ème} siècle, une concurrence s'établit entre Moka et les nouvelles régions qui cultivent désormais le café, et le déclin du port est inévitable.

A partir du 18^{ème} siècle, les grandes compagnies maritimes peuvent s'approvisionner directement en grain de café par un accès direct au Yemen par le tour de l'Afrique. L'East India Company et la compagnie des Indes Orientales venaient ainsi acheter du café à Moka.

A la fin du 18^{ème} siècle, le café est cultivé en Colombie, en Amérique centrale, en Jamaïque ou encore aux Philippines grâce aux puissances coloniales. Le port de Marseille qui détenait le monopole de l'importation du café jusqu'au début du 18^{ème} siècle, est peu à peu supplanté par d'autres ports de l'Atlantique tels que Bordeaux et le Havre. Au 19^{ème} siècle, ces deux ports deviennent les plus importants de France, recevant le café des Antilles et d'Afrique. Le port du Havre devient alors la plaque tournante pour le commerce des grains venant des Antilles, de l'Afrique ou encore du Brésil. En Italie, c'est à Venise que se trouve le premier grand port européen à réceptionner du café. Aux Pays-Bas, c'est Amsterdam qui deviendra une ville où l'activité sera importante aux 17^{ème} et 18^{ème} siècles grâce au commerce du café.

L'apparition du café se heurta à quelques hostilités ; des catholiques romains demandèrent au pape Clément VIII son interdiction : la couleur noire du café ne pouvait venir que du diable !

Le pape qui appréciait le café n'honora pas cette demande et aucune interdiction ne fut imposée aux catholiques.

En Angleterre, une « Women's petition against coffee » circula à Londres en 1674, suite au succès et à l'esprit libertaire qui régnait dans les *coffee houses*.

Quant à l'Allemagne, elle s'inquiéta de l'impact économique du café sur l'économie prussienne basée sur la consommation de bière. Frederic II instaura un monopole de la torréfaction, interdisant ainsi aux allemands de griller le grain dans leurs propres habitations.

En Suède, le café fut interdit à plusieurs reprises au cours du 18^{ème} siècle. Considéré comme un luxe superflu et un poison, ils ne purent boire du café qu'à partir de 1853.

II. Le marché du café

1) L'exportation

- Le café est la deuxième marchandise la plus échangée au monde après le pétrole.
- +2% d'exportation du café d'octobre 2015 à février 2016 en comparaison de la même période de l'an passé ;
- 9.21 millions de sacs (60 kg) exportés en février 2016 contre 9.05 millions en février 2015 ;
- 70.98 millions de sacs d'*arabica* exportés de février 2015 à février 2016 contre 68.59 millions l'année précédente;
- 41.86 millions de sacs de *robusta* exportés de février 2015 à février 2016 contre 45.80 millions l'année précédente.

Les principaux pays exportateurs en 2014-2015 sont le Brésil (~ 15 millions de sacs), le Vietnam (~9 millions de sacs) et la Colombie (~5 millions de sacs)²².

2) L'importation

- 18.9 millions de sacs (60 kg) importés en Union Européenne en 2015 ;
- 6.7 millions de sacs importés aux Etats-Unis en 2015 ;
- 1.8 millions de sacs importés au Japon en 2015²³.

²² International Coffee Organization. Trade statistics tables, [en ligne], http://www.ico.org/trade_statistics.asp?section=Statistics, consulté le 19 avril 2016.

3) La production mondiale

- 143.4 millions de sacs (60 kg) produits en 2015-2016 ;
- +1.4% de production en 2015-2016 par rapport à l'année 2014-2015 ;
- +3.7% de production de *robusta* en 2015-2016 ;
- -0.1% de production d'*arabica* en 2015-2016.

A l'image des exportations, les principaux pays producteurs en 2015 sont le Brésil (~ 43 millions de sacs), le Vietnam (~27 millions de sacs) et la Colombie (~13 millions de sacs)²⁴.

4) La consommation de café

- 150.2 millions de sacs (60 kg) consommés dans le monde en 2014 (*cf.* figure n° 6) ;

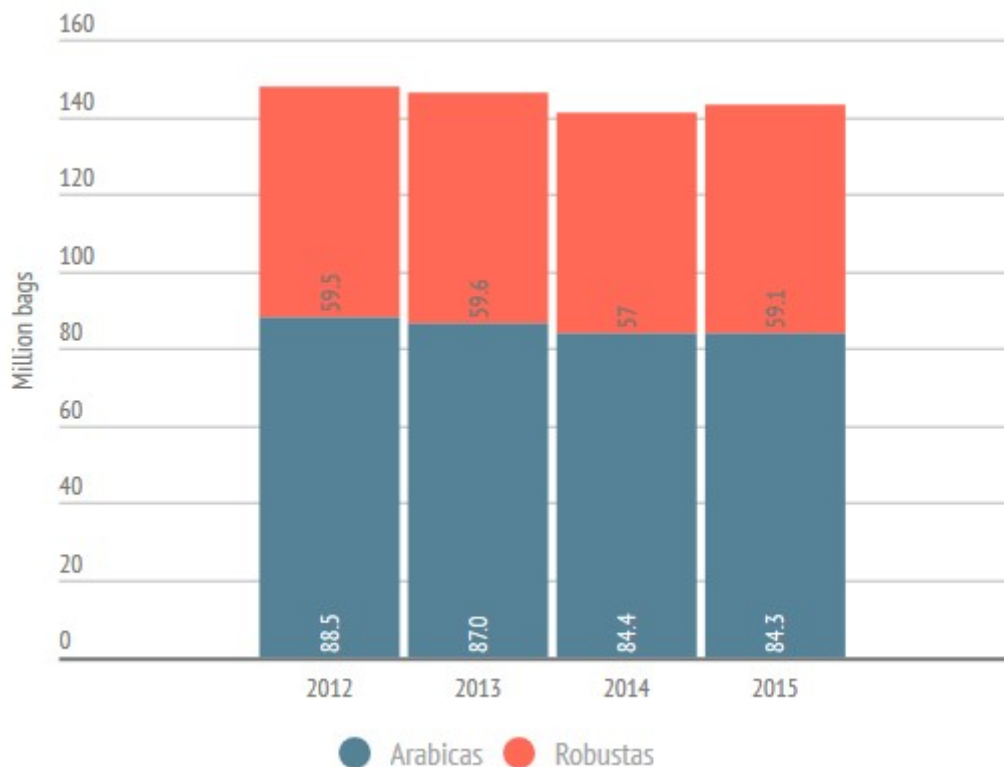


Figure n° 6 : Consommations annuelles (2012-15) des deux variétés de café²⁵

²³ International Coffee Organization. Trade statistics tables. *Op.cit.*

²⁴ International Coffee Organization. Trade statistics tables. *Op.cit.*

²⁵ International Coffee Organization. The current state of the global coffee trade, [en ligne], http://www.ico.org/monthly_coffee_trade_stats.asp, consulté le 19 avril 2016.

- +2.5% de consommation depuis 2011 ;
- 5.6 millions de sacs consommés en France en 2014 ;
- 5.2 kg/an/habitant de café consommés en France ;
- 11.4 kg/an/habitant de café consommés en Finlande, plus grand consommateur mondial de café²⁶(cf. tableau n° 2).

Rang	Pays	Consommation annuelle de café par habitant
1	Finlande	11.4 kg
2	Suède	10.4 kg
3	Norvège	8.68 kg
4	Autriche	8.3 kg
5	Danemark	8 kg
6	Suisse	7.63 kg
7	Canada	6.67 kg
8	Allemagne	6.3 kg
9	Grèce	5.93 kg
10	Brésil	5.90 kg

Tableau n° 2 : Classement non exhaustif des pays selon leur consommation de café par
habitant en 2014²⁷

5) Le cours du café

Malgré des épisodes durant lesquels le prix du café apparaît à la hausse sur les marchés mondiaux, la valeur nette de la marchandise a continuellement décliné depuis 2011 (cf. figure n° 7 et n° 8).

²⁶ International Coffee Organization. Country data on the global coffee trade, [en ligne], http://www.ico.org/profiles_e.asp, consulté le 19 avril 2016.

²⁷ Adapté de : International Coffee Organization. Country data on the global coffee trade. *Op.cit.*



Figure n° 7 : Variation du prix du *robusta* (en \$/tonne) depuis 2011²⁸



Figure n° 8 : Variation du prix de l'*arabica* (en cents/lb) depuis 2011²⁹

²⁸ Les Echos. Cours matière café Robusta, [en ligne], <http://investir.lesechos.fr/cours/matiere-premiere-cafe-robusta-londres,wmpcb,lkd,lkd,opid.html#>, consulté le 19 avril 2016.

6) Le marché de la dosette

En 1999, le groupe Nestlé lance sous la marque Nespresso®, sur le marché français, ses dosettes, nouvelles formes de présentation du café³⁰. Le concept consiste à proposer aux consommateurs des machines à café à des prix abordables et qui ne sont compatibles qu'avec les dosettes Nespresso®. Bien que le prix de vente de ce café soit très élevé -près de 3 fois supérieur à celui du café moulu- les consommateurs s'empressent d'acheter ces dosettes qui sont alors assimilées à un produit de luxe : lieux de vente sélectifs dans des magasins haut de gamme, acteur célèbre comme égérie de la marque, publicités, nombreuses variétés de dosettes proposées (cf. figure n° 9).



Figure n° 9 : Une grande variété de capsules est disponible sur le marché³¹

Le produit est de qualité, l'utilisation d'une capsule en aluminium garantie une bonne conservation du café, une collecte des capsules usagées est mise en place et un programme de développement durable voit le jour en 2003. Les arguments avancés par Nespresso® sont nombreux et les mots employés pour vanter les mérites du café sont choisis avec soin : « promesse d'une tasse parfaite », « alchimie magique », « associations de chaque élément dans des proportions étudiées pour sublimer leur splendeur individuelle », « à l'instar des parfumeurs, qui connaissent parfaitement l'harmonique de leurs ingrédients, nos experts en

²⁹ Les Echos. Cours matière Arabica, [en ligne], <http://investir.lesechos.fr/cours/matiere-premiere-arabica-new-york,wmpcb,kc,kc,opid.html>, consulté le 19 avril 2016.

³⁰ Caféologie. Le marché français en 2006/2007, [en ligne], <http://www.toutsurlecafe.fr/economie/p11.htm>, consulté le 19 avril 2016.

³¹ Crédit photo : Testavis. Payer moins cher les dosettes Senseo et Nespresso, [en ligne], <http://testavis.fr/dosette-senseo-nespresso-solution-payer-moins-cher/>, consulté le 20 avril 2016.

assemblage connaissent le mécanisme de transformation des parfums et des arômes », « l'art de la torréfaction parfaite »³². Les principaux concurrents de Nestlé sont les groupes Sara Lee (Senseo®) et Mondelez International (anciennement Kraft Foods : Tassimo®) qui proposent des machines à café et des dosettes moins chères que celles de Nespresso®. Ces sociétés présentent également une variété de produits qui va bien au-delà du café : thé, cappuccino et chocolat.

Le marché des dosettes arrive dans les GMS par le biais d'autres marques qui s'emparent du concept avec un argument vendeur : les capsules sont 15 à 25% moins cher que les capsules Nespresso®³³. Des marques telles que la Maison du Café® et Carte noire® proposent aujourd'hui des capsules compatibles avec les machines Nespresso®. Plusieurs alternatives moins coûteuses de capsules compatibles avec ces machines ont aussi vu le jour³⁴ :

- les capsules préparées par certains torréfacteurs français qui les remplissent avec leurs propres produits ;
- les capsules à remplir soi-même permettant aux consommateurs de choisir le café de leur choix tout en faisant des économies ;
- les capsules « à faire soi-même » élaborées par recyclage des capsules usagées. Il s'agit de la méthode la plus économique bien que la qualité finale du café obtenu soit loin d'égaler celle des capsules d'origine.

A l'heure actuelle, ce secteur est en pleine croissance puisque ce sont plus de 500 millions de dosettes –toutes marques confondues- qui sont vendues chaque année en France pour un marché mondial estimé de 6 à 7 milliards de capsules par an.

³² Nespresso. Le voyage vers la perfection, [en ligne], <https://www.nespresso.com/fr/fr/coffee-expertise>, consulté le 19 avril 2016.

³³ Planetoscope. Dosettes à café consommées en France, [en ligne], <http://www.planetoscope.com/boisson/394-dosettes-a-cafe-consommees-en-france.html>, consulté le 19 avril 2016.

³⁴ Consoglobe. Nespresso : capsules compatibles au banc d'essai [en ligne], <http://www.consoglobe.com/nespresso-capsules-compatibles-au-banc-dessai-cg>, consulté le 20 avril 2016.

III. La plante et son produit

1) Description botanique^{35,36}

Le café est issu d'un arbuste tropical, le caféier, appartenant à la famille botanique des Rubiacées (*cf.* figure n° 10).



Figure n° 10 : Le caféier³⁷

Cette famille est facilement reconnaissable par la présence de feuilles simples, opposées et présentant des stipules développés. Leurs fleurs sont de petites tailles, régulières, tubuleuses et généralement blanches (*cf.* figure n° 11).

³⁵ Fredot E. Connaissance des aliments : bases alimentaires et nutritionnelles de la diététique. 2012.

³⁶ Dupont F, Guignard J. Abreges-botanique: systématique moléculaire. 2007.

³⁷ Crédit photo : Ethiquable. Oro verde-Commerce équitable au Pérou-Café, [en ligne], <http://www.ethiquable.coop/fiche-producteur/oro-verde-commerce-equitable-perou-cafe>, consulté le 24 avril 2016.

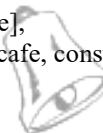




Figure n° 11 : Fleurs du caféier³⁸

Le fruit du caféier est une drupe rouge, très charnue, contenant deux noyaux ayant une face aplatie (*cf.* figure n° 12).



Figure n° 12 : Les fruits du caféier³⁹

³⁸ Crédit photo. Cafés le Bonifieur. Les différences entre café Arabica et Robusta, [en ligne], <http://www.cafes-lebonifieur.fr/blog/news/difference-cafe-arabica-robusta-bonifieur>, consulté le 24 avril 2016.

³⁹ Crédit photo. Cafés le Bonifieur. Les différences entre café Arabica et Robusta. *Op.cit.*

Chaque noyau renferme une graine à albumen corné avec un repli ventral (le « sillon ») recouvert d'un tégument fin : la « pellicule argentée ». Celle-ci est entourée par la « parche », une peau jaune non adhérente. L'ensemble est recouvert par la pulpe (*cf.* figure n° 13).

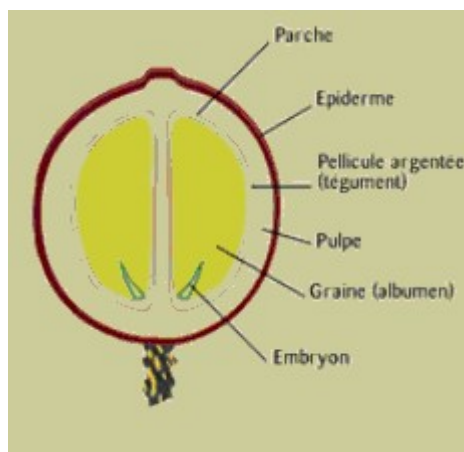


Figure n° 13 : Coupe longitudinale d'une drupe⁴⁰

Le caféier a besoin d'un climat chaud et humide pour se développer et peut mesurer jusqu'à 15 mètres à l'état sauvage. Après une floraison de quelques jours, le caféier donnera des fruits verts ovales ou ronds (à partir de la troisième année seulement), qui après 7 à 11 mois arriveront à maturité sous la forme d'un fruit rouge écarlate.

De nombreuses espèces de caféiers existent, mais nous distinguerons les deux qui sont le plus couramment utilisées pour la fabrication de café. Elles se différencient aussi bien par l'aspect physique des graines que par leurs conditions de culture et leur composition (*cf.* figure n° 14). L'espèce *arabica*, originaire d'Éthiopie, est cultivée en Amérique centrale et en Amérique du sud (Colombie, Équateur, Venezuela...) à haute altitude (entre 500 et 2500 mètres). Sa graine, qui est allongée et plate et le café qui en sera issu a un goût suave et équilibré, légèrement acide.

A l'inverse, l'espèce appelée *robusta*, qui tient son nom de sa robustesse climatique et de sa résistance aux parasites phytopathogènes, est cultivée dans certains pays d'Afrique (Côte d'Ivoire, Madagascar, Cameroun...) et à basse altitude (entre 0 et 1000 mètres). La graine est arrondie et de taille inférieure à celle de l'*arabica*. Le café produit a une saveur âcre et un

⁴⁰ Cafécologie. Le caféier : l'arbre, ses fleurs, ses fruits, [en ligne], <http://www.toutsurlecafe.fr/culture/p5.htm>, consulté le 22 avril 2016.

goût moins raffiné que l'*arabica* : il est plus amer et possède davantage de corps que celui-ci. La teneur en caféine est environ le double de celle de l'*arabica*.

Composants	Pourcentage de matière sèche		Pourcentage d'extraction par l'eau à 100°
	Arabica	Robusta	
Caféine	1,3	2,4	75-100
Trigonelline	1,0	0,7	85-100
Minéraux	4,5	4,7	90
Acides			
- chlorogénique	2,5	3,8	100
- quinique	0,8	1,0	100
Sucres			
- saccharose	0	0	
- sucres réducteurs	0,3	0,3	100
Polysaccharides	33	37	10
Lignine	2,0	2,0	0
Pectines	3,0	3,0	-
Protéines	10	10	15-20
Lipides	17	11	1
Produits caramélisés (ex. mélanoidines)	23	22,5	20-25
Substances volatiles	0,1	0,1	40-80

Figure n° 14 : Comparaison de la composition chimique du *Coffea arabica* et *Coffea robusta*⁴¹

2) La fabrication du café

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'obtention des grains de café⁴² :

Quelques mois après la floraison des arbustes (environ 6 mois pour l'*arabica* et 9 mois pour le *robusta*), les cerises de café seront récoltées avec soins au degré de maturité voulu.

Suite à cette étape, il faudra procéder à l'élimination des enveloppes charnues qui entourent la drupe. C'est l'étape de l'usinage. Pour ce faire, deux techniques sont possibles. Elles diffèrent en fonction de l'espèce de café considérée, du climat du pays et de la qualité recherchée du café.

La première est appelée la voie humide. Après avoir enlevé la peau des cerises, une fermentation va permettre la dégradation de la partie charnue : les fruits sont plongés dans de

⁴¹ Nehlig A. Cahiers agricultures. 2012.

⁴² Comité Français du café. Le traitement du café, [en ligne], http://www.comitefrancaisducafe.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=12&Itemid=62, consulté le 9 février 2016.

l'eau durant un certain temps. Cette technique, souvent utilisée pour l'espèce *arabica* donne des « cafés lavés » qui ont une meilleure teneur en bouche et qui sont moins acides.

La deuxième alternative est la voie sèche, qui est plus couramment employée pour l'espèce *robusta*, notamment dans les pays au climat chaud et à l'humidité faible. En effet, à l'inverse de la voie humide, c'est une technique qui ne nécessite pas d'eau : les cerises de café sont entreposées sur des aires de séchage (séchage artificiel ou grâce au soleil) où la partie charnue va peu à peu se déshydrater et se désagréger au fil des jours.

A l'issue de l'usinage, le noyau du fruit (l'endocarpe) contient encore les grains de café qui y sont enfermés.

Un triage est effectué pour sélectionner les drupes afin de ne garder que celles qui ne sont ni décolorées, ni endommagées (*cf.* figure n° 15).



Figure n° 15 : Le triage des drupes⁴³

Pour récupérer les grains de café (appelés à ce stade, le « café vert »), il faut enlever l'endocarpe en décortiquant les cerises. Les téguments entourant la drupe sont aussi éliminés à cette étape.

3) La décaféination

La décaféination s'effectue ensuite pour obtenir du café décaféiné⁴⁴. A noter cependant que celle-ci n'est jamais totale et qu'une quantité infime de caféine reste présente dans le café

⁴³ Crédit photo : Too beauty food. Tout savoir sur le café, [en ligne], <http://toobeautyfood.canalblog.com/archives/2014/06/23/30126927.html>, consulté le 24 avril 2016.

décaféiné. Un café décaféiné torréfié en grain se définit comme ayant une teneur en caféine inférieure ou égale à 0.1%. Il faut donc enlever la caféine contenue dans les grains, mais conserver les autres composants. Il existe 4 méthodes différentes, contenant les mêmes étapes principales : gonflement du grain (pour faciliter l'extraction de la caféine), extraction de la caféine, lavage à la vapeur pour éliminer les marques restantes de solvant (en fonction de la méthode utilisée) et séchage pour retrouver le taux voulu d'humidité du grain décaféiné. La différence entre les méthodes de décaféination réside dans le choix du solvant utilisé pour l'extraction de la caféine. L'une d'elle utilise l'acétate d'éthyle, une autre du chlorure de méthylène. Dans ces deux cas, il s'agit de mettre en contact le solvant choisi avec les grains gorgés d'eau. L'association de l'eau à la bonne température -car la caféine est très peu soluble dans l'eau froide et soluble dans l'eau bouillante- et du solvant permet l'extraction de la caféine. Une fois versé sur les grains, le mélange (eau/solvant/caféine) est évacué, et l'opération d'extraction est renouvelée jusqu'à l'obtention d'une teneur en caféine inférieure ou égale à 0.1%.

Une extraction est également possible par l'utilisation d'une eau au préalable saturée des principes gustatifs du café (en dehors de la caféine). Les grains de café vert sont trempés dans cette eau saturée : selon le principe de diffusabilité, seule la caféine sera extraite par cette eau jusqu'à ce qu'elle sature elle-même en atteignant son maximum de solubilité. Une filtration est ensuite effectuée pour seulement extraire la caféine par adsorption sur du charbon actif ou grâce à des filtres spécifiques. Les grains de café passent ensuite dans un deuxième bain selon la même opération qui sera répétée jusqu'à l'obtention du taux de caféine désiré (*cf.* figure n° 16).

⁴⁴ Comité Français du café. La décaféination, [en ligne], http://www.comitefrancaisducafe.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=14&Itemid=53, consulté le 9 février 2016.

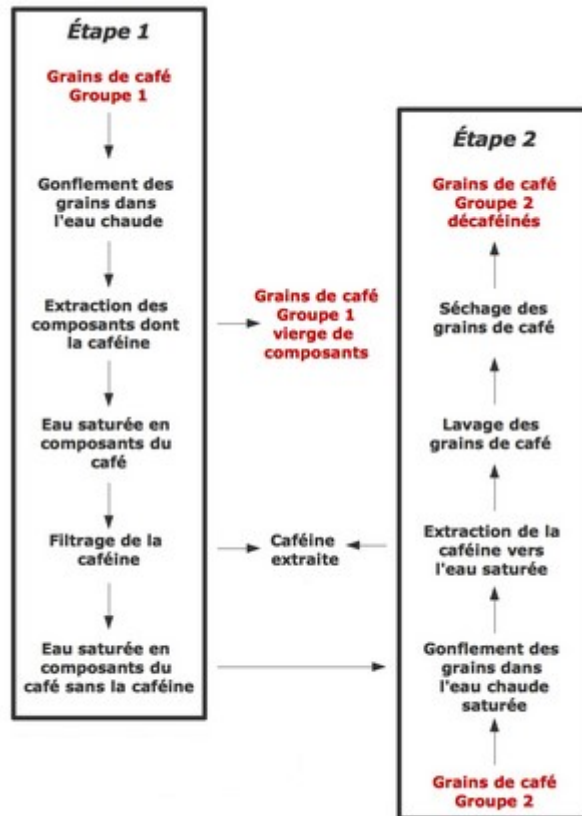


Figure n° 16 : Procédé de décaféination par l'eau⁴⁵

Une autre méthode de décaféination est possible par utilisation de dioxyde de carbone à l'état supercritique. Un fluide supercritique fait référence à un état de matière dont les propriétés physiques se trouvent entre celles d'un liquide et d'un gaz⁴⁶. Il est obtenu lorsque la température et la pression exercées sur le fluide sont supérieures à ses valeurs critiques (*cf.* figure n° 17). Cette technique a l'avantage d'utiliser le dioxyde de carbone supercritique qui n'est pas toxique pour l'organisme, à l'inverse des différents solvants, tels que le dichlorométhane, utilisés précédemment.

⁴⁵ Le porte-filtre. Le processus de décaféination, [en ligne], <http://leportefiltre.com/2015/05/21/le-processus-de-decafeination/>, consulté le 9 février 2016.

⁴⁶ Bouchet Bert-Manoz R. L'état supercritique en sciences de la terre, [en ligne], <http://planet-terre.ens-lyon.fr/article/fluide-supercritique.xml>, consulté le 9 février 2016.

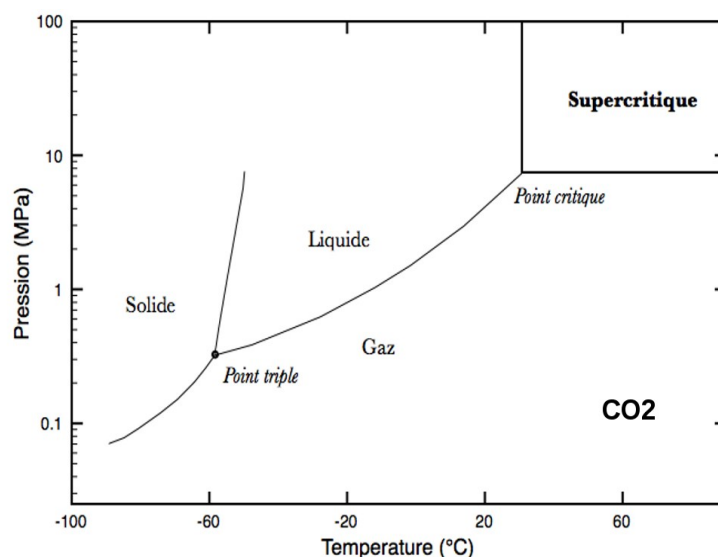


Figure n° 17 : Les différents états du dioxyde de carbone en fonction de la pression et de la température⁴⁷

4) La torréfaction

Une des étapes les plus importantes dans le processus d'obtention du café est la torréfaction^{48,49}. En effet, c'est au cours de celles-ci que de nombreuses réactions chimiques se produisent, et dont dépendent la qualité sensorielle du café obtenu (force, goût et arôme). La torréfaction se fait par chauffage direct ou indirect (procédé le plus couramment utilisé). Une technique plus récente de fluidisation dans un courant d'air chaud est également possible. Deux modes de transfert de chaleur sont utilisés : la conduction et la convection. Dans la conduction, la chaleur est transférée grâce au contact entre les parois du torréfacteur et les grains de café. La qualité du matériel est alors essentielle car de là va dépendre un bon transfert de chaleur (*cf.* figure n° 18). À l'inverse, la convection est indépendante de ce passage de chaleur par les parois du torréfacteur : l'air chaud se trouve directement en contact avec les grains de café et le transfert est alors optimal et rapide. Les torréfacteurs les plus couramment utilisés sont ceux qui associent ces deux modes de transfert. La convection forcée (ou fluidisation) est une méthode qui permet de réaliser la torréfaction très rapidement (environ 3 minutes). Dans ce cas il s'agit d'une torréfaction en lit fluide : les grains de café

⁴⁷ Bouchet Bert-Manoz R. L'état supercritique en sciences de la terre. *Op.cit.*

⁴⁸ Hernandez Pérez JA. Etude de la torréfaction : modélisation et détermination du degré de torréfaction du café en temps réel. 2002.

⁴⁹ Comité Français du Café. La torréfaction, qu'est-ce que c'est ?, [en ligne], http://www.comitefrancaisducafe.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=42&Itemid=94, consulté le 9 février 2016.

sont torréfiés en suspension par un courant d'air chaud qui assure un transfert de chaleur optimal.



Figure n° 18 : Un torréfacteur⁵⁰

La torréfaction comporte deux phases où les grains de café vont être chauffés à sec à différentes températures.

La première est appelée séchage (température inférieure à 160 °C) durant laquelle des réactions endothermiques ont lieu par apport extérieur de chaleur. Dans cette première étape, l'eau joue un rôle important : elle assure le transfert de chaleur à l'intérieur de la fève de café grâce à sa bonne conductivité. Ce transfert est entravé à partir de 100 °C par l'évaporation de l'eau qui entraîne un refroidissement du grain et la formation de cellules de structure creuse. La pression de la vapeur d'eau ainsi que la formation de gaz vont provoquer une augmentation du volume du grain et un éclatement des cellules pouvant se manifester par l'émission de craquements. Une ouverture du sillon apparaît vers 150 °C à la suite du gonflement du grain : le transfert de chaleur est de nouveau effectif.

Dans un deuxième temps a lieu la torréfaction à proprement parler (températures comprises entre 160 et 260 °C) qui induit des réactions exothermiques. Il s'agit de réactions de dégradation ainsi que de polymérisation des précurseurs d'arômes. Au début de cette deuxième phase, les réactions sont encore endothermiques durant peu de temps, et deviennent

⁵⁰ Crédit photo : Brûlerie des halles. Une torréfaction journalière, [en ligne], <http://www.brulerie-deshalles.fr/brulerie/welcome.html>, consulté le 24 avril 2016.

exothermiques à partir de 210 °C. Lors de ce changement de réactions, un signal sonore peut être émis par les grains. Ceux-ci vont perdre leur humidité et peu à peu changer de couleur : c'est la réaction dite de Strecker. La couleur passe successivement du vert au blond puis du blond au brun et du brun au noir. Ce changement de couleur est favorisé par la formation de composés polymériques (tels que les mélanoidines). Plus la torréfaction sera poussée, plus le grain sera noir (*cf.* figure n° 19).



Figure n° 19 : Evolution de la couleur du grain de café au cours de la torréfaction⁵¹

Le passage de la couleur brun clair au brun foncé, s'accompagne de craquements et d'une fumée bleuâtre qui témoignent d'une augmentation de la pression interne et signent la fin de la torréfaction. Durant cette phase finale, de nombreuses réactions se produisent durant lesquelles de nouveaux composés aromatiques vont apparaître, aidant l'arôme à évoluer. Ces composés aromatiques sont issus de la réaction de Maillard⁵² (*cf.* figure n° 20). Celle-ci résulte en premier lieu d'une condensation entre une fonction aldéhydique d'un ose et une fonction amine d'un acide aminé.

⁵¹ Crédit photo : Cafés Richard, torréfacteur à la française. Cafés Richard, [en ligne], <http://www.cafesrichard.fr/cafes-richard-torrefaction-tradition-112.html>, consulté le 24 avril 2016.

⁵² Richard H. Réaction de Maillard : l'aromatisation des produits sucrés. Importance des interactions sucres et arômes. 2002.

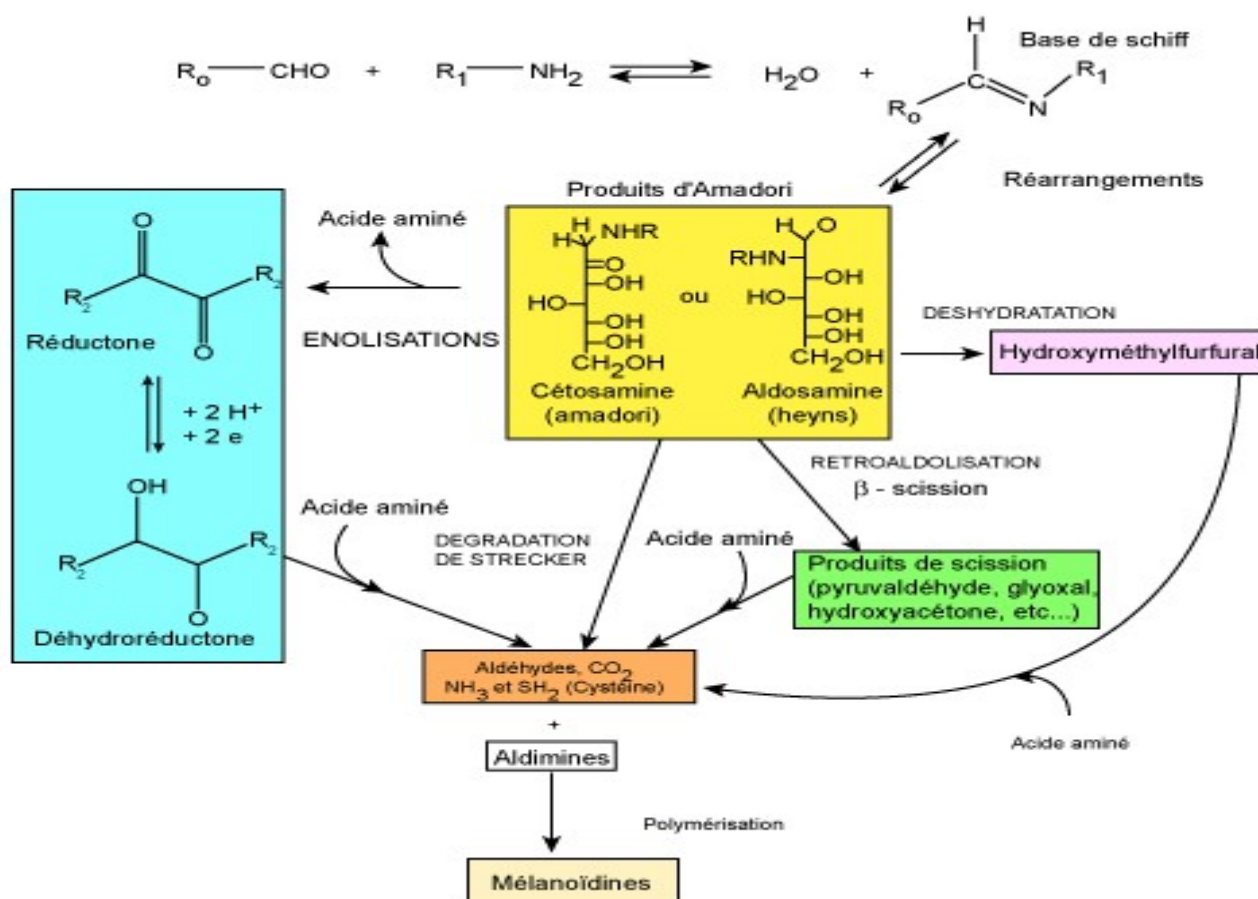


Figure n° 20 : Schéma général de la réaction de Maillard⁵³

Nous obtenons alors une imine, appelée base de Schiff qui va ensuite se réarranger en cétosamine ou aldosamine (en fonction du type de sucre : cétose ou aldose) grâce à la transformation d'Amadori (pour la cétosamine) ou de Heyns (pour l'aldosamine). Il s'ensuit divers processus d'énolisation ou de déshydratation qui vont notamment permettre d'obtenir des réductones qui sont essentielles pour assurer la dégradation oxydative de l'acide aminé. Cette dégradation dite de Strecker donne de nombreux composés (notamment des aldéhydes aux propriétés aromatiques, hétérocycles...) qui vont polymériser en produits colorés : les mélanoidines.

La réaction de Maillard conduit à la formation de nombreux composés odorants : aldéhydes, amines, cétones, hétérocycles (pyridines, imidazoles...). Plusieurs facteurs interviennent dans le bon déroulement de ces réactions : pH, température, temps, teneur en eau du milieu...

⁵³ Bouquelet S. Réactions de brunissement-introduction, [en ligne], http://biochim-agro.univ-lille1.fr/brunissement/co/ch1_Introduction.html, consulté le 9 février 2016.

Afin de préserver l'arôme, la torréfaction doit être suivie d'un refroidissement rapide qui permet de la stopper au moment voulu et d'éviter ainsi que les grains ne soient excessivement chauffés et que l'arôme ne soit détérioré. Le goût du café, quant à lui, est induit par la décomposition d'acides chlorogéniques.

A l'issue de la torréfaction, une perte de poids des grains est notée : la déshydratation créée par le rôtissage ainsi que la dégradation des sucres provoquent une diminution du poids de l'ordre de 14% à 20%. Cette perte varie en fonction du degré de la torréfaction.

A noter également, une augmentation du volume des fèves de 50 à 110% en fonction de la qualité du café. Le choix de la température du grain et de la durée de la torréfaction sont importants afin d'obtenir un café de bonne qualité.

S'il est vrai que la torréfaction joue un rôle dans la détermination de l'arôme et du goût du café, d'autres facteurs entrent également en jeu tels que l'origine et la variété des grains ainsi que leur degré de maturation lors de la récolte. De même que la mouture, le conditionnement du café (qui doit permettre de préserver l'arôme en assurant une protection contre l'action de l'oxygène et de l'humidité) et les conditions de préparations de la boisson du café.

IV. La composition du café

La composition chimique du café est complexe et n'est pas encore totalement élucidée à l'heure actuelle^{54,55}. De plus, celle-ci varie selon plusieurs paramètres tels que l'origine, l'espèce ou la variété considérée (*cf.* figure n° 21), les conditions de culture ainsi que le mode de préparation et de conservation du café. La torréfaction du café vert a un impact important sur les constituants finaux : alors que certains sont dégradés, d'autres apparaissent suite à la réaction de Maillard. Parmi eux, les melanoïdines –composés azotés- qui jouent un rôle dans la constitution de la saveur du café.

L'ajout de sucre, de lait ou de crème sont autant de facteurs qui interfèrent avec l'arôme, la saveur et la valeur nutritionnelle du café.

⁵⁴ Hardy C. Le café: des mots et des saveurs. 1998. *Op.cit.*

⁵⁵ Fredot E. Connaissance des aliments : bases alimentaires et nutritionnelles de la diététique. 2012.

Composants	<i>Arabica</i>		<i>Robusta</i>		Poudre de café instantané soluble
	Vert	Torréfié	Vert	Torréfié	
Minéraux	3,0-4,2	3,5-4,5	4,0-4,5	4,6-5,0	9,0-10,0
Caféine	0,9-1,2	~ 1,0	1,6-2,4	~ 2,0	4,5-5,1
Trigonelline	1,0-1,2	0,5-1,0	0,6-0,75	0,3-0,6	-
Lipides	12,0-18,0	14,5-20,0	9,0-13,0	11,0-16,0	1,5-1,6
Acides chlorogéniques totaux	5,5-8,0	1,2-2,3	7,0-10,0	3,9-4,6	5,2-7,4
Acides alipathiques	1,5-2,0	1,0-1,5	1,5-2,0	1,0-1,5	-
Oligo-saccharides	6,0-8,0	0-3,5	5,0-7,0	0-3,5	0,7-5,2
Polysaccharides totaux	50,0-55,0	24,0-39,0	37,0-47,0	-	~ 6,5
Acides aminés	2,0	0	2,0	0	0
Protéines	11,0-13,0	13,0-15,0	11,0-13,0	13,0-15,0	16,0-21,0
Acides humiques	-	16,0-17,0	-	16,0-17,0	15,0

Figure n° 21 : Composition moyenne en % de matière sèche des cafés verts et torréfiés selon la variété, et d'un café instantané soluble⁵⁶

1) Contenu glucidique

Les grains de café verts contiennent des glucides qui représentent environ 50% de la matière sèche du café et que nous pouvons classer en deux catégories⁵⁷ (cf. figure n° 22) : les glucides solubles (polysaccharides et oligosaccharides) et les glucides insolubles (hémicellulose et holocellulose). La torréfaction influe fortement sur la concentration glucidique : elle entraîne la libération de monosaccharides –ribose, galactose, arabinose- à partir des polysaccharides, qui pourront ensuite participer à la réaction de Maillard⁵⁸.

⁵⁶ Debry G. Le café et la santé. 1993.

⁵⁷ Debry G. Le café et la santé. 1993. *Op.cit.*

⁵⁸ Bekedam EK. Coffee brew melanoidins: structural and functional properties of brown-colored coffee compounds. 2008.

Structures du grain	% matières sèches		Composants
	<i>Arabica</i>	<i>Robusta</i>	
Glucides solubles du cytoplasme, dont	9,2-13,5	6,2-11,9	fructose, galactose, arabinose, saccharose, raffinose, stachyose, polymères de galactose (55-65 %), mannose (10-20 %), arabinose (20-35 %), glucose (0-2 %)
Monosaccharides	0,2-0,5	0,2-0,5	
Oligosaccharides	6,0-9,0	3,0-7,0	
Polysaccharides	3,0-4,0	3,0-4,4	
Glucides insolubles des structures membranaires dont	46,0-53,0	34,0-44,0	Polymères de galactose (65-75 %), arabinose (25-30 %), mannose (0-10 %)
Hémicelluloses	5,0-10,0	3,0-4,0	
Holocelluloses	41,0-43,0	32,0-40,0	
TOTAL	55,2-66,5	41,2-55,9	

Figure n° 22 : Composition moyenne en glucides (exprimée en % de la matière sèche) des grains de café vert⁵⁹

2) Contenu lipidique

Histologiquement les lipides sont localisés dans deux compartiments différents du grain de café : à l'intérieur de l'endosperme (huile de café) et sur la face externe où ils rentrent dans la composition de la cire⁶⁰. Cependant, les lipides contenus dans la cire sont minoritaires (0.2 à 0.3%), la majorité se trouvant dans l'huile de café : acides gras saturés (acide palmitique, stéarique) et insaturés (acide oléique et linoléique). Des stérols (sitostérol, stigmastérol, campésterol, cycloarténol) ainsi que des diterpènes (cafestol, kahweol) sont également présents. La quantité de diterpènes dans la boisson dépend de la façon selon laquelle cette dernière est préparée : étant « retenus » lors de la filtration, c'est dans le café non filtré (« café Turc ») ou obtenu selon la méthode du « French press coffee » (*cf.* figure n° 23) que leur concentrations seront les plus élevées.

Enfin, il convient de noter que la torréfaction n'a que peu d'effet sur la teneur finale en lipides.

⁵⁹ Debry G. Le café et la santé. 1993. *Op.cit.*

⁶⁰ Debry G. Le café et la santé. 1993. *Op.cit.*



Figure n° 23 : Méthode du « French press coffee »⁶¹

3) Contenu protéique

Les protéines constituent de 8 à 13% de la matière sèche des grains de café verts⁶². Deux classes sont à distinguer : les protéines solubles (globulines) ou insolubles dans l'eau.

Les acides aminés principaux sont l'acide glutamique, l'acide aspartique, la proline, l'alanine ou encore l'asparagine. Leurs concentrations diminuent de façon importante au cours de la torréfaction. Les proportions des différents acides aminés sont modifiées selon leur thermorésistance plus ou moins forte.

4) Composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires servant généralement de défense aux plantes contre les agressions extérieures d'agents pathogènes. Ainsi, les acides phénoliques sont synthétisés en réponse à un stress de la plante, à partir de la phénylalanine et de la tyrosine par la voie de l'acide shikimique.

De manière générale, ces composés font l'objet d'une attention particulière quant à leurs effets bénéfiques sur la santé humaine qui seraient principalement liés à leur action antioxydante. Ils auraient en effet une action protectrice, que l'on désigne par le terme

⁶¹ Crédit photo : Connecticut in Style. How to use a French Press, [en ligne], <http://ctinstyle.com/how-to-use-a-french-press/>, consulté le 21 avril 2016.

⁶² Bekedam EK. Coffee brew melanoidins: structural and functional properties of brown-colored coffee compounds. 2008. *Op.cit.*

générique de « chémoprévention », contre les maladies cardiovasculaires, les maladies chroniques dégénératives, les cancers.⁶³

Les acides chlorogéniques, les tanins condensés, les lignanes et les anthocyanes font partie des composés phénoliques présents dans le grain de café. Les tanins sont principalement abondants dans la pulpe tandis que les acides chlorogéniques sont surtout présents dans le grain du café vert où leur concentration varie en fonction de l'espèce.

La famille des acides chlorogéniques désigne par extension les esters qui sont formés entre l'acide quinique et un ou plusieurs acides hydroxycinnamiques (acides coumarique, férulique, caféique...). Ces molécules participent à l'élaboration de l'arôme et de la saveur du café durant la torréfaction. Cependant, une baisse importante de leur taux est observée au cours de celle-ci: les acides chlorogéniques sont en effet thermiquement instables et sont transformés en quinolactones ou dégradés en dérivés phénoliques et en composés de faible poids moléculaire. La teneur finale en acides chlorogéniques dans les grains torréfiés commercialisés est ainsi d'environ 1 à 5%, soit une perte globale de 20 à 50% par rapport au café vert⁶⁴.

5) Vitamines et minéraux

Le café contient de nombreux minéraux dont le principal est le potassium (environ 55 à 65 mg pour une tasse de 100 ml). Viennent ensuite le magnésium, le calcium et le sodium ainsi que le fer, le zinc et le cuivre en plus faibles quantités.

Parmi les vitamines, c'est la vitamine B3 qui est majoritairement retrouvée, à raison de 400 à 1200 µg par tasse de café⁶⁵. On estime qu'un bol de café de 250 ml permettrait de couvrir jusqu' à 15% des apports nutritionnels conseillés en vitamine B3 qui sont de l'ordre de 16 mg par jour. En comparaison, la même tasse de café contiendra également les vitamines B5 (environ 80 µg), B2 (2 µg) et B6 (0.6 µg).

Les vitamines B1 et C sont dégradées lors de la torréfaction.

6) Autres composants

Les alcaloïdes : la caféine est le constituant majeur du café, elle appartient à la famille des méthylxanthines. La dose de caféine contenue dans un café varie en fonction de l'espèce de

⁶³ Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005.

⁶⁴ Debry G. Le café et la santé. 1993. *Op.cit.*

⁶⁵ Nehlig A. Café et médecine en 20 questions. 2014.

caféier utilisé (*arabica* ou *robusta*), de leur proportion respective (les deux types de cafés sont le plus souvent mélangés), de la finesse de la mouture ainsi que de la température de l'eau.

La trigonelline est un alcaloïde aux propriétés anti-oxydantes et oestrogéniques⁶⁶. Une grande partie de cet alcaloïde est dégradée pendant la torréfaction durant laquelle il se décompose en acide nicotinique et en pyridine. Ce phénomène est d'un point de vue gustatif important puisque la trigonelline participe de manière significative à l'amertume de la boisson.

L'eau : elle est de l'ordre de 9 à 11% dans le café vert et de 1 à 3% suite à la torréfaction. Cette baisse de la teneur en eau est principalement responsable de la perte de poids finale du grain de café⁶⁷.

Les fibres alimentaires solubles (galactomannane, arabinogalactane) et insolubles (cellulose) sont apportées par le café de l'ordre de 470 à 750 mg pour une tasse de 100 ml⁶⁸.

V. Différentes appellations pour un même café ?

Le café est principalement commercialisé sous forme de café moulu. Les grains sont refroidis à la suite de la torréfaction et sont broyés avant d'être mis en sachet. Aux différentes appellations existantes lorsqu'un café est commandé et préparé, correspondent diverses façon de préparer le café^{69,70,71,72} :

Le concentré de café liquide (extrait de café) est obtenu en faisant passer de l'eau chaude sous pression à travers une succession de filtres remplis de café moulu puis en concentrant cet extrait obtenu.

Le café soluble correspond à du café sous forme de poudre ou de granulés qui peut être obtenu selon deux méthodes :

⁶⁶ Allred KF, Yackley KM, Vanamala J, *et al.* Journal of Nutrition. 2009.

⁶⁷ Comité Français du Café. La torréfaction, qu'est-ce que c'est ? *Op.cit.*

⁶⁸ Nehlig A. Café et médecine en 20 questions. 2014. *Op.cit.*

⁶⁹ Nehlig A. Café et médecine en 20 questions. 2014. *Op.cit.*

⁷⁰ Nehlig A. Café et médecine, [en ligne], http://www.santeetcafe.com/wp-content/uploads/2010/06/cafe_et_medecine_light.pdf, consulté le 23 mars 2016.

⁷¹ Hardy C. Le café: des mots et des saveurs. 1998. *Op.cit.*

⁷² Stella A. L'ABCdaire du café. 1998. *Op.cit.*

- la lyophilisation: un café liquide très concentré qui a été congelé à -40°C est réduit en paillettes qui sont mises en contact avec de la chaleur dans une atmosphère sous vide, les faisant ainsi directement passer de l'état solide (glace) à un état gazeux (vapeur) sans passer par l'état liquide. Ce procédé correspond donc à une sublimation. Nous obtenons de petits grains bruns de café lyophilisés qui permettront d'obtenir le café « boisson » par dissolution dans de l'eau ;
- séchage par courant d'air chaud : le café liquide très concentré est pulvérisé dans un courant d'air très chaud au contact duquel l'eau va instantanément s'évaporer. Le café ainsi desséché retombe en fines particules. Le café est dit « atomisé ».

La lyophilisation permet d'obtenir du café de meilleure qualité que lorsque celui-ci est atomisé (les arômes sont altérés par les hautes températures).

C'est le chimiste Max Morgenthaler, embauché par le groupe Nestlé qui a trouvé ce moyen de fabriquer du café soluble. Ses premiers essais de 1936 n'étant pas concluants, ses supérieurs lui demandèrent d'arrêter les recherches. Il continua cependant ses travaux à son domicile et finit par trouver la formule.

Le café expresso : Les italiens ont mis au point dans la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle une méthode permettant d'obtenir rapidement une petite tasse de café concentré conservant ses qualités aromatiques. Une eau à 90°C sous haute pression traverse la fine mouture de café pendant un temps très rapide (de l'ordre de 30 secondes). L'eau sous haute pression lui permet de se charger de toutes les propriétés aromatiques du café malgré un temps de contact réduit. La température de l'eau lors de la préparation du café est très importante : si celle-ci n'est pas assez chaude, elle ne pourra pas extraire l'ensemble des composés aromatiques, et à l'inverse, une eau trop chaude risque de les détériorer. L'expresso est dit « allongé » lorsque de l'eau est ajoutée suite à sa préparation.

Le café serré correspond à un expresso préparé avec la même quantité de mouture (soit environ 7 mg) mais avec un volume d'eau inférieur. Le café double quant à lui est réalisé avec la même quantité de mouture mais un volume d'eau qui est doublé.

Le café filtre a été mis au point par les Viennois : l'eau chauffée est versée lentement sur la mouture de café qui est placée dans un filtre, permettant ainsi de retenir les particules du marc de café et d'éviter un dépôt au fond de la tasse.

Le tableau n° 3 indique la variation de la teneur en caféine selon les boissons. Les volumes considérés ne sont pas identiques car ils correspondent au volume moyen habituel de chaque boisson.

Boisson	Volume moyen ingéré	Caféine (mg)
		Moyenne (valeurs extrêmes)
Expresso	30 ml	60 (35-100)
Café filtre	125 ml	85 (60-135)
Café instantané soluble	125 ml	65 (35-105)
Boissons énergétiques	330 ml	80 (70-120)
Thé	150 ml	32 (20-45)
Sodas caféinés	330 ml	39 (30-48)
Café décafeiné	125 ml	3 (1-5)

Tableau n° 3 : Classification des boissons selon leur teneur en caféine : de la plus concentrée à la moins concentrée⁷³

VI. La caféine

1) Structure

Les alcaloïdes vrais sont des substances organiques d'origine naturelle à caractère basique dont la structure complexe contient au moins un azote intracyclique. Ils dérivent d'un acide aminé et possèdent des activités pharmacologiques.

La caféine^{74,75,76} (cf. figure n° 24) est souvent catégorisée parmi les alcaloïdes, mais elle fait en réalité partie des pseudo-alcaloïdes. Ces molécules ont les mêmes propriétés que les alcaloïdes vrais mais diffèrent de par leur origine dans la mesure où ils ne sont pas issus d'acides aminés.

⁷³ Adapté de : Harland B F. Nutrition. 2000. et de Heckman MA, *et al.* Journal of Food Science. 2010.

⁷⁴ Martindale: The Complete Drug Reference. Caffeine, [en ligne], https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/ms-621-x.htm?q=caffeine&t=search&ss=text&tot=2209&p=1#_hit, consulté le 21 avril 2016.

⁷⁵ The National Institute for Occupational Safety and Health. Caffeine, [en ligne], <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0405.html>, consulté le 22 février 2016.

⁷⁶ U.S. National Library of Medicine. Caffeine, [en ligne], <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+58-08-2>, consulté le 21 avril 2016.

Nom : caféine

Nom chimique : 1, 3, 7-triméthylxanthine ou 1, 3, 7-triméthyl-1H-purine-2, 6-dione

Structure :

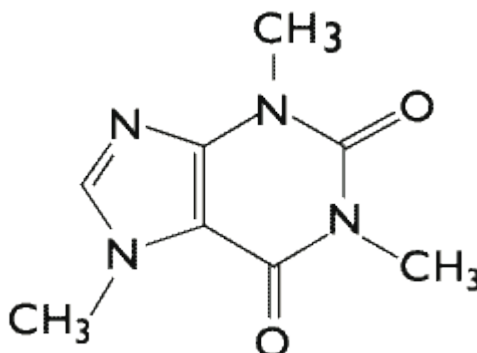


Figure n° 24 : Molécule de la caféine⁷⁷

Famille chimique : méthylxanthine

Formule chimique : C₈H₁₀N₄O₂

Masse molaire : 194,19 g/mol

Température de fusion : 238 °C

Température de sublimation : 178 °C

Aspect : poudre blanche, inodore et de goût amer

Solubilité : bonne solubilité dans les solvants organiques tels que le chloroforme, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle

Solubilité dans l'eau : variable selon la température. De 21,7 g/L à 25 °C, elle augmente progressivement avec la température de l'eau, jusqu'à 455 g/L à 65 °C

2) Mécanisme d'action

La caféine agit comme un antagoniste compétitif des récepteurs de l'adénosine⁷⁸, c'est-à-dire qu'elle se fixe sur les mêmes récepteurs que celle-ci, empêchant alors sa fixation et bloquant son action (*cf.* figure n° 25). L'adénosine est un neuromodulateur qui exerce une action sur la libération de neurotransmetteurs ; elle permet notamment de limiter celle des neurotransmetteurs excitateurs.

⁷⁷ Martindale: The Complete Drug Reference. Caffeine. *Op.cit.*

⁷⁸ Allain P. Les médicaments. 2000.

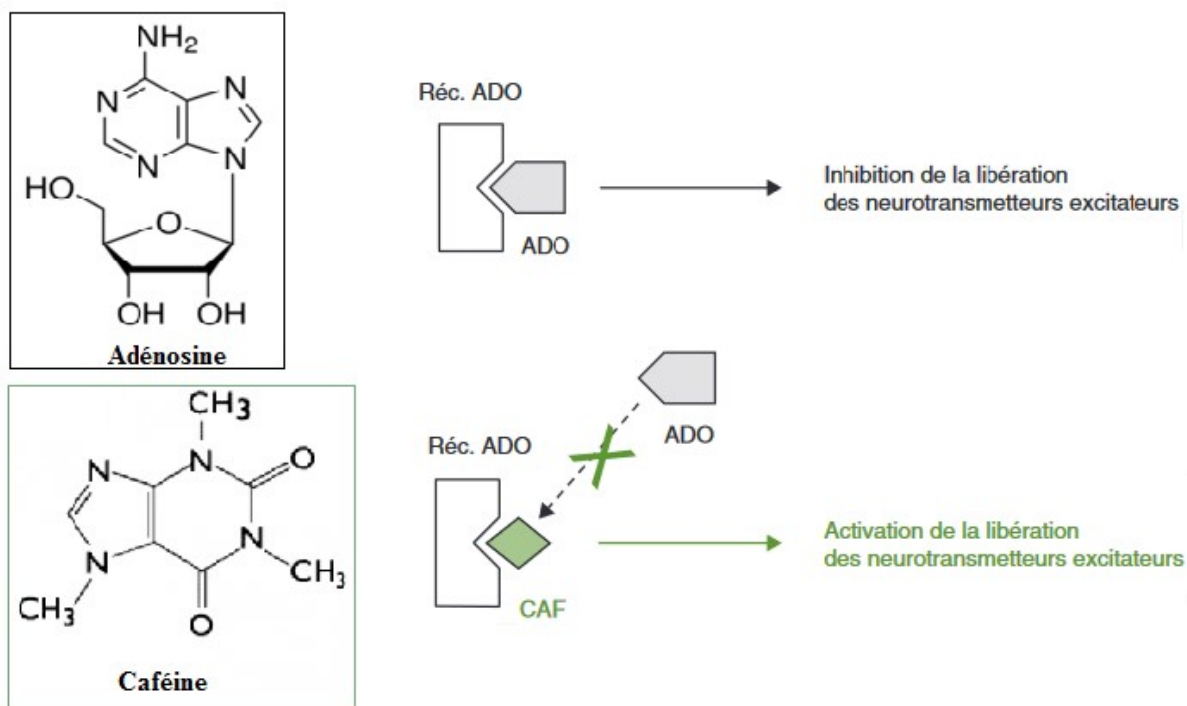


Figure n° 25 : La caféine (CAF) agit comme un antagoniste des récepteurs à l'adénosine (ADO)⁷⁹

L'adénosine se fixe à 4 types de récepteurs couplés à la protéine G : A1, A2A, A2B et A3. Sa fixation en A1 ou A2 entraîne des effets opposés : la stimulation du récepteur A1 inhibe l'adénylcyclase, entraînant une diminution du taux d'adenosine monophosphate (AMP) cyclique intracellulaire conduisant à une ouverture des canaux potassiques qui se traduira par une baisse de l'entrée du calcium dans la cellule. A l'inverse, une fixation en A2 provoque une activation de l'adénylcyclase. La caféine a une affinité particulière pour les récepteurs A1 et A2A, mais ses effets seront plus liés au blocage des récepteurs A1 qui permet la levée de l'inhibition sur la libération des neurotransmetteurs excitateurs. Les récepteurs A1 se trouvent principalement dans le système nerveux central, les vaisseaux, le cœur et les bronches.

La fixation de l'adénosine sur son récepteur A1 entraîne de nombreux effets :

- une action bradycardisante sur le cœur par un ralentissement du rythme sinusal de la conduction auriculo-ventriculaire, expliquant son utilisation possible lors de tachycardies ;
- une action vasoconstrictrice y compris sur les artérioles afférentes glomérulaires ;
- une action bronchoconstrictrice uniquement chez l'asthmatique ;

⁷⁹ Adapté de : Nehlig A. Cahiers agricultures. 2012. *Op.cit.*

- une action anticonvulsivante et sédatrice sur le système nerveux central ainsi qu'une diminution de la libération des neuromédiateurs.

Ces effets sont bloqués suite à la fixation de la caféine sur ce récepteur.

3) Pharmacocinétique

A. Absorption et distribution

En 45 minutes, la caféine est absorbée à 99% par le tractus gastro intestinal. Il faut entre 15 et 120 minutes pour que le pic de concentration plasmatique soit atteint^{80,81,82}. Sa résorption par voie rectale et intramusculaire est plus lente et elle est également absorbée par voie cutanée. Sa liaison aux protéines plasmatiques oscille entre 10 et 30%. Son volume de distribution est de 0.71 L/kg. La caféine traverse la barrière hémato encéphalique, la barrière placentaire ainsi que toutes les membranes biologiques en raison de son caractère lipophile. Elle passe également dans le lait maternel. Nous conseillons donc à la femme qui allaite de boire son café juste après la tétée afin d'éviter la survenue d'une agitation et d'une irritabilité chez l'enfant. En effet, la demi-vie de la caféine est augmentée chez le nouveau-né (~90 heures), de même que chez le prématuré où elle atteint plus de 100 heures. Cet allongement s'explique par l'immaturation des voies de métabolisme hépatique, notamment par une activité réduite du cytochrome P450. La valeur adulte de la demi-vie qui se situe entre 2.5 et 4.5 heures sera atteinte entre 5 et 6 mois. Celle-ci ne varie pas en fonction du sexe, de l'obésité ou de l'âge. Elle est augmentée par des maladies hépatiques (cirrhose, hépatite virale...), doublée chez la femme prenant une contraception orale, et très allongée lors du troisième trimestre de la grossesse (~15 heures). Chez les fumeurs, elle est réduite de 30 à 50% en raison d'une induction du cytochrome P450 1A2, impliqué dans la métabolisation de la caféine. Les médicaments peuvent également influencer sur la pharmacocinétique de la caféine.

B. Métabolisme

La caféine a un métabolisme majoritairement hépatique : elle subit une oxydation, une acétylation ainsi qu'une déméthylation donnant lieu à la formation de diméthylxanthines (cf.

⁸⁰ Fredholm BB, Bättig K, Holmen J, *et al.* Pharmacological reviews. 1999.

⁸¹ Nehlig A. Café et médecine en 20 questions. 2014. *Op.cit.*

⁸² Debry G. Le café et la santé. 1993. *Op.cit.*

figure n° 26) : la paraxanthine (84%) qui stimule la lipolyse, la théobromine (12%) à l'effet diurétique et qui permet la dilatation des vaisseaux sanguins et la théophylline (4%) qui relaxe les muscles des bronches ; il s'agit ici d'une molécule qui est utilisée dans le traitement de l'asthme. Celles-ci seront ensuite métabolisées et excrétées dans les urines.

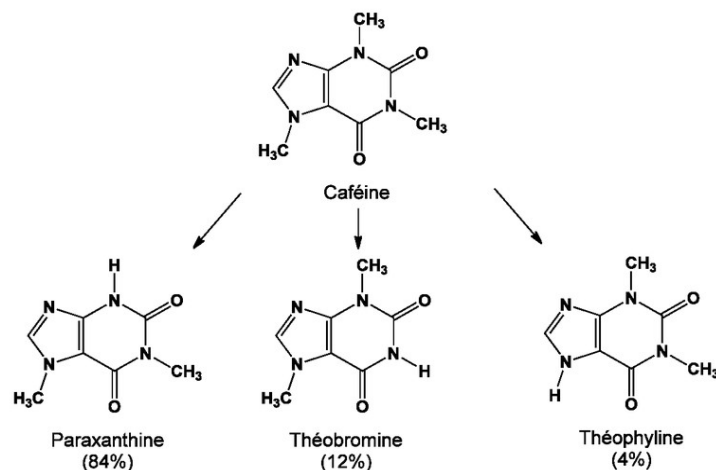


Figure n° 26 : Métabolisme de la caféine entraînant la formation de diméthylxanthines⁸³

Le métabolisme de la caféine est lié en majeure partie à l'action de l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (à plus de 95%). La variabilité inter-individuelle des effets de la caféine et de sa pharmacocinétique s'explique en raison de l'inconstance de l'activité de l'isoenzyme 1A2. En effet, celle-ci possède un variant C qui induit un ralentissement du métabolisme de la caféine. Ainsi, les porteurs de l'allèle C (génotypes C/C et A/C) la métabolisent de façon plus lente que les individus porteurs du génotype homozygote A/A (appelés « métaboliseurs rapides »). Un phénomène similaire est observé avec une autre enzyme impliquée dans le métabolisme de la caféine : la N-acétyltransférase 2 (NAT2). Les personnes seront alors qualifiées « d'acétylateurs lents » ou « d'acétylateurs rapides » en fonction des différents types d'allèles du gène NAT2 qu'ils portent^{84,85,86}.

⁸³ Société Chimique de France. Caféine, [en ligne], <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/cafeine.html>, consulté le 9 mars 2016.

⁸⁴ Fredholm BB, Bättig K, Holmen J, *et al.* Pharmacological reviews. 1999. *Op.cit.*

⁸⁵ Nehlig A. Café et médecine en 20 questions. 2014. *Op.cit.*

⁸⁶ Debry G. Le café et la santé. 1993. *Op.cit.*

C. Elimination

La clairance de la caféine est de 155 ml/kg/h chez l'adulte⁸⁷. Elle est principalement éliminée par voie rénale et la réabsorption tubulaire est importante. Les métabolites obtenus lors de la métabolisation sont à leur tour métabolisés pour être excrétés dans les urines sous forme de dérivés de l'acide urique. L'élimination de la caféine est retardée par la consommation d'alcool et la présence d'aliments dans l'estomac.

Certains médicaments (*e.g.* ciprofloxacine, norfloxacine, enoxacine) peuvent induire une augmentation des concentrations de la caféine. Il s'agit le plus souvent de molécules qui, comme la caféine, sont métabolisées par la même isoenzyme 1A2 du cytochrome P450. Un phénomène de compétition enzymatique se met en place pouvant modifier la métabolisation de la caféine⁸⁸.

⁸⁷ Fredholm BB, Bättig K, Holmen J, *et al.* Pharmacological reviews. 1999. *Op.cit.*

⁸⁸ *Vide infra.* Café et interactions médicamenteuses, p. 157.

Partie n° 2 : Effets du café sur l'organisme humain

I. De la procréation à la naissance

1) Café et fertilité

La fertilité peut-elle être altérée par l'apport de café ? Telle est la question à laquelle de nombreux chercheurs se sont intéressés (*cf.* tableau n° 4). Les résultats obtenus sont contradictoires et, à l'heure actuelle, il est difficile d'affirmer ou d'infirmer le rôle joué par le café. Diverses catégories de recherches sont en effet à distinguer : celles qui ciblent la fertilité des femmes, celles qui étudient la qualité du sperme et celles qui s'attachent à une population spécifique (*e.g.* hommes vasectomisés, couples infertiles, femmes présentant une endométriose...).

Différents aspects en lien avec la fertilité sont de plus abordés^{89,90} :

- hypofertilité : chances réduites—mais non nulles— pour un couple de concevoir un enfant ;
- infertilité : incapacité pour un homme, une femme ou un couple à concevoir un enfant après un an de rapports sexuels réguliers ;
- fécondabilité : probabilité de fécondation au cours d'un cycle menstruel ;
- fécondité : capacité à procréer. Le terme de « fécondité » est également une notion démographique faisant référence à la présence ou à l'absence de conceptions abouties (naissances) ;
- fertilité : capacité biologique à se reproduire.

A. Action du café sur la fertilité de la femme

Un biais est souvent évoqué, à savoir que les femmes peuvent modifier leurs habitudes de consommation lors de la grossesse, une aversion pour le café pouvant apparaître. C'est la raison pour laquelle il faut considérer avec prudence les analyses qui extrapolent les données recueillies pendant la grossesse à celles d'avant la grossesse.

⁸⁹ Inserm. Pesticides-effets sur la santé. 2013.

⁹⁰ Inserm. Les troubles de la fertilité : état des connaissances et pistes pour la recherche. 2012.

Association entre prise de café et baisse de la fertilité

Population	Consommation quotidienne de café ou de caféine et résultats	Remarques
104 femmes ⁹¹	>1 tasse: 50% de chance en moins de concevoir	-Questionnaires réalisés au début de l'étude puis à 3 et 6 mois -Recueil des données sur le café, le thé et les sodas -Biais de rappel et petit échantillon
1430 femmes ⁹²	Augmentation du délai de conception Diminution de la fécondabilité 1-150 mg (caféine): OR=0.87 (IC95% [0.63-1.22]) 151-300 mg: OR=1.01 (IC95% [0.68-1.52]) >301 mg : OR=1.83 (IC95% [1.13-2.97])	-Recueil des données sur le café, le thé et les boissons non alcoolisées réalisé durant le premier mois de grossesse -Les niveaux de consommation sont considérés par les auteurs comme étant les mêmes avant et pendant la grossesse -Résultats dose-dépendants
1909 femmes ⁹³	Augmentation du délai de conception 1-150 mg (caféine): OR=1.39 (IC95% [0.90-2.13]) 151-300 mg: OR=1.88 (IC95% [1.13-3.11]) >300 mg : OR=2.24 (IC95% [1.06-4.73]) Diminution des chances de concevoir à chaque cycle de 27% si prise >300 mg de caféine ; de 10% si prise <300 mg de caféine en comparaison d'une absence de consommation.	-Les niveaux de consommation sont considérés par les auteurs comme étant les mêmes avant et pendant la grossesse -Résultats dose-dépendants : plus les quantités augmentent, plus les effets délétères s'accroissent

⁹¹ Wilcox A, Weinberg C, Baird D. The Lancet. 1988.

⁹² Stanton CK, Gray RH. American Journal of Epidemiology. 1995.

⁹³ Hatch EE, Bracken MB. American Journal of Epidemiology. 1993.

3187 femmes ⁹⁴	Augmentation de l'hypofertilité pour une première grossesse >500 mg (caféine): OR=1.38 (IC95% [0.85–2.23])	-Recueil sur le café, le thé et les boissons « cola » effectué entre le début des rapports non protégés et le début de la grossesse
	Augmentation du délai de conception pour une première grossesse de 10% HR= 0.90 (IC95% [0.78–1.03])	
2112 femmes ⁹⁵	Augmentation du délai de conception : >7 tasses : 10.4 mois (IC95% [8.1-12.8]) <6 tasses : 8.4 mois (IC95% [7.7-9.1])	-Recueil d'informations sur la prise de café et de thé

Tableau n° 4 : Echantillon de plusieurs études mettant en évidence un effet délétère du café sur la fertilité

A l'inverse, d'autres travaux font état de conclusions qui sont plus rassurantes. Ainsi, Curtis *et al.* indiquent n'avoir trouvé aucune association néfaste ni chez la femme, ni chez l'homme, entre l'ingestion de caféine –même à des doses supérieures à 500 mg par jour- et une réduction de la fertilité⁹⁶.

Certains chercheurs ont trouvé par contraste que le café pouvait augmenter la fertilité chez les femmes de moins de 30 ans ainsi que chez les nullipares⁹⁷. Notons également les résultats d'une méta-analyse de 30 études qui ne mettent pas en évidence de lien entre caféine et hypofertilité⁹⁸.

⁹⁴ Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, *et al.* American Journal of Epidemiology. 1997.

⁹⁵ Hassan MA, Killick SR. Fertility and sterility. 2004.

⁹⁶ Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. American Journal of Epidemiology. 1997.

⁹⁷ Hatch EE, Wise LA, Mikkelsen EM, *et al.* Epidemiology. 2012.

⁹⁸ Peck JD, Leviton A, Cowan LD. Food and Chemical Toxicology. 2010.

B. Action du café sur la fertilité masculine

Plusieurs caractéristiques du sperme nécessitent d'être considérées lorsque le sujet de la fertilité masculine est abordé : volume du sperme, concentration, morphologie et mobilité des spermatozoïdes. Les auteurs soulignent que les hommes qui acceptent de se prêter à de telles études peuvent être sur-représentés par ceux qui ont des problèmes de fertilité.

De manière générale, le café ne semble pas affecter la qualité du sperme⁹⁹.

Jensen *et al.* ont par exemple démontré qu'en comparaison d'un faible apport (<100 mg par jour), une consommation modérée de caféine –de 101 à 800 mg par jour- n'altère pas le sperme. Des quantités supérieures à 800 mg entraînent une légère baisse de sa qualité mais qui n'est pas significative statistiquement. Une moins bonne hygiène de vie constatée chez ces hommes -tabagisme, alcool, alimentation déséquilibrée- est une explication probable de cette diminution¹⁰⁰.

C. Action du café sur l'assistance médicale à la procréation

L'effet du café sur la réalisation et la réussite de FIV a également été analysé. La FIV est une technique utilisée dans l'assistance médicale à la procréation (*cf.* figure n° 27). Elle consiste à prélever des ovocytes chez la femme après stimulation ovarienne, et des spermatozoïdes chez l'homme, puis de les mettre en contact afin qu'une fécondation ait lieu. Les embryons sont ensuite implantés dans l'utérus. Une variante de cette technique est possible si les spermatozoïdes ne parviennent pas à féconder seuls l'ovocyte : un seul spermatozoïde est alors injecté directement dans l'ovocyte (méthode ICSI).

⁹⁹ Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NHI, *et al.* Reproductive Toxicology. 1998.

¹⁰⁰ Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, *et al.* American Journal of Epidemiology. 2010.

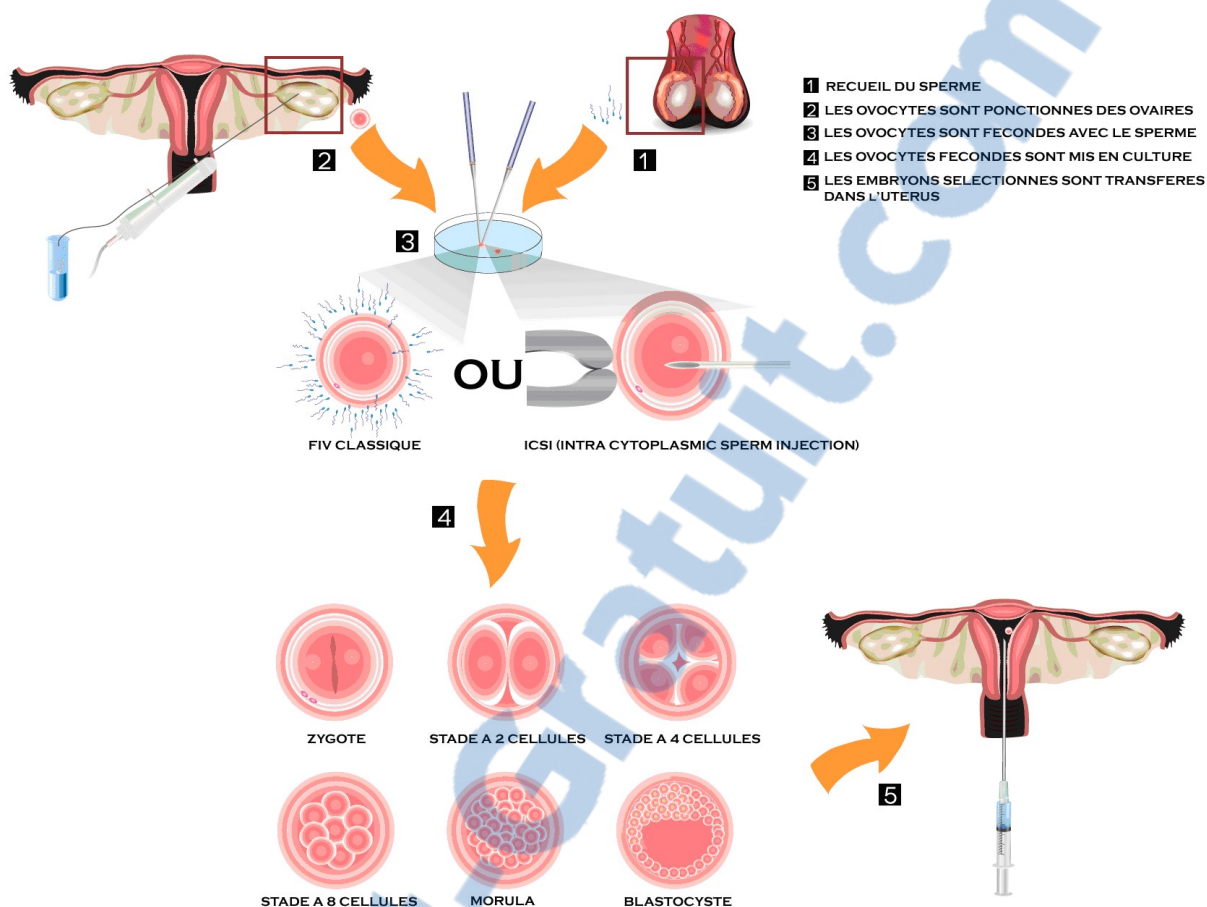


Figure n° 27 : Différentes étapes de la fécondation *in vitro*¹⁰¹

Une étude a effectué un suivi de 5 ans chez 221 couples¹⁰². Les doses de caféine quotidiennes consommées par les femmes et les hommes sont relevées grâce à des questionnaires : quantités de café caféiné, décaféiné, thé, chocolat noir, chocolat au lait, boissons non alcoolisées et boissons chocolatées. Concernant la récupération des ovocytes, la fécondation, le transfert d'embryon et la survenue d'une grossesse, aucun effet statistiquement significatif de la caféine n'est détecté. En revanche, l'apport de caféine diminue la probabilité de mener cette grossesse à terme et de donner naissance à un enfant vivant. Ce risque apparaîtrait même pour de faibles prises de l'ordre de 50 mg par jour. Les biais notés par les auteurs sont le

¹⁰¹ Tout savoir sur la fécondation in vitro. Qu'est ce qu'une Fécondation In Vitro ?, [en ligne], <http://www.fiv.fr/definition-fecondation-in-vitro/>, consulté le 7 mars 2016.

¹⁰² Klonoff-Cohen H, Bleha J, Lam-Kruglick P. Human Reproduction. 2002.

faible nombre de naissances vivantes (41) ainsi que l'incapacité à évaluer avec précision la consommation exacte de caféine.

Kesmodel *et al.* démontrent eux aussi une activité nocive du café sur la réussite de la FIV et de la FIV-ICSI¹⁰³. 3959 femmes ont participé à cette recherche avec un recueil d'informations sur l'ingestion de café à chaque cycle de traitement. Contrairement à l'étude précédemment citée, l'impact délétère n'est présent qu'au-delà de 5 tasses de café quotidiennes. A cette dose est associée une diminution de 50% du taux de grossesses cliniques et de 40% du taux de naissances vivantes.

Les preuves quant à cette action du café restent donc encore fragiles et doivent être considérées avec prudence. Il est néanmoins conseillé aux couples engagés dans une assistance à la procréation de réduire leur prise de café.

Les avis quant à un effet délétère du café sur la fertilité sont partagés :

- *plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du délai de conception ou une diminution des chances de concevoir ;*
- *la qualité du sperme ne semble pas être altérée ;*
- *le taux de réussite d'une FIV serait diminué.*

D. Mécanisme d'action

Les possibles mécanismes d'action du café indiqués par les auteurs sont vagues et imprécis. De nouvelles recherches sont nécessaires afin d'élucider le fonctionnement du café dans la fertilité.

a) Caféine

L'argument principalement évoqué repose sur l'altération hormonale, causée par la caféine, qui pourrait affecter l'ovulation. Lorsque la concentration de caféine est en hausse, les variations suivantes sont susceptibles de se produire:

- augmentation de la concentration de la SHBG ;

¹⁰³ Kesmodel U, Christensen M, Degn B, *et al.* Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2012.

- diminution de la concentration d'oestradiol¹⁰⁴ ;
- diminution de la concentration de prolactine pouvant être source d'infertilité en raison d'une inhibition de la fonction du corps jaune. Celui-ci sécrète habituellement de la progestérone qui aide au maintien de la muqueuse utérine pendant la grossesse¹⁰⁵.

Une étude de faible envergure réalisée chez 10 femmes a détecté une variation de l'élimination de la caféine au cours d'un cycle menstruel normal¹⁰⁶. Son élimination serait plus lente durant la phase lutéale et entraînerait une accumulation de la caféine au moment propice de l'implantation et du développement précoce de l'embryon.

Nous pouvons mettre ces observations en parallèle avec les interactions existantes entre la caféine et la prise d'une contraception oestro-progestative. Il est en effet reconnu que les femmes qui prennent ce type de contraception ont une clairance de la caféine qui baisse et une demi-vie qui est doublée¹⁰⁷.

Chez l'homme, il a été noté que l'apport de café provoque l'augmentation de la concentration de testostérone totale et de la SHBG¹⁰⁸.

b) Phyto-oestrogènes

Quelques rares travaux émettent des hypothèses quant au rôle des phyto-oestrogènes qui pourraient également agir au niveau de la fertilité. Cette explication est plausible en raison des propriétés oestrogéniques de molécules telles que les lignanes¹⁰⁹ et la trigonelline, présentes dans la boisson et de leur affinité particulière pour les récepteurs aux oestrogènes.

Une étude de 1981 avait déjà révélé cette action sur la fertilité chez les rats¹¹⁰. L'administration de coumestrol inhibait la fonction de la FSH qui est une hormone nécessaire au développement des follicules et au déclenchement de l'ovulation (*cf.* figure n° 28). Celle-ci peut être retardée si le taux de FSH est inadéquat lors du développement folliculaire.

¹⁰⁴ London S, Willett W, Longcope C, *et al.* The American Journal of Clinical Nutrition. 1991.

¹⁰⁵ Casas M, Ferrer S, Calaf J, *et al.* The Lancet. 1989.

¹⁰⁶ Lane JD, Steege JF, Rupp SL, *et al.* European Journal of Clinical Pharmacology. 1992.

¹⁰⁷ *Vide infra.* Café et interactions médicamenteuses, p. 157.

¹⁰⁸ Svartberg J, Midtby M, Bonna KH, *et al.* European Journal of Endocrinology. 2003.

¹⁰⁹ Afssaps, afssa. Sécurité et bénéfices des phyto-oestrogènes apportés par l'alimentation recommandations.

Op.cit.

¹¹⁰ Fredricks GR, Kincaid RL, Bondioli KR, *et al.* Experimental Biology and Medicine. 1981.

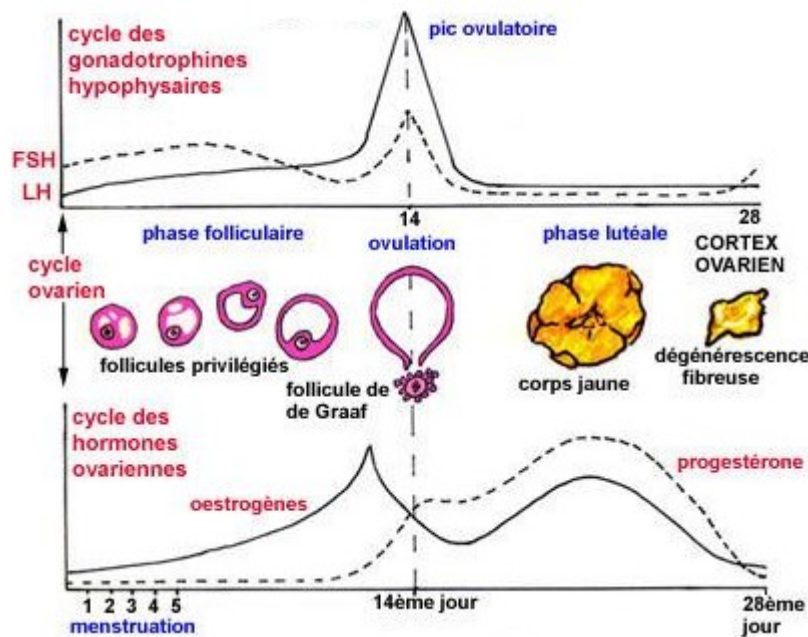


Figure n° 28 : Variations hormonales au cours d'un cycle menstruel normal¹¹¹

2) Café et femme enceinte

Quelle est la dose maximale de caféine à ne pas dépasser chez la femme enceinte ? Différentes organisations liées à la santé publique tentent de répondre à cette question. Ainsi, en 1980, la FDA donnait pour recommandation que les femmes enceintes évitent la consommation de caféine. Actuellement, l'agence de diététique américaine (ADA) conseille un apport quotidien inférieur à 300 mg de caféine. Une agence britannique (Food Standards Agency) et une association américaine (March of Dimes) préconisent quant à elles de ne pas dépasser 200 mg de caféine par jour¹¹².

La caféine présente-t-elle un risque chez le bébé à naître ? Après ingestion, cette molécule passe la barrière placentaire. Le fœtus ne possède pas encore l'équipement enzymatique nécessaire au métabolisme de la caféine dont le temps de demi-vie va augmenter jusqu'à 80 voire 100 heures chez le prématuré¹¹³. De plus, chez la femme enceinte, le métabolisme de la caféine est diminué et la demi-vie augmente au fur et à mesure de la grossesse, pouvant atteindre 18 heures au cours du dernier trimestre. L'addition de ces deux phénomènes est

¹¹¹ Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Le cycle menstruel [en ligne], <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>, consulté le 4 mars 2016.

¹¹² *Vide infra*. Caféine et doses seuils, p. 170.

¹¹³ Nehlig A. Café et médecine en 20 questions. 2014. *Op.cit.*

responsable d'une exposition importante du fœtus aux effets de la caféine. Celle-ci entraîne une augmentation de la concentration des catécholamines avec un risque de vasoconstriction foeto-placentaire et d'hypoxie, pouvant affecter la croissance et le développement du fœtus.

A. Action du café sur la grossesse

a) Fausse couche

La relation entre la caféine, les symptômes de la grossesse et la viabilité du fœtus est complexe. L'un des biais majeurs d'analyse est lié à la présence de nausées qui peuvent induire chez les femmes une tendance à diminuer spontanément leur consommation. Nous savons que la présence de nausées chez une femme enceinte témoigne d'une bonne vitalité du fœtus. A l'inverse, l'utilisation de café a moins de risque d'être modifiée lors d'une grossesse menacée ou arrêtée car elle s'affranchit généralement des troubles digestifs. Le facteur de confusion à éviter est alors d'associer une forte consommation de caféine à un plus grand risque de fausse couche qui peut simplement être le reflet d'une grossesse déjà menacée. Plusieurs études ont néanmoins montré un rôle de la caféine sur l'apparition de fausse couche. L'une d'elle indique un risque accru d'avortement spontané durant le premier trimestre ; en comparaison des femmes prenant moins de 100 mg de caféine par jour, les OR sont les suivants¹¹⁴ :

- 100-299 mg : 1.3 (IC95% [0.9-1.7]) ;
- 300-499 mg : 1.5 (IC95% [1.0-2.1]) ;
- ≥ 500 mg : 1.4 (IC95% [0.9-2.2]).

Ces chiffres sont corroborés par Signorello *et al.* qui ont analysé 15 études épidémiologiques réalisées depuis 1980¹¹⁵. La majorité d'entre elles mettent en évidence un lien entre l'usage de café et le risque d'avortement spontané. Les auteurs nous invitent cependant à considérer leur avis avec prudence en raison des biais méthodologiques : biais de sélection, de rappel, variation du moment de recueil des données entre les cas et les témoins.

Deux autres études cas-témoin étayent ce bilan de risque de fausse couche en rapport avec le café :

¹¹⁴ Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, *et al.* New England Journal of Medicine. 2000.

¹¹⁵ Signorello LB, McLaughlin JK. Epidemiology. 2004.

-la première relève des OR de 1.5 et de 4.0 pour un apport journalier supérieur ou égal à 4 tasses de café, respectivement avant et pendant le premier trimestre de la grossesse¹¹⁶ (en comparaison avec les non consommatrices). Ces données sont ensuite comparées à celles obtenues avant et pendant le premier trimestre chez d'anciennes consommatrices de café qui ont stoppé leur consommation lors de la grossesse : l'OR est alors de 0.8 (IC95% [0.6-1.2]). Aucune association significative n'est apparue avec le café décaféiné.

Ces observations attestent donc, au premier trimestre de la grossesse, d'un risque de fausse couche qui augmente avec le nombre de cafés ingérés. Un biais d'information a cependant été noté en raison d'une différence dans le recueil des questionnaires : les patientes étaient en effet interrogées au cours du premier trimestre mais les témoins au moment de l'accouchement.

-la deuxième étude rapporte les OR suivants, obtenus en comparaison d'une ingestion inférieure à 48 mg de caféine par jour avant la grossesse¹¹⁷:

- 48-162 mg : 1.29 (IC 95% [0.85-1.95]) ;
- 163-321 mg : 1.37 (IC 95% [0.92-2.04]) ;
- > 321 mg : 1.85 (IC 95% [1.18-2.89]).

Le bilan est semblable pour une consommation pendant la grossesse :

- 48-162 mg : 1.15 (IC95% [0.82-1.63]) ;
- 163-321 mg : 1.95 (IC 95% [1.29-2.93]) ;
- >321 mg : 2.62 (IC 95% [1.38-5.01]).

Après ajustement des facteurs de confusion, nous observons que la prise de caféine avant et pendant la grossesse augmente le risque de faire une fausse couche, et ce d'autant plus que la quantité est grande.

Par opposition, certaines études exposent une absence d'effet sur la grossesse :

- absence d'association significative avec le risque d'un poids plus faible à la naissance, ou d'une naissance prématurée¹¹⁸. Le biais principal est une probable sous estimation de la portion de caféine ingérée : ces informations sont en effet collectées à seulement quelques jours de l'accouchement ;

¹¹⁶ Parazzini F, Chatenoud L, Di Cintio E, *et al.* Human Reproduction. 1998.

¹¹⁷ Infante-Rivard C, Fernández A, Gauthier R, *et al.* Journal of American Medical Association. 1993.

¹¹⁸ Jarosz M, Wierzejska R, Siuba M. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2012.

- absence d'impact dans une cohorte prospective de 2407 femmes parmi lesquelles 258 ont fait une fausse couche avant 20 semaines de gestation¹¹⁹. L'ingestion de caféine a été évaluée avant et pendant la grossesse. Il est intéressant de noter qu'en fonction de la période à laquelle les femmes sont interrogées, les résultats varient : pour des données relevées après la fausse couche, un OR de 1.9 est trouvé, établissant un lien pour une quantité supérieure à 144.3 mg par jour. En revanche, pour les questionnaires réalisés avant la fausse couche, l'OR n'était plus que de 1.1. L'hypothèse qui en découle est la possible existence d'un biais de rappel expliquant que les personnes se souviennent davantage de leurs expositions passées lorsqu'elles sont concernées par l'évènement considéré (dans le cas présent, la fausse couche).

b) Poids de naissance et croissance foetale

La caféine peut-elle influencer sur le poids du nourrisson à la naissance ? Une contradiction existe, car si certaines recherches indiquent une diminution du poids à la naissance, d'autres affirment qu'aucun effet n'est constaté à ce sujet. Un risque serait probable chez les fortes consommatrices de caféine (>540 mg par jour).

Une grande étude prospective de cohorte chez 7346 femmes enceintes, évalue leur consommation de caféine (contenues dans le café et le thé) et effectue en parallèle un suivi de la croissance du bébé, notamment par échographie¹²⁰. La relation existante entre ces deux paramètres n'est pas significative. La circonférence de la tête a également été mesurée, et là encore, aucun lien probant n'est établi quant à une taille diminuée. De même, le risque d'une naissance avant terme est écarté. Cependant, chez les fortes consommatrices (>540 mg de caféine par jour), plusieurs facteurs sont modifiés :

- légère diminution du poids à la naissance (différence de -100.27 g avec IC95% [-197.09 ; -3.49])
- diminution de la longueur cranio-caudale lors du premier trimestre : -4.54 mm, IC95% [-8.99 ; -0.09]
- diminution de la taille du fémur lors du dernier trimestre : -0.55mm, IC95% [-1.09 ; -0.02]

Par conséquent, les chercheurs suggèrent aux femmes enceintes de restreindre leur apport de caféine à moins de 540 mg par jour afin d'éviter une altération de la croissance du fœtus.

¹¹⁹ Savitz DA, Chan RL, Herring AH, *et al.* Epidemiology. 2008.

¹²⁰ Bakker R, Steegers EA, Obradov A, *et al.* American Journal of Clinical Nutrition. 2010.

De la même façon, une étude menée chez 2635 femmes a mis en avant de nombreux effets indésirables liés à la caféine¹²¹. Plus la ration de caféine ingérée au cours de la grossesse augmente, plus une association s'instaure avec un retard de croissance fœtale. Les chiffres suivants témoignent d'un risque d'altération de la croissance :

- 100-199 mg de caféine par jour : OR=1.2 (IC95% [0.9-1.6]), en comparaison d'une dose inférieure à 100 mg par jour ;
- >300 mg de caféine par jour : OR=1.4 (IC95% [1.0-2.0]).

Au-delà de 200 mg par jour, une baisse de poids à la naissance de l'ordre de 60 à 70 g est décrite. Les auteurs recommandent de diminuer voire d'arrêter de prendre de la caféine durant la grossesse.

c) Naissance prématurée

Le suivi d'une cohorte suédoise de 873 femmes n'a pas mis en évidence de relation entre caféine et naissance prématurée¹²². La durée de la grossesse ainsi que le poids de naissance n'est pas influencé par l'ingestion de caféine (après ajustement des facteurs de confusion tels que le tabagisme et les symptômes de la grossesse). Notons néanmoins que les données sont récupérées rétrospectivement, ce qui peut, encore une fois, constituer un biais dans le constat final.

Une autre cohorte étudiée de 2291 femmes enceintes conduit aux mêmes résultats¹²³. Cette fois, la consommation de caféine a été attentivement recueillie grâce à des formulaires détaillés, et une analyse urinaire a permis de suivre l'exposition à la caféine. Aucune corrélation ne prend forme entre la caféine et le risque de naissance prématurée après l'ajustement des facteurs de confusion.

Une méta-analyse reprenant 15 études de cohorte et 7 études cas-témoins confirme cette absence de lien entre une prise de caféine inférieure à 300 mg par jour et un risque d'accouchement prématuré¹²⁴. Aucune information n'est disponible pour des quantités supérieures à 300 mg car la majorité des 22 études ne s'intéressaient pas à ces doses plus élevées.

¹²¹ CARE Study Group. British Medical Journal. 2008.

¹²² Clausson B, Granath F, Ekblom A, *et al.* American Journal of Epidemiology. 2002.

¹²³ Bracken MB. American Journal of Epidemiology. 2003.

¹²⁴ Maslova E, Bhattacharya S, Lin S-W, *et al.* American Journal of Clinical Nutrition. 2010.

d) Malformations congénitales

A ce jour, les quelques données existantes sur les malformations congénitales liées à la caféine sont rassurantes. La caféine n'est pas considérée comme une substance tératogène. Les recherches à ce propos sont souvent très spécifiques et se concentrent sur un type de malformation donné. Il ne faut donc pas exclure la possibilité d'un impact sur des malformations qui n'auraient pas encore été prises en compte.

Une étude cas-témoins (3346 cas et 6642 témoins) s'est intéressée à plusieurs sortes de malformations (notamment l'atrésie de l'œsophage, l'atrésie intestinale, la microtie, l'anotie...) et à plusieurs paliers de consommation de caféine allant de moins de 10 mg à plus de 300 mg d'apport journalier¹²⁵. Aucune association significative entre la caféine et ces malformations n'est alors détectée.

Dans l'ensemble, les chercheurs ne signalent aucun lien entre l'apport de caféine et la survenue des pathologies suivantes:

- malformation congénitale des membres¹²⁶ ;
- fentes labiales^{127,128} ;
- malformation cardiaque¹²⁹ : bilan d'une analyse de 4196 cas et 3957 témoins, mais comportant un biais de mémoire. Les questionnaires ont en effet été remplis de 8 à 12 mois après l'accouchement ;
- agénésie bilatérale ou hypoplasie rénale¹³⁰ : les femmes sont interrogées au moment de la grossesse sur leur ingestion de caféine au cours de l'année précédente, exposant les conclusions à un biais de mémoire non négligeable.

A l'inverse, il semblerait que la caféine engendre une légère augmentation du risque pour certaines défections neurales telles que le spina bifida et l'encéphalocèle. Tel est le constat de Schmidt *et al.* suite à leur observation de la prise de caféine chez les mères de 4911 nourrissons¹³¹ (dont 459 cas de spina bifida et 91 cas d'encéphalocèle).

¹²⁵ Browne ML, Hoyt AT, Feldkamp ML, *et al.* Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2011.

¹²⁶ Chen L, Bell EM, Browne ML, *et al.* Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2012.

¹²⁷ Bille C, Olsen J, Vach W, *et al.* European Journal of Epidemiology. 2007.

¹²⁸ Collier SA, Browne ML, Rasmussen SA, *et al.* Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2009.

¹²⁹ Browne ML, Bell EM, Druschel CM, *et al.* Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2007.

¹³⁰ Slickers JE, Olshan AF, Siega-Riz AM, *et al.* American Journal of Epidemiology. 2008.

¹³¹ Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, *et al.* Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2009.

Plusieurs auteurs attestent que la prise de café :

- *augmente le risque de fausse couche et ce, d'autant plus que la quantité ingérée est importante ;*
- *peut altérer la croissance fœtale, surtout chez les grandes consommatrices ;*
- *ne provoquerait pas de naissance prématurée ;*
- *ne provoque pas l'apparition de malformations congénitales, hormis une légère augmentation du risque de spina bifida et d'encéphalocèle. Ces données restent à confirmer par de plus amples recherches.*

3) Café et apnée du prématuré

A. Définition

Les apnées du prématuré sont des troubles respiratoires fréquemment rencontrés ; en effet elles surviennent chez 80% et 50% des prématurés nés respectivement avant 30 semaines ou entre 30 et 31 semaines de grossesse. Elles se définissent par des arrêts de la respiration pendant plus de 15 à 20 secondes ou sur une durée plus brève mais associées à une bradycardie, une hypotonie musculaire ou une cyanose¹³². Les apnées courtes durent moins de 10 secondes et ne sont pas considérées comme pathologiques chez le prématuré. La gravité des apnées plus longues est liée aux conséquences qu'elles engendrent. En effet, une bradycardie, une cyanose ou une hypoxémie peuvent en découler et entraîner une chute de la pression artérielle ainsi qu'une baisse de l'oxygénation cérébrale.

En dehors de tout autre facteur favorisant associé (anémie, hypoxie, infection), l'étiologie des apnées du prématuré reste généralement inconnue. Elles sont le plus souvent attribuées à une immaturité des mécanismes de contrôle du système respiratoire¹³³.

B. Traitement

Une stimulation tactile du nourrisson lors de ces arrêts respiratoires peut suffire à les faire cesser. Une supplémentation en oxygène est délivrée si une hypoxémie est détectée. Les méthylxanthines telles que la théophylline et la caféine étaient utilisées à la fois en parentéral et par voie orale dans les années 1970 afin de diminuer la fréquence des apnées et de prévenir

¹³² Laugel V, Beladdale J, Escande B, *et al.* Journal de pédiatrie et de puériculture. 2000.

¹³³ Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, *et al.* Archives de Pédiatrie. 2010.

l'assistance ventilatoire¹³⁴. Cependant, seule la caféine a obtenu une AMM pour le traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré. Ces deux molécules présentent la même efficacité mais la caféine possède plus d'avantages par rapport à la théophylline : facilité d'utilisation (à l'inverse de la théophylline qui est un médicament à marge thérapeutique étroite), moins d'effets secondaires et une moindre variation de sa concentration plasmatique¹³⁵. Les posologies recommandées sont de 20 mg/kg de citrate de caféine par intraveineuse le premier jour, puis de 5 mg/kg par jour. La durée du traitement est à adapter en fonction de l'évolution¹³⁶.

C. Action de la caféine sur l'apnée du prématuré

Les effets de la caféine chez les prématurés ont été observés lors d'une étude portant sur 2006 nourrissons dont le poids était compris entre 500 et 1250 g¹³⁷. Peu d'effets secondaires sont relevés en dehors d'une prise de poids retardée au cours des 3 semaines suivant le début du traitement. Une baisse de l'apparition de dysplasies bronchopulmonaires a également été notée.

Le suivi de ces nouveaux nés a fait l'objet de deux autres études à 21 mois¹³⁸ et à 5 ans¹³⁹ qui confirment l'absence d'impact délétère de la caféine chez des prématurés.

Une autre étude en double aveugle a analysé 85 nourrissons nés entre 28 et 32 semaines de grossesse et ayant présenté plus de 6 épisodes d'apnée dans les 24 heures suivant l'accouchement¹⁴⁰. Deux groupes sont constitués : l'un reçoit un placebo et l'autre de la caféine administrée à raison de 10 mg/kg en intraveineuse suivie de 2.5 mg/kg par jour par voie orale ou intraveineuse pendant 10 jours. Deux critères étaient évalués : la réduction d'au moins 50% des épisodes d'apnée et la disparition de ces épisodes. Les conclusions sont les suivantes : la caféine est significativement plus efficace que le placebo au bout de 6 jours ($p < 0.05$) pour diminuer de moitié les épisodes. Des résultats similaires sont obtenus pour l'élimination de l'apnée en 5 jours ($p < 0.05$). Au terme des 7 à 10 jours de traitement, la

¹³⁴ Erenberg A, Leff RD, Haack DG, *et al.* Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2000.

¹³⁵ Sawynok J. Drug. 1995.

¹³⁶ Thériaque. Caféine cpf 25mg/ml inj buv amp 2ml, [en ligne], <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=14076&info=POSO>, consulté le 28 mars 2016.

¹³⁷ Schmidt B, Roberts R, Davis P, *et al.* New England Journal of Medicine. 2006.

¹³⁸ Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al.* New England Journal of Medicine. 2007.

¹³⁹ Schmidt B. Biology of the Neonate. 2005.

¹⁴⁰ Erenberg A, Leff RD, Haack DG, *et al.* Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2000. *Op.cit.*

caféine apparaît significativement plus efficace que le placebo pour la diminution et la résolution des épisodes d'apnée (*cf.* tableau n° 5). La survenue d'effets secondaires ne diffère pas entre les deux groupes. Cette étude effectue une comparaison entre la caféine et un placebo, à l'inverse d'études antérieures qui se limitaient à la comparaison de la caféine et de la théophylline.

	Treatment Group		p Value
	Caffeine Citrate (n=45)	Placebo (n=37)	
≥ 50% reduction in apnea episodes	68.9	43.2	0.02
Elimination of apnea	24.4	0	0.005

Tableau n° 5 : Pourcentages de réussite chez les nourrissons selon la molécule administrée¹⁴¹

D. Mécanisme d'action

Le mode d'action de la caféine au niveau respiratoire n'est pas clairement établi. Il semblerait que la stimulation de la fonction respiratoire par les méthylxanthines résulte d'un blocage de l'effet inhibiteur de l'adénosine au niveau du centre de respiration. Chez le rat, l'administration centrale d'analogues de l'adénosine produit en effet une dépression respiratoire¹⁴². L'implication de l'adénosine dans l'asthme est également suspectée en raison d'une bronchoconstriction qu'elle engendre, et ce, uniquement chez les asthmatiques^{143,144}.

La caféine permettrait d'augmenter la sensibilité des centres respiratoires médullaires au CO₂ et d'améliorer la contraction musculaire du diaphragme. La respiration est donc stimulée pour une pression sanguine de CO₂ abaissée¹⁴⁵.

¹⁴¹ Erenberg A, Leff RD, Haack DG, *et al.* Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2000. *Op.cit.*

¹⁴² Wessberg P, Hedner J, Persson B, *et al.* European Journal of Pharmacology. 1984.

¹⁴³ Meade CJ, Dumont I, Worrall L. Life Sciences. 2001.

¹⁴⁴ Rorke S, Holgate ST. American Journal of Respiratory Medicine. 2002.

¹⁴⁵ Pfister R, Bochaton N. Utilisation de la caféine en néonatalogie, [en ligne], http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/cafeine_protocole.pdf, consulté le 25 mars 2016.

II. Système digestif

1) Action du café sur le péristaltisme

Des recherches effectuées sur un échantillon de 99 personnes mettent en évidence une stimulation de la motricité colique et rectale suite à l'ingestion de café caféiné ou décaféiné¹⁴⁶. Il s'agit d'un effet qui apparaît pour 29% de la population étudiée, et ce, majoritairement chez les femmes. Puisqu'une telle action se retrouve également avec le café décaféiné, les auteurs en déduisent que la caféine n'est pas le composant responsable de la stimulation. Cette activité n'est pas détectée lors de la prise d'eau chaude, ce qui permet en outre d'exclure l'implication de la température ou du volume de la boisson. Ces données se trouvent contredites par le bilan d'une étude qui relève un changement dans le tonus rectal aussi bien avec le café qu'avec de l'eau chaude¹⁴⁷. Cependant, le nombre de personnes suivies n'était que de 8, ce qui ne permet pas d'extrapoler ces chiffres à la population générale.

L'analyse de Rao *et al.* a permis de montrer l'action du café sur le péristaltisme colique¹⁴⁸. Ils ont observé l'effet du café, du café décaféiné, de l'eau ou d'aliments (1000 kcal) sur le péristaltisme grâce à des sondes manométriques implantées à différents endroits du tube digestif (côlon transverse, descendant gauche et région recto-sigmoïdienne). Dans l'ensemble, la fréquence et la pression des contractions de l'intestin augmentaient par rapport à la simple prise d'eau. La prise d'aliments ou de café caféiné agit de façon identique sur le péristaltisme. Cet effet est plus important dans le colon transverse et descendant que dans la région recto-sigmoïdienne. Les résultats indiquent que le café stimule l'activité motrice du colon à 23% de plus que le café décaféiné et 60% de plus qu'un verre d'eau. Cette étude permet également de remarquer que la caféine n'est pas le seul constituant présent dans le café à pouvoir agir sur le péristaltisme intestinal. Encore une fois, il faut considérer ces chiffres avec prudence car seules 12 personnes ont participé à ces recherches.

¹⁴⁶ Brown SR, Cann PA, Read NW. Gut. 1990.

¹⁴⁷ Sloots CEJ, Felt-Bersma RJJ, West RL, *et al.* Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2005.

¹⁴⁸ Rao SS, Welcher K, Zimmerman B, *et al.* European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 1998.

2) Action du café sur la vésicule biliaire

L'ingestion de café caféiné et décaféiné entraîne la stimulation d'une hormone digestive appelée la cholecystokinine¹⁴⁹. Celle-ci permet la production de bile -effet cholérétique- ainsi que la contraction de la vésicule biliaire qui libère alors la bile dans le duodenum, participant ainsi à la digestion. Cette action pose la question de l'intérêt de la consommation de café dans l'éviction de la formation de calculs biliaires. En effet, le café pourrait présenter un effet protecteur dans la mesure où la contraction de la vésicule biliaire pourrait permettre l'expulsion des calculs de petite taille et ainsi pallier à l'évolution de leur taille.

Les recherches s'intéressant à l'action du café sur les lithiases biliaires sont nombreuses et présentent des résultats parfois contradictoires. Certaines d'entre elles concluent à un effet bénéfique du café sur l'apparition de lithiase biliaire. Le bilan final de l'analyse de Leitzmann *et al.* effectuée sur une population de 80898 femmes pendant plus de 20 ans présente la caféine comme un facteur de prévention quant à l'apparition d'une lithiase biliaire symptomatique¹⁵⁰ (le café décaféiné n'était pas associé à ce rôle de prévention). Une diminution de 25% du risque de cholécystectomie suite à une lithiase biliaire symptomatique était également décrite pour un apport supérieur à 4 tasses quotidiennes. Parmi les biais relevés, citons notamment que l'échantillon était uniquement composé de femmes infirmières, et que les effets étudiés concernaient seulement la lithiase biliaire résultant en une cholécystectomie.

Une autre étude met en évidence les bienfaits du café sur le risque de lithiase biliaire¹⁵¹. L'observation pendant 10 ans de 46008 hommes travaillant dans le domaine de la santé, montre l'existence d'une forte relation inverse entre la consommation régulière de café et le risque d'apparition d'une lithiase biliaire symptomatique. Ainsi, en comparaison des non consommateurs, l'analyse multivariée atteste d'une baisse du risque de 33% chez les personnes ingérant au moins 4 tasses de café par jour (RR=0.67, IC95% [0.53-0.84]). Une relation inverse plus forte est constatée lorsque la régularité de la consommation dans le temps est prise en compte : par rapport aux hommes n'ayant pas d'apport constant, la diminution du risque est de 40% pour une ingestion régulière de 2 à 3 tasses de café par jour

¹⁴⁹ Boekema PJ. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1999.

¹⁵⁰ Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, *et al.* Gastroenterology. 2002.

¹⁵¹ Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, *et al.* Journal of the American Medicine Association. 1999.

(RR=0.60, IC95% [0.42-0.86]) et de 45% à partir de 4 tasses (RR=0.55, IC95% [0.33-0.92]). Au-delà de la quantité de café, les auteurs se sont plus précisément intéressés aux doses de caféine. Le constat est similaire au précédent : une dose élevée de caféine est associée à un risque décroissant de lithiase biliaire. En comparaison des quantités les plus faibles (< 25 mg/jour), les hommes consommant de grandes quantités de caféine (> 800 mg/jour) ont un risque qui diminue de 45% (RR=0.55, IC 95% [0.35-0.87]). Aucun effet protecteur n'est retrouvé lors de la prise de café ou de thé décaféiné. Les auteurs suggèrent que cela est lié à la faible teneur en caféine de ces boissons, soulignant ainsi le rôle prépondérant de la caféine dans les résultats obtenus. Notons que dans cette analyse, les données se limitent aux hommes ayant des calculs biliaires symptomatiques et ne peuvent donc pas être extrapolés à d'autres maladies de la vésicule biliaire.

A ces résultats encourageants en matière de prévention s'oppose des études aux conclusions inverses. L'une d'elle, réalisée chez 13938 personnes, ne trouve pas de corrélation entre la consommation de café et la prévalence de calculs biliaires, aussi bien chez les hommes que chez les femmes¹⁵². Une étude japonaise menée chez 7637 hommes présente des informations contradictoires : une absence d'association entre l'apport de café et les calculs biliaires est observée mais une augmentation de la prévalence de lithiase biliaire chez les hommes ayant une forte consommation de café a également été décrite¹⁵³. Une prise de caféine supérieure à 300 mg par jour a été statistiquement associée à une augmentation de la prévalence de la lithiase biliaire lorsque des antécédents de lithiase biliaire étaient présents (OR=2.2, IC95% [1.3-3.7]). Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par la présence d'un facteur de confusion non identifié différenciant dans les deux études ou par les différences de critères diagnostiques de la maladie lithiasique considérée.

3) Action du café sur les troubles dyspeptiques

La dyspepsie est un terme qui recouvre des symptômes variés de troubles digestifs : digestion difficile, ballonnements, brûlures gastriques... De la même façon que pour le RGO et les ulcères, la responsabilité du café dans les troubles dyspeptiques est longtemps restée ancrée dans les esprits. Cette hypothèse fut peu à peu réfutée par les études¹⁵⁴, bien que certaines

¹⁵² Ruhl CE, Everhart JE. American Journal of Epidemiology. 2000.

¹⁵³ Ishizuka H, Eguchi H, Oda T, *et al.* European Journal of Epidemiology. 2003.

¹⁵⁴ Nandurkar S, Talley NJ, Xia H, *et al.* Archives of Internal Medicine. 1998.

parviennent encore à établir un lien entre la dyspepsie et le café¹⁵⁵. Ainsi, des auteurs ont mis en avant sur un faible échantillon de personnes, que le café était plus susceptible de produire des symptômes dyspeptiques chez celles présentant au préalable une dyspepsie non ulcéreuse en comparaison du groupe témoin et des personnes ayant un ulcère duodénal¹⁵⁶. Une étude transversale prospective britannique effectuée sur 8407 personnes âgées de 40 à 49 ans, indique qu'il est peu probable que la consommation de café soit liée à l'apparition de symptômes dyspeptiques¹⁵⁷. Le raisonnement va même au-delà de ces considérations puisque les auteurs suggèrent que le fait de ne pas consommer de café pourrait être un facteur de risque de symptômes gastro-intestinaux. Des associations significatives sont relevées dans certaines analyses univariées mais elles deviennent insignifiantes après un ajustement des variables.

4) Action du café sur les ulcères

Un ulcère correspond à une perte de substance pouvant être localisée à différents endroits : estomac (ulcère gastrique), duodenum (ulcère duodénal). Le café, en stimulant la production d'acide gastrique pourrait laisser supposer son rôle dans la survenue d'ulcères : l'acide gastrique en quantité trop importante est un facteur endogène de risque d'ulcère. La caféine fait partie des divers facteurs (*e.g.* phénomène mécanique, présence d'acides aminés dans la cavité gastrique, acétylcholine) qui influencent la sécrétion de gastrine impliquée dans la production d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales¹⁵⁸. La gastrine est une hormone peptidique produite par les cellules G au niveau des glandes antrales suite à une prise alimentaire et qui intervient dans le processus de la digestion. Le café entraîne donc de façon indirecte une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique. C'est la raison pour laquelle il est souvent déconseillé aux personnes atteintes d'ulcères gastriques de boire du café. Cependant, les études n'ont pas réussi à prouver ce rôle néfaste mais montrent plutôt une absence de corrélation entre ces deux facteurs¹⁵⁹. Citons notamment une grande étude de cohorte prospective menée chez 47806 hommes Américains¹⁶⁰, ainsi que l'étude japonaise¹⁶¹

¹⁵⁵ Kang JY, Tay HH, Guan R. Gut. 1992.

¹⁵⁶ Elta GH, Behler EM, Coltri TJ. American Journal of Gastroenterology. 1990.

¹⁵⁷ Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, *et al.* The American Journal of Gastroenterology. 2000.

¹⁵⁸ Boekema PJ. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1999. *Op.cit.*

¹⁵⁹ Ostensen H, Gudmundsen TE, Ostensen M, *et al.* Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1985.

¹⁶⁰ Alldoori WH, Giovannucci EL, Stampfer MJ, *et al.* Epidemiology. 1997.

¹⁶¹ Shimamoto T, Yamamichi N, Kodashima S, *et al.* PloS ONE. 2013.

de Shimamoto *et al.* qui ne trouvent pas d'association significative entre l'apport de café et le risque d'UGD.

Des recherches animales effectuées chez le rat ont mis en avant le rôle protecteur de la caféine qui limitait l'apparition de lésions gastriques induites par l'administration d'ibuprofène¹⁶². Eisig *et al.* ont quant à eux observé une diminution de l'ingestion de café chez les personnes préalablement atteintes d'ulcère duodénal¹⁶³. Les patients, observant un lien entre leurs maux digestifs et le café ont spontanément diminué leur consommation. Bien que cette analyse comporte un faible échantillon -150 personnes ayant un ulcère duodénal et 100 sujets témoins sans troubles digestifs- elle souligne néanmoins l'existence d'un biais potentiel concernant l'estimation de la prise de café qui est susceptible d'altérer les conclusions des différentes études.

5) Action du café sur le reflux gastro-oesophagien

Le RGO correspond à des brûlures rétrosternales provoquant des régurgitations acides pouvant se traduire par des sensations de brûlures dans la gorge. Une défaillance du sphincter inférieur oesophagien situé entre l'estomac et l'œsophage est à l'origine de ces régurgitations. Lorsqu'il fonctionne normalement, ce sphincter assure une barrière en empêchant le retour du contenu de l'estomac dans l'œsophage. Plusieurs études^{164,165} ont montré que le café pouvait provoquer un relâchement du sphincter œsophagien, surtout chez des personnes présentant déjà une hypotonie et un RGO. Par cette simple explication mécanique, le café pourrait ainsi faciliter l'apparition de RGO. De même, son action sur la sécrétion d'acide chlorhydrique laisse supposer que le café pourrait être impliqué dans les nombreux troubles digestifs liés à une acidité gastrique trop importante.

De nombreuses investigations ont donc été réalisées afin de savoir si la consommation de café est associée à un risque de RGO. Certaines données présentées sont contradictoires, mais elles indiquent majoritairement une absence d'association significative entre l'apport de café et le RGO¹⁶⁶. Des auteurs coréens ont rassemblé toutes les recherches effectuées à ce sujet

¹⁶² Koyama R, Kataoka H, Tanaka Y, *et al.* Journal of Pharmacy and Pharmacology. 1999.

¹⁶³ Eisig JN, Zaterka S, Massuda HK, *et al.* Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1989.

¹⁶⁴ Thomas FB, Steinbaugh JT, Fromkes JJ, *et al.* Gastroenterology. 1980.

¹⁶⁵ Boekema PJ. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1999. *Op.cit.*

¹⁶⁶ Pandeya N, Green AC, Whiteman DC, *et al.* Diseases of the Esophagus. 2012.

jusqu'en décembre 2012¹⁶⁷. 15 études cas-témoins de bonne méthodologie ont été retenues sur un ensemble de 31 publications. La plupart d'entre elles ont procédé à un ajustement des facteurs confondants tels que l'alcool, le tabac... Le résultat global met en avant une absence de lien entre la prise de café et le RGO (OR : 1.06, IC95% [0.94-1.19]). L'analyse par catégorie de quantités ingérées quotidiennement fournit des données similaires : OR=0.91 (IC95% [0.82-1.01]) pour une consommation inférieure ou égale à 4 tasses de café et OR=1.14 (IC95% [0.69-1.88]) pour plus de 5 tasses par jour.

Une autre étude menée chez 8013 sujets ne retrouve aucun lien de causalité entre l'ingestion de café et les maladies gastro-duodénales liées à une production d'acide chlorhydrique en excès¹⁶⁸ (ulcère gastrique ou duodéal, RGO, oesophagite par reflux). Il s'agit d'une étude transversale qui demanderait à être confirmée par une étude prospective.

Des conclusions semblables sont indiquées dans une étude norvégienne de plus de 40000 personnes¹⁶⁹. En comparaison des personnes buvant moins d'une tasse par jour, le risque de RGO diminue de 40% pour une consommation supérieure à 7 tasses de café (OR : 0.6, IC95% [0.4-0.7]). Les auteurs ont également étudié la consommation de thé et ils sont parvenus à une absence de corrélation avec la survenue de RGO. Parmi les biais relevés, notons l'absence d'endoscopie et de mesure du pH : le RGO était seulement évalué de par les symptômes qu'il entraîne. Certaines études soulignent qu'en raison de ces symptômes, il est possible que des personnes diminuent spontanément leur apport en café, pouvant alors constituer un biais dans les résultats.

Le café ne semble pas favoriser la survenue des troubles suivants :

- *UGD ;*
- *troubles dyspeptiques ;*
- *RGO ;*
- *lithiase biliaire.*

Notons cependant que dans chaque cas, des résultats contradictoires persistent, notamment à propos de la lithiase biliaire.

¹⁶⁷ Kim J, Oh S-W, Myung S-K, *et al.* Diseases of the Esophagus. 2014.

¹⁶⁸ Shimamoto T, Yamamichi N, Kodashima S, *et al.* PloS ONE. 2013. *Op.cit.*

¹⁶⁹ Nilsson M. Gut. 2004.

III. Diabète de type II

1) Action du café sur la survenue du diabète de type II

L'impact positif de la consommation de café sur le risque de diabète de type II est largement décrit dans de nombreuses études (*cf.* tableau n° 6). Nous observons qu'une diminution notable apparaît le plus souvent à partir d'une consommation de 4 tasses par jour. Le risque est réduit de plus de 50 % pour les plus hautes quantités ingérées.

Etude et population	Résultats	Remarques
Cohorte prospective ¹⁷⁰ : 17111 hommes et femmes de 30-60 ans dont 306 cas de diabète détectés durant l'étude	≥7 tasses par jour : diminution du risque de 50 % (IC95 % [0.35-0.72,] p=0.0002) en comparaison de ≤ 2 tasses par jour	-Pas d'association détectée avec le thé -Distinction non effectuée entre café caféiné et décaféiné
Deux cohortes prospectives ¹⁷¹ : 41934 hommes (12 ans de suivi) dont 1333 cas de diabète détectés durant l'étude 84276 femmes (18 ans de suivi) dont 4085 cas de diabète détectés durant l'étude	Respectivement, pour une consommation de : 0, <1, 1 à 3, 4 à 5, et ≥ 6 tasses par jour : - Hommes : RR=1.00, 0.98, 0.93, 0.71, et 0.46 (IC95 % [0.26-0.82], p= 0.007) - Femmes : RR= 1.00, 1.16, 0.99, 0.70, et 0.71 (IC95 % [0.56-0.89], p<0.001)	-Pas d'association détectée avec le thé -Café décaféiné : 0, <1, 1 - 3, et ≥ 4 tasses par jour : Hommes : RR= 1.00, 0.95, 0.91, et 0.74 (IC95 % [0.48-1.12]; p= 0.048 Femmes : RR=1.0, 0.96, 0.88, et 0.85 (IC95% [0.61-1.17], p= 0.008

¹⁷⁰ Van Dam RM, Feskens EJ. The Lancet. 2002.

¹⁷¹ Salazar-Martinez E, Willett W, Ascherio A, *et al.* Annals of Internal Medicine. 2004.

Cohorte prospective¹⁷² : 88259 femmes dont 1263 cas de diabète détectés durant l'étude	Respectivement, pour une consommation de : 1, 2 à 3, ≥ 4 tasses par jour : RR=0.87 (IC95% [0.73-1.03]), 0.58 (IC95 % [0.49-0.68]), 0.53 (IC95 % [0.41-0.68]), $p < 0.0001$) en comparaison des non consommateurs	-Pas d'association détectée avec le thé -Associations similaires avec le café décaféiné
28812 femmes ménopausées (suivi de 11 ans) dont 1418 cas de diabète détectés durant l'étude¹⁷³	Café décaféiné : RR= 0.67 (IC95% [0.42-1.08]), $p=0.006$ Café caféiné : RR=0.79 (IC95% [0.59-1.05]), $p=0.90$ ≥ 6 tasses par jour : RR=0.78 avec IC95% [0.61-1.01], $p=0.06$ en comparaison des non consommateurs	-La prise de caféine seule n'entraîne pas de baisse dans le risque du diabète -≥ 4 tasses de thé par jour : possible réduction du risque : RR = 0.64 (IC95 % [0.40-1.03])
Méta-analyse reprenant 9 études de cohorte¹⁷⁴ : 193473 personnes dont 8394 cas de diabète détectés durant l'étude	Respectivement, pour une consommation de : 4 à 6, ≥ 6 tasses par jour : RR= 0.72 (IC95% [0.62-0.83]) et RR= 0.65 (IC95% [0.54-0.78])	

¹⁷² Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, *et al.* Diabetes Care. 2006.

¹⁷³ Pereira MA, Parker ED, Folsom AR. Archives of Internal Medicine. 2006.

¹⁷⁴ Van Dam RM, Hu FB. The Journal of the American Medical Association. 2005.

Etude prospective basée sur plusieurs enquêtes combinées¹⁷⁵ : 6974 hommes 7655 femmes dont 381 cas de diabète détectés durant l'étude	0-2, 3-4, 5-6, 7-9, ≥10 tasses par jour : - Hommes : HR=1.00, 0.73 (IC95 % [0.47-1.13]), 0.70 (IC95 % [0.45-1.05]), 0.67 (IC95 % [0.40-1.12]), et 0.45 (IC95 % [0.25-0.81]), p= 0.12 - Femmes : HR=1.00, 0.71 (IC95 % [0.48-1.05]), 0.39 (IC95 % [0.25-0.60]), 0.39 (IC95 % [0.20-0.74]), et 0.21 (IC95 % [0.06-0.69]), p<0.001	La Finlande fait partie des pays ayant la plus haute consommation de café, expliquant ainsi l'analyse de doses importantes de café
--	--	---

Tableau n° 6 : Données de différentes études effectuées sur l'impact du café dans le risque de diabète de type II

Le café semble diminuer le risque d'apparition du diabète de type II avec des résultats notables à partir de 4 tasses par jour.

2) Mécanisme d'action

L'impact de la prise de café sur le risque de diabète de type II peut s'expliquer par divers mécanismes décrits dans différentes études. Certains auteurs qui se sont intéressés à la prise de café décaféiné mettent en avant des effets bénéfiques similaires à ceux obtenus avec le café caféiné. Ces données indiquent que l'action de la caféine est mineure et qu'elle n'est pas la seule molécule à agir dans la prévention du diabète. Une étude fait même état d'une absence de réduction de risque lorsque de la caféine seule est administrée. Bien que la teneur en caféine du thé soit inférieure à celle du café, l'absence de lien entre la consommation de thé et la baisse du risque de diabète va également dans le sens d'un faible rôle joué par la caféine.

¹⁷⁵ Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, *et al.* The Journal of the American Medical Association. 2004.

E. Caféine

Les activités de la caféine au niveau glucidique sont variées :

- stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules beta pancréatiques décrite in vivo et qui pourrait présenter un intérêt chez des personnes à risque de diabète ayant une sécrétion d'insuline altérée¹⁷⁶ ;
- diminution de la tolérance au glucose^{177,178} ;
- diminution de la sensibilité à l'insuline¹⁷⁹ et une insulino-résistance qui pourrait être en lien avec les effets engendrés par l'adrénaline dont la concentration augmente suite à la prise de café^{180,181} ;
- augmentation de l'homocystéine dont la concentration élevée est un facteur de prédiction d'apparition de diabète de type II¹⁸².

Nous constatons que ces activités sont plutôt en faveur d'une apparition de diabète, ce qui laisse à penser que le résultat positif global décrit serait lié aux autres composants du café.

F. Acide chlorogénique

L'acide chlorogénique agit de diverses façons :

- augmentation de la sécrétion de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et de GIP (gastric inhibitory polypeptide) entraînant une stimulation de la sécrétion d'insuline de façon glucose dépendante. Cet effet est positif dans la mesure où les cellules bêta des diabétiques de type II présentent souvent une défaillance dans leur capacité à augmenter la sécrétion d'insuline de façon appropriée¹⁸³ ;
- possible inhibition des α -glucosidases: l'hydrolyse des glucides complexes (polysaccharides) en monosaccharides absorbables est retardée. Certains antidiabétiques oraux (acarbose et miglitol) ont été développés en ayant pour cible les α -glucosidases intestinales qu'ils inhibent, provoquant une diminution de l'hyperglycémie postprandiale sans hyperinsulinémie¹⁸⁴ ;

¹⁷⁶ Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, *et al.* The Journal of the American Medical Association. 2004. *Op.cit.*

¹⁷⁷ Pizziol A, Tikhonoff V, Paleari CD, *et al.* European Journal of Clinical Nutrition. 1998.

¹⁷⁸ Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, *et al.* Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2001.

¹⁷⁹ Van Dam RM, Feskens EJ. The Lancet. 2002. *Op.cit.*

¹⁸⁰ Thong FSL, Graham TE. Journal of Applied Physiology. 2002.

¹⁸¹ Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, *et al.* Diabetes Care. 2002.

¹⁸² Nygard O, Refsum H, Ueland PM, *et al.* The American Journal of Clinical Nutrition. 1997.

¹⁸³ McCarty MF. Medical Hypotheses. 2005.

¹⁸⁴ Pimentel GD, Zemdeg JC, Theodoro JA, *et al.* Diabetology & Metabolic Syndrome. 2009.

- inhibition de la glucose-6-phosphatase qui engendre une baisse de la glycémie. La glucose-6-phosphatase est une enzyme clé dans la régulation de la glycémie : elle hydrolyse le glucose-6-phosphate en D-glucose lors de la gluconéogenèse hépatique et il s'ensuit la libération de glucose lors de la glycogénolyse¹⁸⁵ ;
- inhibition des transporteurs de glucose au niveau intestinal notamment le transporteur glucose-6-phosphate translocase-1 qui fait passer le glucose-6-phosphate dans le lumen du reticulum endoplasmique: l'absorption du glucose est ainsi retardée¹⁸⁶.

Malgré ces actions positives décrites, le rôle de l'acide chlorogénique est mis en doute: il est rapidement métabolisé en acide caféique dès le passage intestinal et ne serait plus actif au niveau systémique et hépatique. Cependant, il semblerait qu'un tiers de l'acide chlorogénique ingéré soit absorbé au niveau intestinal^{187,188}.

G. Anti-oxydants

Le stress oxydatif est un facteur favorisant de plusieurs maladies dont fait partie le diabète. Il provoque une résistance à l'insuline ainsi qu'une altération du fonctionnement des cellules beta pancréatiques et de la sécrétion d'insuline¹⁸⁹. Les anti-oxydants s'opposent à ces effets car ils agissent contre le stress oxydatif. Les principaux anti-oxydants du café sont les acides chlorogéniques polyphénoliques, mais de nombreuses autres molécules sont également présentes : l'acide caféique, l'acide quinique, l'acide férulique, les mélanoidines, les produits de la réaction de Maillard, les lignanes... Rappelons cependant que beaucoup de polyphénols sont détruits au cours de la torréfaction. Le café vert, puisqu'il n'est pas torréfié, possède donc une concentration plus importante en polyphénols. En 2009, le groupe Nestlé® a mis sur le marché un produit inédit qui associe pour la première fois du café vert (35%) avec du café torréfié (65%) : Nescafé Green blend®. La publicité qui en est faite met en avant les bienfaits du café vert, notamment par sa richesse en polyphénols aux vertus anti-oxydantes¹⁹⁰.

¹⁸⁵ Van Dam RM, Feskens EJ. The Lancet. 2002. *Op.cit.*

¹⁸⁶ McCarty MF. Medical Hypotheses. 2005. *Op.cit.*

¹⁸⁷ Olthof MR, Hollman PC, Katan MB. The Journal of Nutrition. 2001.

¹⁸⁸ Legrand D, Scheen A. Revue Médicale de Liège. 2007.

¹⁸⁹ Pereira MA, Parker ED, Folsom AR. Archives of Internal Medicine. 2006. *Op.cit.*

¹⁹⁰ Nescafé. Nescafé, green blend, [en ligne], http://www.nescafe.be/product_details_fr_be.axcms?Id=181, consulté le 17 avril.

H. Phénomène inflammatoire

Il a été montré que l'inflammation était impliquée dans le développement de la résistance à l'insuline¹⁹¹. De ce fait, certains composants du café sont susceptibles d'agir positivement en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires (tels que les anti-oxydants) et le café peut améliorer la sensibilité à l'insuline en réduisant l'inflammation.

Néanmoins, ces données sur l'inflammation sont à considérer avec précaution. En effet, les études à ce sujet sont contradictoires : alors que certains auteurs mettent en avant les bienfaits du café sur les phénomènes inflammatoires, d'autres réfutent cette hypothèse. L'exemple le plus parlant est celui de la CRP qui est un marqueur de l'inflammation dont les concentrations après une prise de café sont décrites tour à tour en hausse¹⁹² (jusqu' à 30 % d'augmentation pour une consommation ≥ 200 ml de café par jour) ou en baisse¹⁹³ en fonction des études considérées.

I. Adiponectine

L'adiponectine est une hormone principalement présente dans le tissu adipeux et le plasma dont la synthèse est induite durant l'adipogénèse. Plusieurs propriétés bénéfiques lui sont attribuées (anti-inflammatoire, anti-athéromateuse). Elle est impliquée dans l'homéostasie glucidique dont la faible concentration a été associée avec un risque de résistance à l'insuline. Une augmentation dose dépendante de cette hormone a été observée suite à la consommation de café^{194,195}. Celle-ci permet une augmentation de la sensibilité à l'insuline et de l'absorption du glucose par les muscles ainsi qu'une diminution de la production de glucose par le foie¹⁹⁶.

¹⁹¹ Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Journal of the Cardiometabolic Syndrome. 2006.

¹⁹² Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, *et al.* The American Journal of Clinical Nutrition. 2004.

¹⁹³ Kotani K, Tsuzaki K, Sano Y, *et al.* Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2008.

¹⁹⁴ Imatoh T, Tanihara S, Miyazaki M, *et al.* European Journal of Nutrition. 2011.

¹⁹⁵ Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, *et al.* Diabetes Care. 2008.

¹⁹⁶ Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Atherosclerosis. 2006.

IV. Métabolisme osseux

1) Action du café sur le métabolisme osseux

Les données européennes indiquent qu'environ 6% des hommes et 21% des femmes entre 50 et 84 ans sont atteints d'ostéoporose, ce qui représenterait aujourd'hui une population totale de 27,6 millions de personnes¹⁹⁷. L'ostéoporose se caractérise par une diminution de la masse osseuse et de perturbations dans la micro-architecture des os, entraînant une fragilité osseuse et un risque de fractures. Deux types de cellules agissent conjointement dans le remodelage osseux qui est permanent (*cf.* figure n° 29):

- les ostéoblastes qui participent à la formation osseuse ;
- les ostéoclastes qui favorisent la résorption de l'os anciennement formé.

Les ostéoclastes vont, dans un premier temps, former des lacunes dans l'os correspondant à la phase de résorption osseuse. Celles-ci seront ensuite comblées par les ostéoblastes au cours de la formation osseuse. Ce tissu osseux nouvellement formé se calcifie, c'est la minéralisation¹⁹⁸.

¹⁹⁷ Kanis J, Niebler A, Honeyball M, et al. Osteoporosis in the European Union in 2008: ten years of progress and ongoing challenges, [en ligne],

http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/EU%20Reports/eu_report_2008.pdf, consulté le 13 mars 2016.

¹⁹⁸ Vernejoul MC, Marie P. Médecine Sciences. 1993.

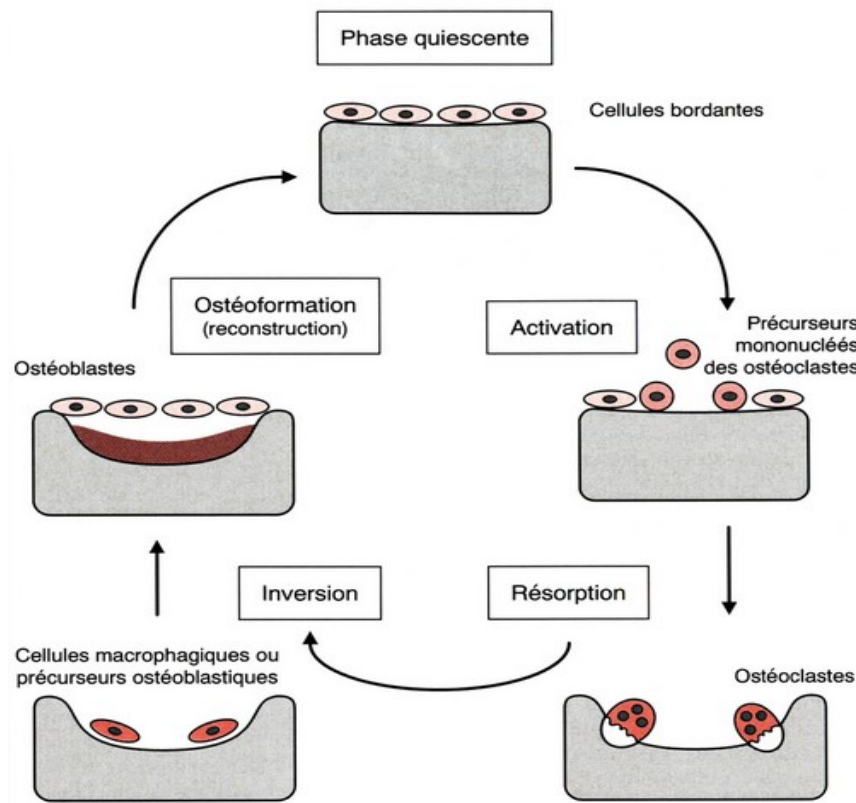


Figure n° 29 : Le remodelage osseux¹⁹⁹

La baisse de la densité minérale des os est associée avec une augmentation du risque d'ostéoporose et de fractures. Plusieurs facteurs de risques contribuent à l'apparition de l'ostéoporose : faibles concentrations de calcium et de vitamine D, exposition au soleil insuffisante, faible IMC, sédentarité.

La majorité des travaux effectués n'ont pas mis en évidence un impact négatif de la prise de café sur les os. Ces résultats sont d'autant plus probants qu'ils proviennent d'études de grandes envergures. Les données finales d'une publication de 32 études rassemblant plus de 150 000 personnes n'indiquent pas d'association entre la prise de café et un effet nocif sur les os chez les personnes dont les apports recommandés en calcium sont respectés²⁰⁰.

D'autres recherches menées sur 195 992 participants, issus de 14 études, concluent à une absence de risque de fractures de hanche pour les consommations journalières suivantes²⁰¹ (en comparaison d'une absence d'ingestion) :

- 1 à 2 tasses : RR=0.95 (IC95% [0.69-1.20]) ;

¹⁹⁹ Vernejoul MC, Marie P. Médecine Sciences. 1993. *Op.cit.*

²⁰⁰ Heaney RP. Food and Chemical Toxicology. 2002.

²⁰¹ Sheng J, Qu X, Zhang X, *et al.* Osteoporosis International. 2014.

- 2 à 3 tasses : RR=0.91 (IC95% [0.77-1.06]) ;
- 3 à 4 tasses : RR=0.92 (IC95% [0.70-1.15]).

Hallström *et al.* ont quant à eux effectué le suivi de 61 433 femmes pendant 21 ans²⁰². Ils ont ainsi noté une légère réduction de la densité osseuse (apport >4 tasses quotidiennes) mais qui ne semble pas accroître le risque de fractures ostéoporotiques.

Un lien néfaste, observé dans les cas suivants, a cependant été établi par certaines études:

- personnes ayant de faibles apports en calcium²⁰³ ;
- hautes doses de café²⁰⁴ (>9 tasses par jour) ;
- femmes ménopausées porteuses d'une variation génétique des récepteurs à la vitamine D et pour une consommation supérieure à 300 mg de caféine par jour. La variation génétique de ces récepteurs est en effet connue pour influencer le métabolisme osseux. Celle-ci pourrait expliquer les différences de densité osseuse existantes entre les femmes^{205,206,207} ;
- action délétère dose-dépendante chez les femmes^{208,209}.

Physiologiquement, il convient de noter que les femmes sont 2 à 3 fois plus touchées par l'ostéoporose que les hommes. Les oestrogènes participent en effet au remodelage osseux : ils augmentent l'ostéoformation et diminuent la résorption osseuse. L'imprégnation oestrogénique assure donc aux femmes une protection osseuse jusqu'à la ménopause où la chute brutale de ces hormones engendre une carence en oestrogènes. Les femmes deviennent alors plus sujettes à une fragilité osseuse. A l'inverse, les hommes ont un faible taux d'œstrogènes qui reste constant durant leur vie. Ce mécanisme physiologique est sans doute l'une des raisons qui explique qu'une action nocive soit parfois décelée chez les femmes et non chez les hommes²¹⁰.

²⁰² Hallstrom H, Byberg L, Glynn A, *et al.* American Journal of Epidemiology. 2013.

²⁰³ Heaney RP. Food and Chemical Toxicology. 2002. *Op.cit.*

²⁰⁴ Heaney RP. Food and Chemical Toxicology. 2002. *Op.cit.*

²⁰⁵ Morrison N, Qi J, Tokita A. Nature. 1994.

²⁰⁶ Spector T, Keen R, Arden N, *et al.* British Medical Journal. 1995.

²⁰⁷ Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, *et al.* The American Journal of Clinical Nutrition. 2001.

²⁰⁸ Li X, Xu J. Journal of Nutritional Science. 2013.

²⁰⁹ Lee DR, Lee J, Rota M, *et al.* Bone. 2014.

²¹⁰ Haute autorité de santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf, consulté le 25 février 2016.

Le café n'aurait pas d'impact sur la qualité osseuse, sauf pour certaines catégories de population :

- *personnes ayant de faibles apports en calcium ;*
- *hautes doses de consommation de café ;*
- *femmes ménopausées porteuses de variations génétiques des récepteurs à la vitamine D.*

2) Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action attribués à la caféine dans le métabolisme osseux sont généralement en faveur d'un effet délétère. Les bienfaits du café seraient par conséquent liés aux autres composants tels que les acides cinnamiques ou le kahweol. Ces données nécessitent d'être confirmées et approfondies par de futures études.

A. Caféine

a) Etudes in vitro

Les tests *in vitro* mettent en évidence une action de la caféine tant au niveau des ostéoclastes que des ostéoblastes. Elle serait ainsi impliquée dans la promotion de l'ostéoclastogénèse qui est le processus de formation des ostéoclastes. Elle participe à la différenciation des ostéoclastes à partir des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. De ce fait, la résorption osseuse se trouve stimulée²¹¹. Parallèlement à cela, la caféine provoque une baisse de la formation des ostéoblastes ainsi qu'une apoptose de ces cellules. Il s'ensuit une diminution de la densité minérale osseuse^{212,213}.

Une réduction de l'expression des récepteurs à la vitamine D est également relevée, de même qu'une chute de l'activité de l'alkaline phosphatase, enzyme synthétisée par les ostéoblastes et marqueur de l'ostéoformation²¹⁴.

La vitamine D se trouve dans l'alimentation ou elle peut être synthétisée par l'organisme humain grâce à l'exposition solaire. Elle intervient dans la formation osseuse dans le sens où elle augmente l'absorption intestinale du calcium et inhibe la parathormone qui contribue

²¹¹ Liu SH, Chen C, Yang RS, *et al.* Journal of Orthopaedic Research. 2011.

²¹² Tsuang Y-H, Sun J-S, Chen L-T, *et al.* Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 2006.

²¹³ Lu P-Z, Lai C-Y, Chan W-H. International Journal of Molecular Sciences. 2008.

²¹⁴ Rapuri PB, Gallagher JC, Nawaz Z. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2007.

habituellement à l'ostéolyse. Le déficit en vitamine D est fréquent, notamment chez les personnes âgées dont l'exposition au soleil n'est pas toujours possible²¹⁵.

b) Etudes animales

Les expérimentations animales fournissent des conclusions similaires aux tests *in vitro*. Une baisse de la densité minérale osseuse est constatée en raison d'une ostéoclastogénèse stimulée. Un lien entre la caféine et le calcium est noté puisqu'une diminution de la teneur calcique des os est observée²¹⁶, de même qu'une hausse de l'excrétion urinaire du calcium²¹⁷.

L'impact de la prise de caféine sur le calcium est un sujet qui doit être pris en compte dans la mesure où le calcium fait partie des recommandations dans le traitement de l'ostéoporose. En effet, son rôle dans la bonne formation et la solidité osseuse est démontré depuis de nombreuses années. C'est pour cette raison que son apport est recommandé chez les enfants qui sont en phase de constitution de leur masse osseuse. La correction d'un possible déficit en calcium fait partie des préalables à vérifier avant le début d'un traitement anti-ostéoporotique. Nous comprenons alors qu'une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium ou une atténuation de son absorption par le café sont des facteurs à considérer.

c) Etudes chez l'homme

La majorité des effets précédemment décrits *in vitro* et chez l'animal se retrouvent chez l'homme. La caféine est ainsi responsable d'une excrétion urinaire accrue de calcium²¹⁸; elle nuit à la bonne absorption du calcium et diminue l'expression des récepteurs à la vitamine D. L'ensemble de ces actions contribue à réduire la densité minérale osseuse pouvant entraîner des fractures ostéoporotiques²¹⁹.

B. Acides cinnamiques

La stimulation de la formation osseuse et l'inhibition de la résorption osseuse sont deux processus mis en évidence *in vitro* et attribués aux acides cinnamiques²²⁰. Plus spécifiquement,

²¹⁵ Holick MF. New England Journal of Medicine. 2007.

²¹⁶ Liu SH, Chen C, Yang RS, *et al.* Journal of Orthopaedic Research. 2011. *Op.cit.*

²¹⁷ Hallstrom H, Byberg L, Glynn A, *et al.* American Journal of Epidemiology. 2013. *Op.cit.*

²¹⁸ Heaney RP, Recker RR. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1982.

²¹⁹ Hallstrom H, Byberg L, Glynn A, *et al.* American Journal of Epidemiology. 2013. *Op.cit.*

²²⁰ Lai YL, Yamaguchi M. Molecular and Cellular Biochemistry. 2006.

nous distinguons l'action de l'acide férulique²²¹ qui favorise le remodelage osseux et l'acide caféique qui diminue l'ostéoclastogénèse²²².

C. Kahweol

Plusieurs effets sont assignés au kahweol²²³ :

- inhibition de la différenciation des ostéoclastes en ostéoclastes matures ;
- inhibition de l'ostéoclastogénèse ;
- diminution de la résorption osseuse des ostéoclastes.

²²¹ Sassa S, Kikuchi T, Shinoda H, *et al.* In Vivo. 2002.

²²² Tang QY, Kukita T, Ushijima Y, *et al.* Histochemistry and Cell Biology. 2006.

²²³ Fumimoto R, Sakai E, Yamaguchi Y, *et al.* Journal of Pharmacological Sciences. 2012.

V. Système nerveux central

1) Café et dépression

A. Action du café sur la survenue d'états dépressifs

Les consommateurs de café sont moins exposés au risque d'épisodes dépressifs. Telles sont les conclusions relativement homogènes issues de plusieurs études prospectives (*cf.* tableau n° 7). Néanmoins, les chiffres annoncés sont variables, et peuvent s'expliquer par la présence de certains biais tels que la difficulté à quantifier de façon précise les quantités de café consommées. Le café peut agir positivement sur l'humeur et la sensation de bien être. Notons cependant qu'au-delà d'une certaine dose (600 mg par jour environ), l'effet est susceptible de s'inverser, favorisant la survenue ou l'aggravation de troubles anxieux.

Des effets positifs sont décrits à partir d'un seuil de consommation relativement bas et jusqu'à de très hautes consommations (≥ 813 mg par jour) qui mènent à une diminution du risque de dépression sévère de l'ordre de 77 % (RR=0.23 avec IC95% [0.06-0.83])²²⁴. Parmi les études citées, aucun résultat similaire n'a été décrit suite à la prise de café décaféiné, de thé caféiné ou de caféine issue d'autres sources que le café²²⁵.

²²⁴ Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T, *et al.* Public Health Nutrition. 2010.

²²⁵ Lucas M, Mirzaei F, Pan A, *et al.* Archives of Internal Medicine. 2011.

Consommation quotidienne	Diminution du risque
<i>En comparaison d'une consommation inférieure à une tasse par jour</i>	
1 tasse ²²⁶	26 %
2 tasses ²²⁷	15 % (RR=0.85 avec IC95% [0.75-0.95])
≥2 tasses ²²⁸	40 %
≥4 tasses ²²⁹	20 % (RR=0.80 avec IC95 % [0.68-0.95])
<i>En comparaison d'une absence de consommation</i>	
<375 mg ²³⁰	72 % (RR=0.28 avec IC95% [0.08-0.96])
375-813 mg ²³¹	55 % (RR=0.45 avec IC95 % [0.16-1.29])
≥ 4 tasses ²³²	9% (OR=0.91 avec IC95% [0.84-0.98], p<0.0001)

Tableau n° 7 : Résultats d'études menées sur le lien entre la prise de café et la survenue de dépression

L'apport de café semble diminuer le risque de développer une dépression.

Au-delà d'une certaine dose, l'effet peut cependant s'inverser et favoriser les troubles anxieux.

B. Mécanisme d'action

a) Théorie monoaminergique de la dépression

Un déficit en monoamines au niveau central a été remarqué chez les personnes dépressives. Plusieurs catégories médicamenteuses sont venues conforter cette hypothèse en raison de leurs mécanismes d'action efficaces dans les dépressions ²³³(cf. figure n° 30):

²²⁶ Pham NM, Nanri A, Kurotani K, *et al.* Public Health Nutrition. 2014.

²²⁷ Lucas M, Mirzaei F, Pan A, *et al.* Archives of Internal Medicine. 2011. *Op.cit.*

²²⁸ Pham NM, Nanri A, Kurotani K, *et al.* Public Health Nutrition. 2014. *Op.cit.*

²²⁹ Lucas M, Mirzaei F, Pan A, *et al.* Archives of Internal Medicine. 2011. *Op.cit.*

²³⁰ Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T, *et al.* Public Health Nutrition. 2010.

²³¹ Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T, *et al.* Public Health Nutrition. 2010. *Op.cit.*

²³² Guo X, Park Y, Freedman ND, *et al.* PLoS ONE. 2014.

²³³ Collège National de Pharmacologie Médicale. Antidépresseurs: les points essentiels, [en ligne], <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>, consulté le 29 janvier 2016.

- les molécules qui inhibent la recapture des monoamines entraînent une augmentation de leurs concentrations dans le système nerveux central. Cette potentialisation d'activité des neurotransmetteurs a permis d'obtenir une action antidépressive, et une classification des antidépresseurs a été réalisée en fonction de leur cible d'action. Ainsi, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, imipramine,...) inhibent plusieurs monoamines -sérotonine, noradrénaline, dopamine- tandis que certains ciblent plus particulièrement la noradrénaline et la sérotonine (action dite « duale » : venlafaxine, duloxetine,...) ou la sérotonine seule (action sélective : escitalopram, paroxétine, fluoxétine,...);
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), enzyme nécessaire au catabolisme des monoamines, permettent de conserver leur activité par ralentissement de leur dégradation. Ces molécules augmentent la transmission monoaminergique et ont de ce fait un rôle antidépresseur.

Ajoutons que la fréquence importante de dépression chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson semble confirmer le rôle joué par une déficience en dopamine²³⁴.

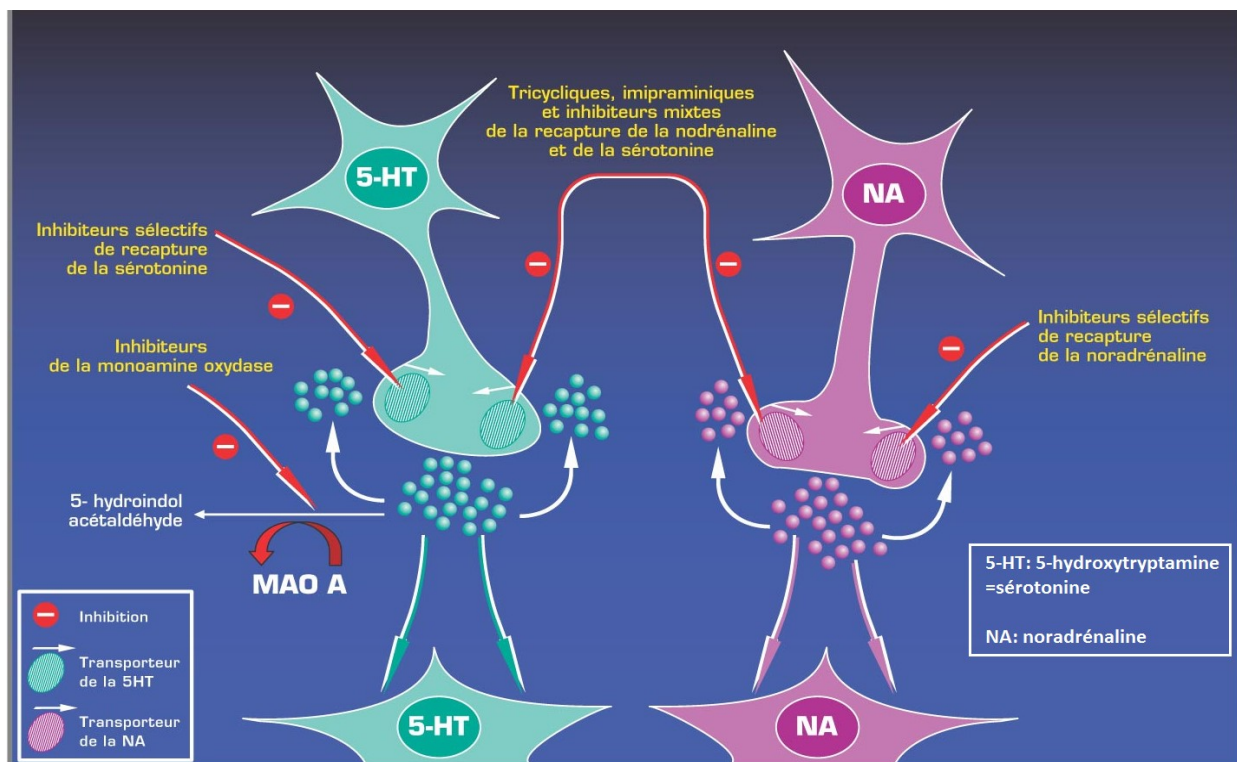


Figure n° 30 : Mécanismes d'action des différents antidépresseurs²³⁵

²³⁴ Belmaker RH, Agam G. New England Journal of Medicine. 2008.

b) Action de la caféine sur les monoamines

Les propriétés « antidépressives » de la caféine pourraient venir du fait qu'elle engendre un accroissement de la neurotransmission aminergique^{236,237,238,239}.

Les récepteurs à la dopamine et à l'adénosine sont colocalisés dans les neurones du striatum. L'adénosine module le circuit dopaminergique : l'activation de ses récepteurs A2A diminue la liaison de la dopamine aux récepteurs D2 post-synaptiques alors que leur inhibition accentue l'activité de la dopamine sur les récepteurs D2. C'est donc par son action antagoniste des récepteurs à l'adénosine au niveau post-synaptique que la caféine vient renforcer la neurotransmission dopaminergique. De plus, la caféine agit également en augmentant la disponibilité d'autres monoamines dans la synapse (sérotonine, noradrénaline), entraînant une stimulation accrue du neurone post-synaptique.

c) Effet anti-oxydant

Le stress oxydatif étant néfaste dans la dépression, les composés anti-oxydants du café ont un impact bénéfique. Parmi eux, citons notamment l'acide chlorogénique et l'acide caféique²⁴⁰.

d) Effet anti-inflammatoire

Une hausse du taux des facteurs d'inflammation (CRP, TNF alpha...) a été constatée lors de dépression. C'est la raison pour laquelle le café pourrait exercer un effet positif de par ses composants aux qualités anti-inflammatoires principalement représentés par les molécules anti-oxydantes.

e) Action de l'acide chlorogénique

Au delà des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires de l'acide chlorogénique, une étude a exploré une nouvelle hypothèse concernant son mécanisme d'action²⁴¹. Après avoir

²³⁵ Collège National de Pharmacologie Médicale. Antidépresseurs: les points essentiels. *Op.cit.*

²³⁶ Fredholm BB. Pharmacology & Toxicology. 1995.

²³⁷ Ferré S. Journal of Neurochemistry. 2008.

²³⁸ Garrett BE, Griffiths RR. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1997.

²³⁹ Lucas M, O'Reilly EJ, Pan A, *et al.* The World Journal of Biological Psychiatry. 2014.

²⁴⁰ Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T, *et al.* Public Health Nutrition. 2010. *Op.cit.*

²⁴¹ Bouayed J, Rammal H, Dicko A, *et al.* Journal of the Neurological Sciences. 2007.

constaté un effet anxiolytique de l'acide chlorogénique chez la souris, les auteurs ont voulu confirmer cette donnée par l'utilisation de flumazenil. Celui-ci est un antagoniste des benzodiazépines et est utilisé pour cette raison en cas de surdosage et d'intoxications aiguës aux benzodiazépines. Il s'avère que dans l'expérience menée, le flumazenil est parvenu à contrer les effets anxiolytiques de l'acide chlorogénique mettant en lumière son action agoniste des récepteurs aux benzodiazépines.

2) Café et sommeil

A. Généralités sur le sommeil

Le sommeil est une fonction vitale de l'organisme qui se décompose en plusieurs phases (ou étapes), qui se répètent durant la nuit²⁴² (cf. figure n° 31).

Les étapes I et II constituent le « sommeil lent léger ». Dans un premier temps le fonctionnement cérébral commence en effet à ralentir pendant l'endormissement, puis l'on passe de l'endormissement au « sommeil lent profond ». Celui-ci correspond alors aux étapes III et IV durant lesquelles se mettent en place des ondes lentes sur l'EEG, témoins d'un ralentissement cérébral qui s'accroît. Une baisse de la tension artérielle, du pouls, du tonus musculaire et de la respiration est également observée.

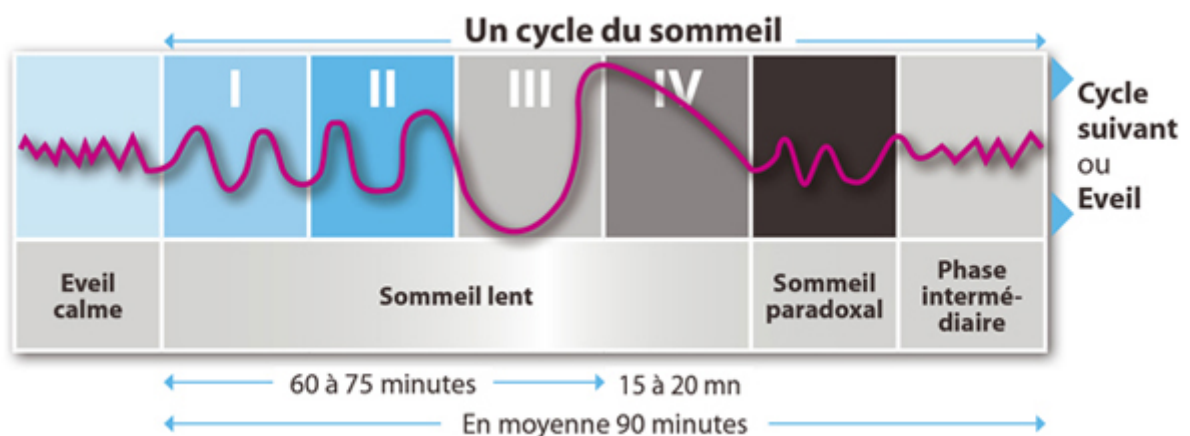


Figure n° 31 : Cycle du sommeil. Le tracé rose représente la fréquence des ondes électriques corticales²⁴³

²⁴² Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Tout savoir sur le sommeil, [en ligne], <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil>, consulté le 4 février 2016.

L'ensemble de ces étapes constitue le sommeil non REM (Rapid Eye Movement) appelé ainsi par opposition au sommeil REM qui fait référence au sommeil paradoxal durant lequel un mouvement rapide des yeux est constaté. Cet état de sommeil paradoxal fait suite aux 4 premières étapes (*cf.* figure n° 32). Celui-ci diffère des autres stades de sommeil : le rythme cardiaque et la respiration deviennent irréguliers, le tonus musculaire est abolit et le cerveau est aussi actif que lors de l'endormissement.

Un cycle de sommeil correspond au temps nécessaire pour passer du sommeil lent au sommeil paradoxal. Plusieurs cycles ont lieu au cours de la nuit.

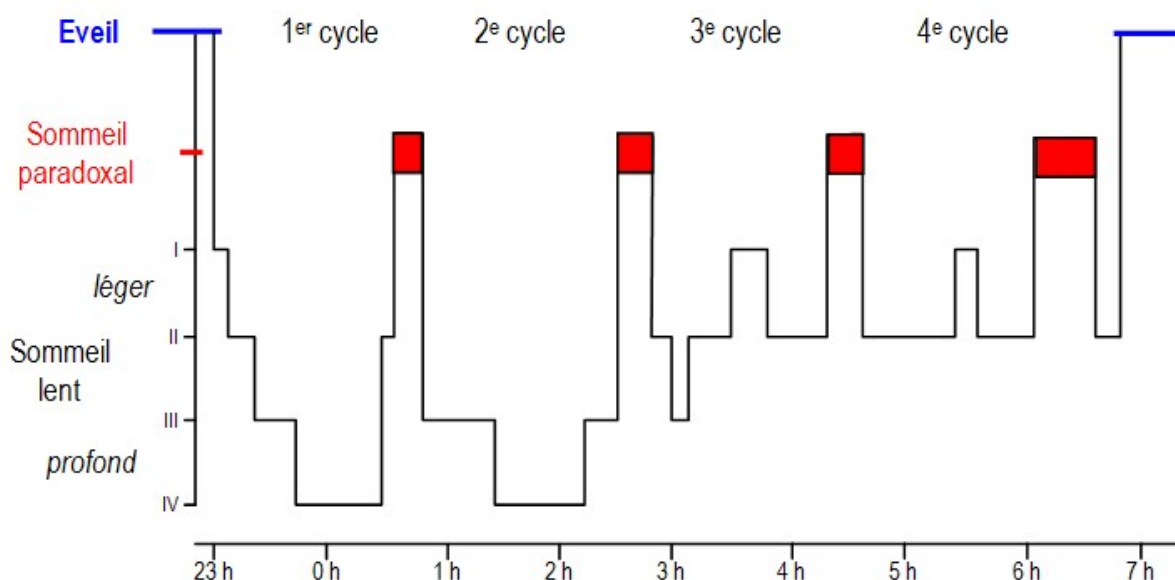


Figure n° 32 : Hypnogramme : déroulement d'une nuit de sommeil²⁴⁴

B. Action du café sur le sommeil

L'activité du café sur le sommeil est multiple et variable selon les personnes:

- retard d'endormissement²⁴⁵ ;

²⁴³ Sommeil.org. Les cycles du sommeil, [en ligne], <http://www.sommeil.org/index.php/comprendre-le-sommeil/les-cycles-du-sommeil/>, consulté le 2 février 2016.

²⁴⁴ Banque de Schémas - SVT - Académie de Dijon. Hypnogramme : déroulement d'une nuit de sommeil, [en ligne], <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article3044>, consulté le 20 avril 2016.

²⁴⁵ Landolt HP, Dijk D-J, Gaus SE, *et al.* Neuropsychopharmacology. 1995.

- diminution de la qualité du sommeil (modification de l'organisation temporelle des phases de sommeil lent et paradoxal) ;
- réveils nocturnes²⁴⁶ ;
- diminution du temps total de sommeil²⁴⁷ ;
- somnolence diurne, conséquence de la perturbation du sommeil liée au café²⁴⁸.

Ces effets interviennent principalement lors d'un apport en fin de journée et leur réversibilité est démontrée suite à une abstinence de caféine²⁴⁹. Il semble qu'une consommation au cours de la journée ne soit pas synonyme de difficultés particulières d'endormissement ou de troubles du sommeil. Mais un cercle vicieux peut s'installer si le café perturbe le sommeil et provoque ainsi une somnolence diurne qui incite à l'ingestion de café.

Différents facteurs sont à prendre à compte car ils sont susceptibles d'induire des fluctuations dans l'action du café sur le sommeil :

- quantité consommée et moment de prise dans la journée ;
- habitudes de consommation : les buveurs occasionnels sont plus sensibles que les buveurs réguliers²⁵⁰ ;
- âge: les personnes âgées sont plus affectées²⁵¹;
- facteurs génétiques : les personnes porteuses de certaines variations d'expression au niveau des gènes peuvent expliquer une sensibilité plus marquée du café sur le sommeil : les porteurs du génotype C/C du récepteur à l'adénosine ADORA2A²⁵². De plus, le polymorphisme du gène MTNR1B codant pour les récepteurs à la mélatonine peut intervenir²⁵³. La mélatonine est en effet une hormone impliquée dans le contrôle du rythme circadien dont l'utilisation en thérapeutique améliore la qualité du sommeil et aide au traitement des insomnies. Enfin, les métaboliseurs « lents » de la caféine, qui sont porteurs de l'allèle C de l'isoenzyme 1A2, sont plus « sensibles » aux effets de l'alcaloïde que les autres^{254,255}.

²⁴⁶ Bonnet M., Arand D. Sleep. 1992.

²⁴⁷ Júdice PB, Magalhães JP, Santos DA, *et al.* Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2013.

²⁴⁸ Ohayon M., Malijai C, Pierre P, *et al.* Archives of Internal Medicine. 1997.

²⁴⁹ Sin CW, Ho JS, Chung JW. Journal of Clinical Nursing. 2009.

²⁵⁰ Rogers PJ, Hohoff C, Heatherley SV, *et al.* Neuropsychopharmacology. 2010.

²⁵¹ Carrier J, Paquet J, Fernandez-Bolanos M, *et al.* Sleep Medicine. 2009.

²⁵² Rétey JV, Adam M, Khatami R, *et al.* Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2007.

²⁵³ Byrne EM, Johnson J, McRae AF, *et al.* Sleep. 2012.

²⁵⁴ Birkett DJ, Miners JO. British Journal of Clinical Pharmacology. 1991.

²⁵⁵ *Vide supra.* La caféine-pharmacocinétique-métabolisme, p.56.

Les personnes dont le sommeil est perturbé par le café peuvent être attentives à mieux répartir leur consommation au cours de la journée. L'apport en caféine sera ainsi privilégié le matin et limité en fin de journée.

Les chercheurs abordent l'impact du café sur le sommeil selon différents aspects:

- effet sur le sommeil en lui-même : endormissement, sommeil lent et paradoxal ;
- capacité du café à maintenir en éveil lors de situations propices à l'endormissement ;
- capacité du café à améliorer la vigilance.

De nombreuses études sont disponibles mais elles comportent plusieurs biais. D'une part, elles datent de plusieurs dizaines d'années ; et d'autre part, la taille des échantillons est souvent très faible, rendant difficile l'extrapolation de ces chiffres à l'ensemble de la population. Bien souvent, la prise en compte de recherches anciennes permet de dire qu'une propriété est connue depuis longtemps ; observation qui est le plus souvent confortée par des travaux postérieurs de plus grande envergure. Mais tel n'est pas le cas en ce qui concerne le sommeil : les analyses récentes sont encore effectuées sur de petits échantillons (*e.g.* publication de septembre 2015 sur 5 personnes²⁵⁶), et bien que l'ensemble des données aillent dans le même sens, il est néanmoins difficile de conclure quant à une activité qui n'a pas été étudiée à grande échelle. Notons de plus que la plupart des expériences ne font pas écho à des situations habituelles de consommation : privation de sommeil des participants, périodes d'abstinence de caféine, administration de café juste avant l'heure du coucher...

De la même façon que dans le cas du sommeil, beaucoup d'auteurs se sont intéressés à l'action de la caféine sur la vigilance et l'attention (*cf.* tableau n° 8). Suite au bilan de dizaines d'études qui ont été retenues et évaluées, l'EFSA –European Food Safety Authority– considère que la caféine améliore la vigilance, l'attention et la concentration à condition de consommer un minimum de 75 mg de caféine par portion²⁵⁷. Le biais principal réside une fois encore dans la taille des échantillons qui comportent le plus souvent moins de 100 personnes.

²⁵⁶ Burke TM, Markwald RR, McHill AW, *et al.* Science Translational Medicine. 2015.

²⁵⁷ European Food Safety Authority. EFSA Journal. 2011.

Effet du café sur la vigilance	Echantillon de l'étude	Remarques
Maintien de la vigilance aux tests pour des prises multiples de 200 mg de caféine ²⁵⁸	48 personnes : 28 hommes et 20 femmes	-Tests psychomoteurs de vigilance réalisés après une période de privation de sommeil de 29 heures -Doses multiples de 50, 100 ou 200 mg de caféine
Amélioration de la performance aux tests et de la vigilance durant la conduite ²⁵⁹	24 personnes : 12 hommes et 12 femmes	-Administration de 3 mg/kg avant de conduire ou de faire des tests de performance
Amélioration des performances aux tests avec les meilleurs résultats pour les tests de vigilance, d'attention et de temps de réaction pour des doses de 200 et 300 mg ²⁶⁰	68 personnes	-Doses de 100, 200 ou 300 mg de caféine après une privation de sommeil de 72 heures et exposition à des facteurs de stress -Réalisation de tests cognitifs (vigilance visuelle, temps de réaction, mémoire, attention)
Diminution du nombre d'accidents de la route sur de longues distances de 63% chez les consommateurs de boissons caféinées ²⁶¹	1047 personnes	-Etude menée chez des camionneurs afin de déceler l'impact du café sur la conduite d'un long trajet

Tableau n° 8 : Etudes sur le lien entre café et la vigilance

C. Enfants et adolescents

L'enfance et l'adolescence sont deux périodes de la vie durant lesquelles le sommeil est particulièrement important dans la mesure où le cerveau est encore en développement. De même, un sommeil suffisant et de bonne qualité est nécessaire au bon apprentissage scolaire.

²⁵⁸ Kamimori GH, Johnson D, Thorne D, *et al.* Aviation, Space, and Environmental Medicine. 2005.

²⁵⁹ Brice C, Smith A. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2001.

²⁶⁰ Lieberman H, Tharion W, Shukitt-Hale B, *et al.* Psychopharmacology. 2002.

²⁶¹ Sharwood LN, Elkington J, Meuleners L, *et al.* British Medical Journal. 2013.

Une étude comportant plus de 15 000 adolescents montre qu'en comparaison des faibles consommateurs, les hauts consommateurs (plus d'une boisson caféinée par jour) étaient 1.9 fois plus susceptibles de présenter des troubles du sommeil (IC95% [1.6-2.1]) et 1.8 fois plus à se sentir fatigués le matin au réveil (IC95% [1.5-2.1])²⁶².

Une méta-analyse indique qu'il n'y a pas d'association significative entre l'apport de café, l'heure du coucher et le temps d'endormissement chez les adolescents²⁶³. En revanche, elle souligne que le temps total de sommeil est diminué, au même titre que chez les adultes.

Des recherches ont également été effectuées chez les enfants nés de mères qui buvaient du café pendant leurs grossesses²⁶⁴. Cette consommation ne semble pas avoir de conséquences sur les nourrissons à l'âge de 3 mois. Cependant, il s'agit d'un âge où les bébés pleurent fréquemment la nuit, rendant d'autant plus difficile l'obtention de résultats fiables.

Le café est susceptible :

- *de retarder l'endormissement ;*
- *d'altérer la qualité du sommeil ;*
- *de diminuer la durée totale de sommeil.*

La caféine améliore la vigilance, l'attention et la concentration.

Une attention particulière sera portée à la consommation lors de l'enfance et de l'adolescence qui sont deux périodes de la vie au cours desquelles le sommeil est particulièrement nécessaire au bon développement physiologique.

D. Mécanisme d'action

L'effet de l'adénosine sur le sommeil est connu depuis de nombreuses années et fut constaté en premier lieu chez les animaux (chats, chiens, rats). Son administration chez le rat induit le sommeil²⁶⁵, de même que chez le chat où son injection dans différentes zones cholinergiques du cerveau provoque une baisse de l'état de veille et entraîne la somnolence²⁶⁶. Cet effet de

²⁶² Orbeta RL, Overpeck MD, Ramcharran D, *et al.* Journal of Adolescent Health. 2006.

²⁶³ Bartel KA, Gradisar M, Williamson P. Sleep Medicine Reviews. 2015.

²⁶⁴ Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR. Pediatrics. 2012.

²⁶⁵ Ticho SR, Radulovacki M. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1991.

²⁶⁶ Portas CM, Thakkar M, Rainnie DG, *et al.* Neuroscience. 1997.

l'adénosine s'explique par l'inhibition des neurones cholinergiques²⁶⁷ et de la transmission glutamatergique²⁶⁸, qui sont habituellement des promoteurs de la vigilance et de l'état de veille. A l'inverse, la caféine est un antagoniste des récepteurs à l'adénosine dont l'administration pendant le sommeil entraîne une perturbation de ce dernier et le réveil²⁶⁹.

²⁶⁷ Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, *et al.* *Progress in Neurobiology*. 2004.

²⁶⁸ Arrigoni E, Rainnie DG, McCarley RW, *et al.* *The Journal of Neuroscience*. 2001.

²⁶⁹ Shi-Kwang Lin A, Uhde ThW, Slate SO, *et al.* *Depression and Anxiety*. 1997.

VI. Pathologies cardiovasculaires

1) Action du café sur la survenue de pathologies cardiovasculaires

Les effets engendrés par la caféine au niveau cardiaque trouvent leur source dans son mécanisme d'action : en empêchant l'action de l'adénosine, elle permet la libération des neurotransmetteurs excitateurs par une levée de l'inhibition exercée par l'adénosine²⁷⁰. Des effets opposés à ceux de l'adénosine sont alors observés, tels qu'une tachycardie et une vasodilatation des vaisseaux.

La caféine exerce un effet inotrope positif : suite à une entrée de calcium augmentée lors du potentiel d'action, il s'ensuit une intensification de la force de contraction cardiaque. De même, un effet chronotrope positif est constaté et la fréquence cardiaque est augmentée.

A. Risque cardio-vasculaire global

Une méta-analyse de 2014 comportant 36 études de cohorte pour un total de 1 279 804 participants a évalué le risque global d'accidents cardio-vasculaires dans la population étudiée²⁷¹. Afin d'en avoir une image précise, plusieurs facteurs sont pris en compte : insuffisance cardiaque, maladies coronariennes, arrêts cardiaques, AVC et mortalité cardiovasculaire. Les conclusions sont rassurantes et peuvent se résumer en deux points :

- boire du café n'est pas associé à un accroissement du risque cardio-vasculaire, au contraire, un effet positif est probable pour certaines pathologies telles que l'AVC et les maladies coronariennes;
- ces propos restent valables dans le cas d'une consommation élevée : pour 5 tasses quotidiennes, le RR est de 0.95 (avec IC95% [0.87-1.03]). Le risque minimal est cependant obtenu pour 3 à 5 tasses ingérées par jour.

B. Mortalité cardio-vasculaire

La majorité des recherches sont unanimes : la mortalité cardio-vasculaire n'est pas augmentée suite à l'apport de café. Ces données sont principalement issues d'analyses portant sur la

²⁷⁰ Allain P. Les médicaments. 2000. *Op.cit.*

²⁷¹ Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, *et al.* Circulation. 2014.

mortalité globale toutes causes confondues. Certains auteurs établissent des distinctions pour la mortalité cardio-vasculaire :

- RR= 0.89 (IC95% [0.77-1.02]) entre la catégorie la plus haute et la plus faible de consommateurs de café²⁷² ;
- RR=0.95 (IC95% [0.81-1.11])²⁷³ et HR=0.86 (IC95% [0.79-0.94])²⁷⁴ pour une ingestion modérée (2 à 3 tasses quotidiennes). Les résultats sont similaires pour des consommations conséquentes, supérieures à 6 tasses par jour.

C. Tension artérielle

Durant de nombreuses années, le café fut synonyme d'hypertension et ce lien reste très marqué dans les esprits. Aujourd'hui encore, un clivage persiste sur l'activité réelle du café sur la tension artérielle et nous distinguons trois catégories d'avis divergents : les études en faveur d'un éventuel bienfait du café sur la tension, celles qui ne relèvent aucun impact particulier et enfin, celles qui mettent en exergue un effet hypertensif.

Citons ainsi deux méta-analyses aux résultats opposés :

L'une est constituée de 6 études prospectives (172 567 participants) avec des suivis de 6 à 33 ans et n'a pas mis en évidence d'association significative entre le café et l'hypertension (RR=1.07 avec IC95% [0.96-1.20]) pour plus de 3 tasses par jour²⁷⁵.

L'autre fait appel à 16 études randomisées (1010 sujets) s'étalant de 7 à 84 jours²⁷⁶. Toutes données confondues, le café engendre une augmentation des pressions systoliques et diastoliques respectives de 2.04 (IC95% [1.10-2.99]) et de 0.73 mmHg (IC95% [0.14-1.31]).

Lorsque la caféine est employée seule, l'élévation de la pression artérielle est plus forte qu'avec le café. La pression systolique s'élève alors de 4.16 mmHg contre 1.22 mmHg et la pression systolique de 2.41 mmHg contre 0.49 mmHg. Ces chiffres donnent des indications quant aux rôles des composants en présence et laissent sous entendre que le café contient des molécules anti-hypertensives qui temporent l'effet de la caféine.

Des différences évidentes transparaissent entre ces deux méta-analyses: les durées de suivis et la taille de l'échantillon qui sont tous deux beaucoup moins importants dans la deuxième

²⁷² Malerba S, Turati F, Galeone C, *et al.* European Journal of Epidemiology. 2013.

²⁷³ Lopez-Garcia E, van Dam RM, Li TY, *et al.* Annals of Internal Medicine. 2008.

²⁷⁴ Freedman ND, Park Y, Abnet CC, *et al.* New England Journal of Medicine. 2012.

²⁷⁵ Zhang Z, Hu G, Caballero B, *et al.* American Journal of Clinical Nutrition. 2011.

²⁷⁶ Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, *et al.* Journal of Hypertension. 2005.



métabolisme. Néanmoins, les études ne présentent pas toutes des biais aussi probants. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer l'hétérogénéité des résultats²⁷⁷ :

- le type d'administration considérée : une hausse de la pression artérielle qui a lieu lors d'une prise aigue disparaît le plus souvent chez les consommateurs chroniques^{278,279} ;
- une variation génétique : chez les métaboliseurs rapides de la caféine, la concentration plasmatique de la paraxanthine (principal métabolite de la caféine) augmente promptement. Celle-ci agit de la même façon que la caféine comme un antagoniste des récepteurs à l'adénosine : les propriétés natriurétiques et diurétiques de ces deux molécules se combinent et expliqueraient une action anti-hypertensive ;
- le tabac, qui est un inducteur du cytochrome P450 1A2 (dont l'activité est de 55% plus élevée chez les fumeurs) n'est pas toujours pris en compte dans l'interprétation finale. Cette induction influe fortement sur le métabolisme de la caféine qui met en jeu ce même cytochrome ;
- la distinction entre le café et la caféine n'est pas toujours appliquée. Tenir compte de la caféine seule conduit à l'omission des autres constituants du café dont certains ont des propriétés anti-hypertensives reconnues (*e.g.* acide chlorogénique, *vide infra*).

Les auteurs concluent en indiquant que les personnes hypertendues ne doivent pas se priver de consommer des boissons caféinées dans des quantités raisonnables²⁸⁰.

D. Accident vasculaire cérébral

Le café ne contribue pas à l'émergence d'AVC. Telles sont les conclusions de plusieurs travaux de grandes envergures^{281,282}. Lopez-Garcia *et al.* ont par exemple suivi, pendant 24 ans, 83076 femmes sans antécédents cardiaques ou d'AVC²⁸³. Le risque d'AVC diminue de 19% pour la consommation de 2 à 3 tasses quotidiennes (RR=0.81 avec IC95% [0.70-0.95]). Un tel effet est aussi retrouvé avec le café décaféiné, à l'inverse d'autres boissons caféinées (thé, sodas).

²⁷⁷ Guessous I, Eap CB, Bochud M. Current Hypertension Reports. 2014.

²⁷⁸ Geleijnse JM. Vascular Health and Risk Management. 2008.

²⁷⁹ Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, *et al.* Journal of Hypertension. 2012.

²⁸⁰ Guessous I, Eap CB, Bochud M. Current Hypertension Reports. 2014. *Op.cit.*

²⁸¹ Koning Gans JM, Uiterwaal CSPM, van der Schouw YT, *et al.* Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2010.

²⁸² Kokubo Y, Iso H, Saito I, *et al.* Stroke. 2013.

²⁸³ Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, *et al.* Circulation. 2009.

Le schéma ci-dessous (*cf.* figure n° 33) résume les RR issus d'une méta-analyse de 11 études regroupant 479 689 personnes²⁸⁴. Nous observons que le café, loin de favoriser les AVC, a plutôt tendance à atténuer leur apparition.

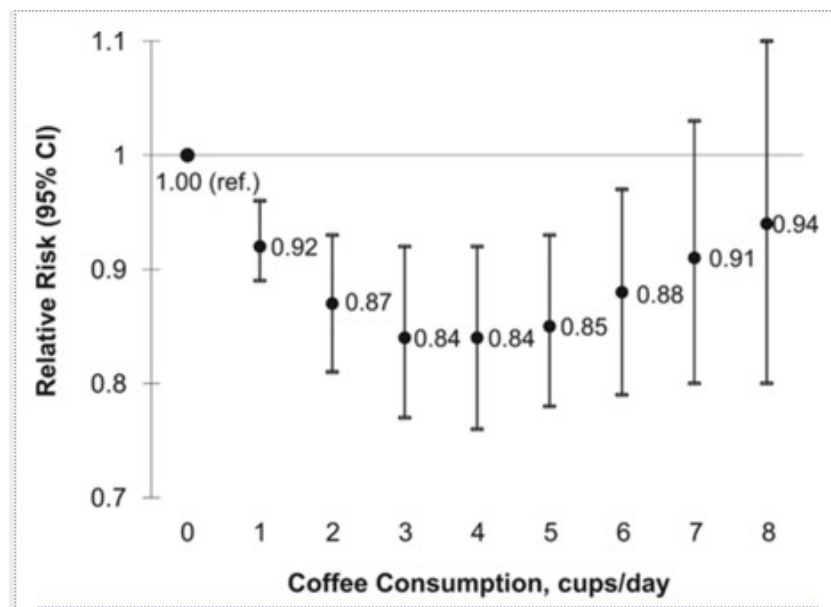


Figure n° 33 Les RR d'AVC en fonction de la consommation de café²⁸⁵

E. Troubles du rythme

Intéressons nous en premier lieu à l'impact du café sur l'activité électrique cardiaque. L'ECG donne une image ondulatoire correspondant aux étapes successives du fonctionnement cardiaque dont l'interprétation nous renseigne quant à la « normalité » de l'activité de cet organe (*cf.* figure n° 34). La contraction du myocarde résulte de la propagation d'une impulsion électrique le long des fibres musculaires cardiaques. A chaque phase du battement correspond un tracé électrique^{286,287}:

- l'onde P traduit la dépolarisation des oreillettes cardiaques qui fait suite à la propagation de l'impulsion électrique dans les oreillettes ;
- le complexe QRS traduit la dépolarisation des ventricules cardiaques ;

²⁸⁴ Larsson SC. Stroke. 2014.

²⁸⁵ Larsson SC. Stroke. 2014. *Op.cit.*

²⁸⁶ Dubois R. Application des nouvelles méthodes d'apprentissage à la détection précoce d'anomalies en électrocardiographie. 2004.

²⁸⁷ Taboulet P. L'ECG de A à Z, [en ligne], http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=i&id_lex=414, consulté le 21 avril 2016.

- l'onde T traduit la repolarisation des cellules cardiaques.

Les principaux troubles du rythme cardiaque sont détectés grâce à l'analyse des ondes de l'ECG. Citons par exemple l'intervalle Q-T qui correspond au temps qui sépare le début de la dépolarisation de la fin de la repolarisation : un allongement de cet intervalle est lié à un risque de survenue de torsades de pointe ou de fibrillations ventriculaires.

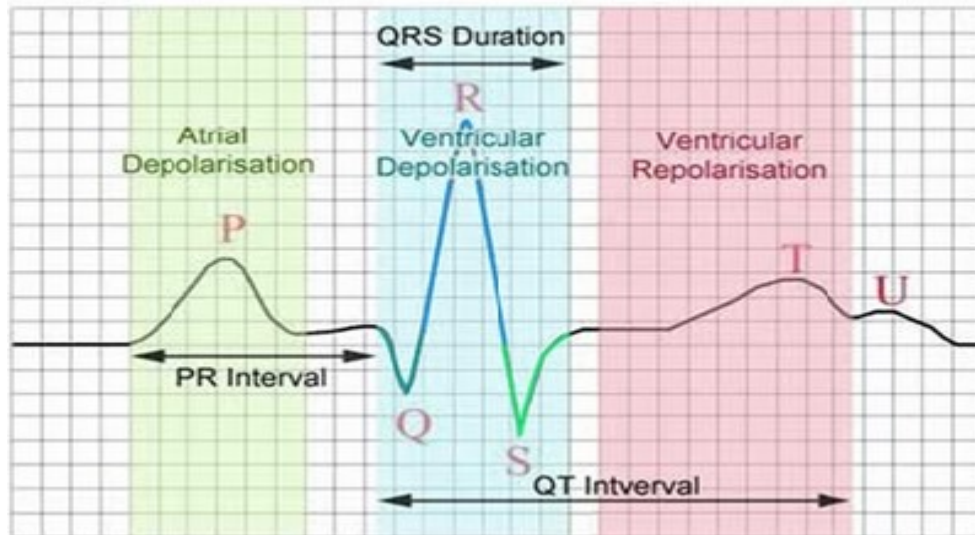


Figure n° 34 : Electroencéphalogramme « type »²⁸⁸

Il semble que le café n'entraîne pas de perturbations de l'ECG, aucun changement dans le profil n'étant constaté^{289, 290}. Malgré tout, une prudence est de mise dans l'appréciation de ces données en raison de deux biais : les échantillons sont très faibles (une dizaine de personnes) et l'exposition est le plus souvent aiguë alors qu'il serait bon de connaître les effets à long terme. Nous avons cependant à disposition de nombreuses recherches sur des troubles du rythme spécifiques tels que la fibrillation atriale qui est l'une des arythmies les plus courantes. Parmi elles, deux méta-analyses avec de grands échantillons de 228 465 et 115 993 volontaires :

- la première met en avant des baisses du risque de 11% et de 16% de fibrillation atriale pour des apports respectifs de faibles (<500 mg) et de hautes (>500 mg) doses de caféine²⁹¹ ;

²⁸⁸ Sparshott A. A quick guide to ECG, [en ligne], <http://www.ivline.org/2010/05/quick-guide-to-ecg.html>, consulté le 21 janvier 2016.

²⁸⁹ Ammar R, Song JC, Kluger J, *et al.* Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2001.

²⁹⁰ Donnerstein R., Zhu D, Samson R, *et al.* American Heart Journal. 1998.

²⁹¹ Cheng M, Hu Z, Lu X, *et al.* Canadian Journal of Cardiology. 2014.

- la deuxième méta-analyse présente des résultats semblables avec une réduction de 13% observée pour de faibles doses de caféine (<350 mg)²⁹².

Dans les deux cas, le bilan est le même : la prise de café n'est pas associée à la survenue de fibrillation atriale. A certaines doses elle pourrait même s'avérer protectrice.

F. Infarctus du myocarde

Les avis émis sur l'implication du café dans l'IDM sont contradictoires : si certains prônent une absence d'effet, d'autres dénoncent un caractère délétère. Néanmoins, ces différences paraissent en réalité dépendantes de la dose consommée. Le schéma ci-dessous (*cf.* figure n° 35) résume le travail de Panagiotakos *et al.* qui concluent que ce sont les hautes doses qui sont mises en cause, avec des OR supérieurs à 3 pour une ingestion de plus de 5 tasses par jour. Il s'agit alors de trouver la juste consommation afin de permettre l'équilibre entre les bénéfices et les risques, celle-ci s'avérant ici inférieure à 300 ml/jour²⁹³.

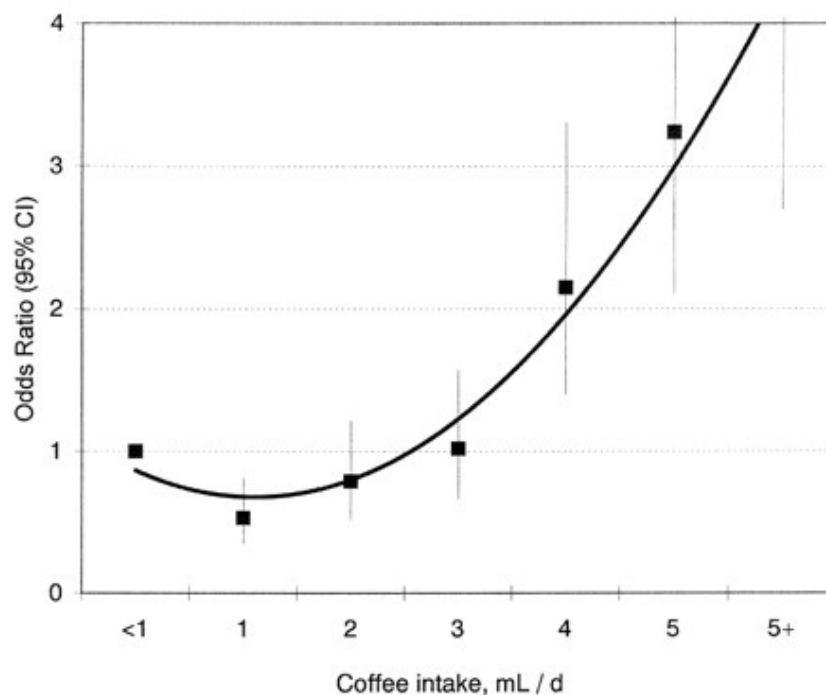


Figure n° 35 : Variation des OR en fonction de la consommation de café quotidienne après ajustement des facteurs de confusion²⁹⁴

²⁹² Caldeira D, Martins C, Alves LB, *et al.* Heart. 2013.

²⁹³ Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, *et al.* The Journal of Nutrition. 2003.

²⁹⁴ Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, *et al.* The Journal of Nutrition. 2003. *Op.cit.*

Ce constat est renforcé par des résultats comparables issus d'une autre étude²⁹⁵. Là encore, des quantités élevées (>6 tasses quotidiennes) sont synonymes d'une majoration d'IDM (OR=1.9 avec IC95% [1.1–3.3]). Le café décaféiné n'est pas concerné avec un OR égal à un. En revanche, pour ce qui est de la récupération après un IDM, le café ne semble pas poser problème et n'affecte pas le pronostic de rémission^{296,297}.

Le café :

- *n'augmente pas le risque cardio-vasculaire*
- *n'augmente pas la mortalité cardio-vasculaire*
- *n'augmente pas le risque de survenue d'AVC*
- *ne semble pas favoriser la survenue de troubles cardiaques tels que la fibrillation atriale*
- *semble favoriser la survenue d'IDM, bien que toutes les études ne soient pas de cet avis. Les hautes doses de consommation seraient particulièrement mises en cause.*

Concernant la tension artérielle, les résultats sont divergents. Il semblerait que si une légère augmentation de la tension artérielle est parfois constatée, cet effet disparaîtrait chez les consommateurs chroniques de café.

2) Mécanisme d'action

A. Fibrillation atriale

La fibrose auriculaire est une des caractéristiques de la fibrillation atriale, c'est pourquoi la recherche de fibrose est parfois utilisée pour estimer la probabilité de survenue d'une fibrillation atriale²⁹⁸. Le café a déjà fait preuve de propriétés anti-fibrose notamment au niveau du tissu hépatique. Il bloque l'expression du TGF- β qui induit habituellement

²⁹⁵ Tavani A, Bertuzzi M, Negri E, *et al.* European Journal of Epidemiology. 2001.

²⁹⁶ Mukamal KJ, Hallqvist J, Hammar N, *et al.* American Heart Journal. 2009.

²⁹⁷ Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, *et al.* American Heart Journal. 2004.

²⁹⁸ Burstein B, Nattel S. Journal of the American College of Cardiology. 2008.

l'élévation des cytokines favorisant la fibrose. Il s'ensuit une atténuation des processus fibrotiques et inflammatoires^{299,300}. Bien que ces données restent à confirmer par de plus amples travaux, il semblerait que le café agisse de la même façon pour la fibrose atriale. L'effet anti-oxydant du café est également présent dans le sens où les radicaux libres participent au développement de la fibrose³⁰¹.

B. Tension artérielle

a) Acide chlorogénique et ses métabolites

Nous avons vu précédemment que l'apport de caféine seule engendre une hausse de tension plus forte qu'avec le café. Nous pouvons donc supposer que celui-ci contient des composants anti-hypertenseurs autres que la caféine. L'observation d'une baisse de la tension artérielle suite à l'ingestion d'extraits de grains de café vert –riches en acide chlorogénique et dérivés– chez des rats a encouragé les chercheurs à s'intéresser spécifiquement à cette molécule³⁰². D'autres essais chez le rat sont venus confirmer les qualités anti-hypertensives de l'acide chlorogénique³⁰³, ainsi que celles de ses métabolites tels que l'acide férulique et l'acide caféique³⁰⁴. Les mécanismes impliqués sont les suivants :

- action anti-oxydante par le biais de l'inhibition de l'activité de la NADPH oxydase, enzyme engendrant la production d'anion superoxyde O_2^- ;
- stimulation de la production d'oxyde d'azote vasodilatateur³⁰⁵ ;
- inhibition de l'enzyme de conversion du système hypertenseur rénine-angiotensine^{306,307}.

²⁹⁹ Arauz J, Zarco N, Segovia J, *et al.* European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2014.

³⁰⁰ Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, *et al.* Hepatology. 2012.

³⁰¹ Arauz J, Moreno MG-, Cortés-Reynosa P, *et al.* Journal of Applied Toxicology. 2013.

³⁰² Suzuki A, Kagawa D, Ochiai R, *et al.* Hypertension Research. 2002.

³⁰³ Suzuki A, Yamamoto N, Jokura H, *et al.* Journal of Hypertension. 2006.

³⁰⁴ Suzuki A, Kagawa D, Fujii A, *et al.* American Journal of Hypertension. 2002.

³⁰⁵ Michel J-B, Arnal J-F. Médecine/sciences. 1993.

³⁰⁶ Zhao Y, Wang J, Ballevre O, *et al.* Hypertension Research. 2012.

³⁰⁷ Actis-Goretta L, Ottaviani JJ, Fraga CG. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2006.

b) Caféine

Antagoniste des récepteurs à l'adénosine

Bien que la résultante globale soit hypotensive, l'adénosine a une fonction vasculaire qui varie selon le type de récepteurs sur lesquels elle se fixe. La caféine semble avoir une affinité plus grande pour les récepteurs A2 de cette dernière, bloquant ainsi la vasodilatation attendue : il s'agit donc d'un mécanisme contribuant à l'hypertension. Cependant, le fait que les deux types de récepteurs A1 et A2 puissent s'activer conjointement dans une même cellule rend complexe la capacité à évaluer avec justesse l'action de la caféine³⁰⁸.

Stimulation de la libération de catécholamines

Le café stimule la libération d'adrénaline qui est hypertensive. De plus, l'adénosine qui conduit normalement, par neuromodulation, à une baisse de la noradrénaline est bloquée par la caféine : la concentration plasmatique du neuromédiateur augmente et les effets hypertenseurs sont accrus. D'autres causes liées à la prise de café sont suspectées d'être hypertensives, telles que l'augmentation de la rigidité artérielle et l'inhibition des phosphodiesterases³⁰⁹.

Ces données sont plutôt en faveur d'une hypertension mais l'hypotension parfois constatée peut se justifier par l'hypothèse émise d'une tolérance partielle chez les consommateurs habituels de café³¹⁰. Notons que les autres constituants anti-hypertenseurs du café entrent également en ligne de compte. L'ensemble de ces informations peut expliquer certaines discordances existantes entre les différentes études.

³⁰⁸ Nurminen M-L, Niittynen L, Korpela R, *et al.* European Journal of Clinical Nutrition. 1999.

³⁰⁹ Pase MP, Grima NA, Sarris J. American Journal of Clinical Nutrition. 2011.

³¹⁰ Shi J, Benowitz NL, Denaro CP, *et al.* Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1993.

C. Maladies cardiovasculaires

L'action anti-oxydante du café joue un rôle dans le fonctionnement cardio-vasculaire, mais son étude doit encore être approfondie pour plus de précisions. Plusieurs pistes sont à explorer :

- diminution de l'oxydation des LDL -facteur de risque cardio-vasculaire- par l'acide caféique³¹¹ ;
- prévention de l'athérosclérose³¹².

Certains mécanismes d'action proposés par les auteurs ne vont pas dans le sens des bienfaits relevés dans les études. Nous pouvons supposer que les aspects positifs décrits auparavant compensent les quelques processus qui leur sont opposés ou qu'il existe d'autres fonctions du café qui n'ont pas encore été découvertes.

D. Cholestérol

Selon la méthode de préparation du café, une élévation du LDL cholestérol peut être constatée : le café non filtré est hypercholestérolémiant, à la différence du café filtré (*cf.* figure n° 36). Les deux molécules du café responsables de cet accroissement sont deux diterpènes, le cafestol et le kahweol. Peu solubles dans l'eau, elles ne sont que faiblement extraites lors d'une filtration, ce qui explique l'absence d'effet avec le café filtré. Il n'y a pas ou peu d'impact du café sur les niveaux de cholestérol en dehors du café non filtré^{313,314,315}.

³¹¹ Nardini M, D'Aquino M, Tomassi G, *et al.* Free Radical Biology & Medicine. 1995.

³¹² Larsson SC, Mannisto S, Virtanen MJ, *et al.* Stroke. 2008.

³¹³ Rustan AC, Halvorsen B, Huggett AC, *et al.* Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1997.

³¹⁴ Bonita J, Mandarano M, Shuta D, *et al.* Pharmacological Research. 2007.

³¹⁵ Urgert R, Katan MB. Journal of the Royal Society of Medicine. 1996.

Type of coffee	Preparation technique	Diterpenes per cup		Predicted rise in serum cholesterol levels with consumption of five cups/day (mmol/L)
		Cafestol (mg)	Kahweol (mg)	
Filtered	Boiled water is poured over finely ground roasted coffee beans in a paper filter, either by hand or by using an electric coffee maker	0.1	0.1	<0.01
Percolated	Coarsely ground roasted coffee beans are extracted by recirculating boiling water until the desired brew strength is reached	0.1	0.1	<0.01
Instant	2–3 g of soluble coffee granules are dissolved into 150–190 ml of hot water	0.2	0.2	0.01
Espresso	Hot water is forced under high pressure through a bed of finely ground, usually dark roasted, coffee beans	1.5	1.8	0.10
Mocha	Just overheated water is forced through a bed of finely ground, usually dark roasted, coffee beans	1.1	1.4	0.07
Boiled	Coarse grounds are boiled with water for 10 or more min, or infused with hot water ('infused' coffee), and the liquid is decanted without the use of a filter	3.0	3.9	0.19
Plunger pot	Hot water is poured onto coarse grounds, and after 2–5 min the metal screen strainer is pushed down to separate the grounds from the fluid	3.5	4.4	0.23
Turkish/Greek	Very fine/powdery grounds are brought to a boil once or repeatedly, or incubated with hot water ('mud' coffee), and the liquid is decanted without the use of a filter	3.9	3.9	0.25

Figure n° 36 : Variations de la concentration en diterpènes et du risque d'augmentation du cholestérol en fonction de la méthode de préparation du café³¹⁶

E. Homocystéine

Le café augmente la concentration d'homocystéine³¹⁷, reconnue pour être un facteur de risque cardiovasculaire et de maladies chroniques^{318,319}.

³¹⁶ Urgert R, Katan MB. Journal of the Royal Society of Medicine. 1996. *Op.cit.*

³¹⁷ *Vide supra*. Diabète de type II- mécanisme d'action-caféine, p. 84.

³¹⁸ Refsum H, Ueland PM, Nygard O, *et al.* Annual Review of Medicine. 1998.

³¹⁹ Graham IM, Daly LE, Refsum HM, *et al.* Journal of the American Medical Association. 1997.

VII. Maladies neurodégénératives

1) Café et maladie d'Alzheimer

Les recherches analysant l'impact du café sur le déclin des capacités cognitives sont variées. Certaines s'intéressent aux démences de façon globale, d'autres à la maladie d'Alzheimer ou tout simplement à l'évolution des performances cognitives avec l'âge. Rappelons que la démence fait référence à un syndrome dans lequel les capacités cognitives –mémoire, raisonnement, langage, compréhension- s'altèrent de façon plus importante que la normale et ce de façon chronique et évolutive³²⁰.

A. Action du café sur le déclin cognitif

Des mesures ont été réalisées dans un groupe de 676 hommes durant 10 ans³²¹. Les fonctions cognitives sont évaluées avec le test MMSE (Mini Mental State Examination). L'orientation dans le temps et l'espace, les capacités de rétention mnésique, d'apprentissage, de langage, d'attention et de calcul sont autant de paramètres qui sont examinés. L'exploration détaillée des différentes aires cognitives n'est pas possible mais le MMSE est assez sensible pour détecter un déclin cognitif global. Le score final varie de 0 à 30, un haut score correspondant aux meilleures aptitudes cognitives. Ce test est une aide au diagnostic lorsqu'une démence est suspectée et il est notamment utilisé pour la maladie d'Alzheimer. Concernant cette étude, le MMSE est effectué trois fois : au début du suivi puis tous les 5 ans. Les résultats sont les suivants :

- le fonctionnement cognitif initial est le même chez les consommateurs et les non consommateurs de café ;
- à l'issue des dix années, la baisse cognitive est moins importante chez les consommateurs de café : il est de 1.2 points contre 2.6 points chez les non-consommateurs ;
- l'ingestion de 3 tasses de café par jour est la quantité optimale permettant d'obtenir le déclin le plus faible qui est de 0.6 points, soit plus de quatre fois moins qu'en l'absence d'apport de café.

³²⁰ Organisation mondiale de la santé. La démence, [en ligne], <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/>, consulté le 15 février 2016.

³²¹ Van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, *et al.* European Journal of Clinical Nutrition. 2007.

Parmi les biais présents, citons principalement un taux d'abandon qui a pu fausser les résultats par un manque de données au cours des années.

Ritchie *et al.* ont également mis en évidence une moindre dégradation des performances cognitives mais uniquement chez les femmes³²². Notons que ce bilan fait suite à de bons scores aux tests sur la fluence verbale et la mémoire spatiale et ne peut donc pas être généralisée à l'ensemble des tests cognitifs disponibles. Aucun lien protecteur n'a été établi avec les démences chez les femmes ou chez les hommes.

D'autres expérimentations^{323,324} viennent corroborer les conclusions de Ritchie *et al.* au cours desquelles certains exercices cognitifs sont mieux réussis chez les consommateurs de café (*cf.* figure n° 37).

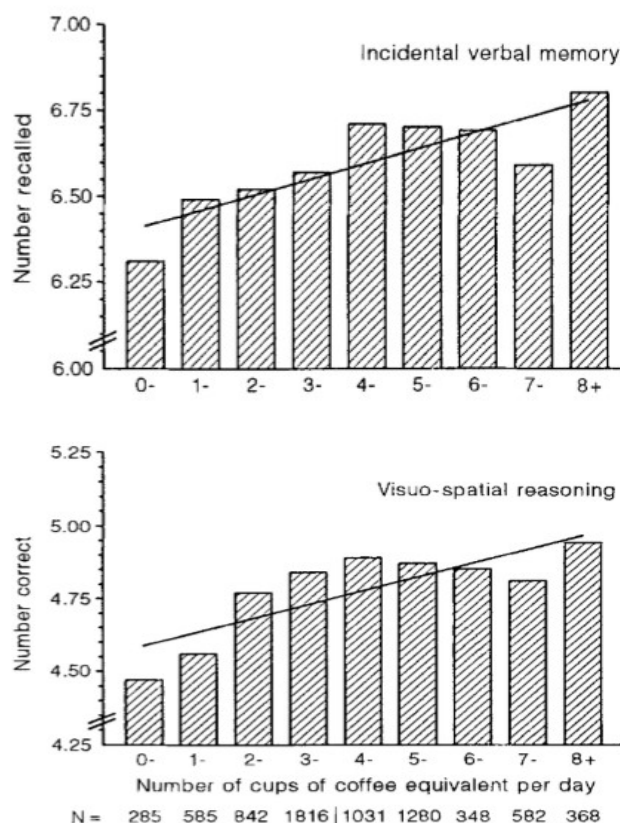


Figure n° 37 : Résultats de tests cognitifs en fonction du nombre de tasses de café quotidiennes³²⁵

³²² Ritchie K, Carriere I, de Mendonca, A, *et al.* Neurology. 2007.

³²³ Johnson-Kozlow M. American Journal of Epidemiology. 2002.

³²⁴ Jarvis, M.J. Psychopharmacology. 1993.

³²⁵ Jarvis, M.J. Psychopharmacology. 1993. *Op.cit.*

B. Action du café sur les démences et la maladie d'Alzheimer

L'observation pendant 21 ans de 1409 personnes âgées de 65 à 79 ans rapporte 61 cas de démence et 48 de maladie d'Alzheimer³²⁶. L'étude de cette population indique qu'une consommation modérée de café (entre 3 et 5 tasses par jour) diminue le risque de développer une démence en fin de vie de 65 à 70% et de maladie d'Alzheimer de 62 à 64%.

Une telle association n'est pas relevée avec le thé et aucune distinction n'est faite entre la prise de thé vert ou noir. Rappelons qu'à l'inverse du thé vert, le thé noir subit une fermentation qui modifie la composition de la boisson. Les catéchines (polyphénols) auxquelles sont attribuées les propriétés anti-oxydantes les plus intéressantes du thé – particulièrement l'épigallocatechine gallate- vont en effet être transformées en théaflavines et en théarubigines (polyphénols). C'est la raison pour laquelle le thé vert est le plus prisé car sa concentration en catéchine est plus élevée du fait de l'absence de fermentation³²⁷.

Constatant cette absence de lien bénéfique dans le cas du thé, les auteurs ont émis plusieurs hypothèses :

- la quantité de caféine étant plus faible dans le thé que dans le café, elle n'est peut être pas assez élevée pour qu'un effet soit décelé ;
- l'action n'est pas liée à la présence de caféine mais aux autres composants du café tels que les polyphénols (*e.g.* acide chlorogénique).

Il est intéressant de noter que le suivi est d'une durée relativement longue et qu'il a commencé lorsque les participants avaient environ 40 ans. Ainsi, les questionnaires alimentaires initiaux sont exempts de biais de rappel car ils sont remplis avant que la maladie n'apparaisse. Les biais de rappel prennent tout leur sens dans des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer où la mémoire est affectée. En effet, il s'agit d'un contexte où le recueil des informations peut poser problème : lorsque celui-ci est effectué par le patient lui-même, le risque est de s'exposer à un déclin cognitif qui peut déjà être présent si l'étude commence trop tôt par rapport au développement de la maladie. Les pathologies neurodégénératives apparaissent lentement et font souvent suite à une croissance insidieuse pouvant passer inaperçue.

³²⁶ Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, *et al.* Journal of Alzheimer's Disease. 2009.

³²⁷ Nutriting. Tout savoir sur le thé, [en ligne], <http://www.nutriting.com/conseils-sante/tout-savoir-sur-le-the/>, consulté le 18 avril 2016.

C. Etudes contradictoires

Il existe des recherches qui ne font pas état d'une association bénéfique. Certaines comportent des biais qui peuvent compromettre la pertinence des conclusions énoncées:

- échantillon et durée de suivi trop faibles^{328,329} ;
- imprécisions dans l'estimation de la consommation et faible fréquence de recueil des données³³⁰.

L'impact du café est parfois examiné comme tout autre facteur de confusion et l'attention qui lui est accordé peut de ce fait être moins importante et moins détaillée³³¹. En revanche, certaines études comportent de longs suivis, un nombre de cas élevé et une évaluation du déclin cognitif appropriée³³². L'une d'elle³³³, bien que n'ayant trouvé aucun lien entre le café et la maladie d'Alzheimer relève néanmoins un risque plus faible de lésions neurologiques.

La prise de café permettrait :

- *une moindre baisse de la dégradation des performances cognitives ;*
- *une diminution du risque de développer une démence et la maladie d'Alzheimer.*

Cependant, certains auteurs ne font état d'aucun lien bénéfique entre la prise de café et la maladie d'Alzheimer.

D. Mécanisme d'action

La maladie d'Alzheimer se caractérise par les éléments suivants :

- une accumulation anormale de la protéine tau dans les cellules nerveuses ;
- une hyperphosphorylation de la protéine tau associée à une altération de la mémoire spatiale ;
- un taux cérébral élevé de protéines β -amyloïdes formant des plaques amyloïdes à l'extérieur des neurones qui engendrent une neurotoxicité ;

³²⁸ Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, *et al.* International Journal of Epidemiology. 2001.

³²⁹ Broe GA, Henderson AS, Creasey H *et al.* Neurology. 1990.

³³⁰ Vanboxtel M, Schmitt J, Bosma H, *et al.* Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2003.

³³¹ Ng T-P, Feng L, Niti M, *et al.* The American Journal of Clinical Nutrition. 2008.

³³² Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, *et al.* American Journal of Clinical Nutrition. 2009.

³³³ Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, *et al.* Journal of Alzheimer's Disease. 2011.

- présence anormale dans le cerveau de fragments de la protéine tau de masses moléculaires variables, conséquence de ses transformations post-traductionnelles³³⁴.

Ces fragments posent plusieurs problèmes : ils sont impliqués dans l'assemblage anormal de microtubules ; ils facilitent la phosphorylation de la protéine tau et enfin, certains aident à la libération de cytokines pro-inflammatoires favorisant la neuro-inflammation^{335,336}.

a) Action de la caféine

La caféine agit à différents niveaux :

- diminution de la phosphorylation de la protéine tau et de la concentration de certains de ses fragments ;
- atténuation du processus neuro-inflammatoire³³⁷ ;
- diminution de la concentration de β -amyloïdes^{338,339}.

Action sur l'acétylcholine

Chez les patients Alzheimer, les cellules nerveuses qui synthétisent l'acétylcholine sont progressivement détruites menant à un déficit de ce neuromédiateur. Cette observation a conduit au développement de traitements médicamenteux anticholinestériques qui inhibent l'enzyme nécessaire à l'hydrolyse de l'acétylcholine (l'acétylcholinestérase). Il en résulte une élévation du taux d'acétylcholine. La caféine conduit elle aussi à une hausse de sa concentration dans la mesure où elle antagonise l'action de l'adénosine qui inhibe habituellement la libération d'acétylcholine^{340,341}.

Des expérimentations animales indiquent que l'administration d'antagonistes des récepteurs à l'adénosine (dont la caféine) réduit la neurotoxicité liée aux β -amyloïdes, notamment par la stimulation cholinergique qu'ils entraînent^{342,343,344}. En effet, les β -amyloïdes interagissent avec les neurones cholinergiques et inhibent la libération d'acétylcholine ; activité qui semble

³³⁴ Kovacech B, Novak M. Current Alzheimer Research. 2010.

³³⁵ Kovac A, Zilka N, Kazmerova Z, *et al.* The Journal of Immunology. 2011.

³³⁶ Zilka N, Stozicka Z, Kovac A, *et al.* Journal of Neuroimmunology. 2009.

³³⁷ Laurent C, Eddarkaoui S, Derisbourg M, *et al.* Neurobiology of Aging. 2014.

³³⁸ Rahman A. Current neuropharmacology. 2009.

³³⁹ Cao C, Cirrito JR, Lin X, *et al.* Journal of Alzheimer's Disease. 2009.

³⁴⁰ Rahman A. Current neuropharmacology. 2009. *Op.cit.*

³⁴¹ Botton PH, Costa MS, Ardais AP, *et al.* Behavioural Brain Research. 2010.

³⁴² Doležal V, Kašparová, J. Neurochemical research. 2003.

³⁴³ Dall'Igna OP, Porciúncula LO, Souza DO, *et al.* British Journal of Pharmacology. 2003.

³⁴⁴ Canas PM, Porciúncula LO, Cunha GMA, *et al.* The Journal of Neuroscience. 2009.

plus importante chez les animaux âgés ou ayant des troubles cognitifs. L'un des mécanismes supposé est celui d'une diminution de la synthèse d'acétylcholine liée à une baisse d'apport en acétyl-CoA.

Il est admis que la concentration de ces récepteurs augmente dans la maladie d'Alzheimer, faisant d'eux une cible thérapeutique judicieuse. Laurent *et al.* ont récemment pu déterminer la nature précise de cette cible d'action : il s'agirait des récepteurs A2a³⁴⁵. Pour confirmer cette hypothèse, une molécule antagoniste de ces récepteurs, appelée MSX-3 a été administrée à des souris. Les résultats qui en découlent sont encourageants : normalisation des dysfonctions mnésiques, diminution de l'hyperphosphorylation de la protéine tau et de la neuroinflammation cérébrale. Les chercheurs espèrent que ces conclusions conduiront à la mise en place d'essais cliniques chez l'homme.

b) Action anti-oxydante du café

Le stress oxydatif donne naissance à des radicaux libres et particulièrement aux espèces réactives de l'oxygène, -plus connues sous le nom de ERO ou de ROS en anglais- structures instables chimiquement et promptes à réagir. Citons également une augmentation de la peroxydation des lipides et de l'oxydation des protéines qui peuvent mener à une perte de leurs fonctions voire à leur destruction.

Les radicaux libres sont impliqués dans la maladie d'Alzheimer en raison des dommages oxydatifs aux neurones qu'ils causent³⁴⁶. Leurs effets néfastes peuvent être limités par les molécules anti-oxydantes contenues dans le café³⁴⁷ (*e.g.* acide férulique, acide chlorogénique, trigonelline). Ces observations ainsi que l'analyse du mécanisme d'action proviennent majoritairement de recherches *in vitro* et animales. Elles aident à comprendre le fonctionnement humain, mais des études supplémentaires sont nécessaires chez l'homme afin de confirmer ces propos.

³⁴⁵ Laurent C, Burnouf S, Ferry B, *et al.* Molecular psychiatry. 2014.

³⁴⁶ Butterfield DA, Perluigi M, Sultana R. European Journal of Pharmacology. 2006.

³⁴⁷ Cho J-Y, Kim H-S, Kim D-H, *et al.* Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2005.

2) Café et maladie de Parkinson

A. Action du café sur la maladie de Parkinson

Les recherches analysant l'impact de la consommation de café sur la probabilité de développer une maladie de Parkinson sont nombreuses et parviennent généralement à la conclusion d'une influence bénéfique. Parmi elles, citons notamment deux méta-analyses :

La première date de 2010 et reprend les données de 26 études comportant majoritairement des études cas-témoins³⁴⁸. Une baisse de 25 % du risque de maladie de Parkinson a été notée pour une consommation quotidienne de caféine allant de 27,4 à 1507 mg en comparaison d'une absence ou d'une faible consommation (RR=0.75, IC95% [0.68-0.82]).

Des données analogues sont obtenues dans une méta-analyse plus récente, effectuée en 2014 qui regroupe 901 764 participants pour un total de 13 études³⁴⁹. Cette étude fait état d'une baisse progressive du risque jusqu'à 3 tasses de café par jour : les RR obtenus sont de 0.87 (IC95% [0.82-0.92]), 0.77 (IC95% [0.70-0.85]) et 0.72 (IC95% [0.65-0.81]) pour une prise respective d'une, 2 et 3 tasses quotidiennes. Au delà de cette dose et jusqu'à 7 tasses par jour, les RR relevés sont stables à 0.71.

Les auteurs ont ensuite réalisé une recherche similaire en s'intéressant uniquement à l'ingestion de caféine. Là encore, le constat est encourageant avec une diminution dose-dépendante soulignant le rôle spécifique joué par la caféine dans cet effet protecteur.

Cette stabilisation de la diminution du risque au-delà d'une quantité donnée est cependant contredite par des résultats finlandais³⁵⁰. Les pays nordiques sont, de façon générale, de grands consommateurs de café, boisson qui apporte une source non-négligeable d'anti-oxydants aux populations correspondantes. La Finlande est ainsi le pays dont la consommation de café par habitant est la plus élevée au monde, c'est la raison pour laquelle de hautes quantités de café ont été examinées par les auteurs. 6710 personnes dont 101 cas de maladie déclarés au cours des 22 années de suivi étaient inclus dans l'étude longitudinale. De façon surprenante il en résulte qu'à partir de 10 tasses quotidiennes la probabilité de développer une maladie de Parkinson est moindre de 74% (RR=0.26, IC95% [0.07-0.99]).

³⁴⁸ Costa J, Lunet N, Santos C, *et al.* Journal of Alzheimer's Disease. 2010.

³⁴⁹ Qi H, Li S. Geriatrics & Gerontology International. 2014.

³⁵⁰ Sääksjärvi K, Knekt P, Rissanen H, *et al.* European Journal of Clinical Nutrition. 2008.

Cette conclusion ne signe pas nécessairement une contradiction entre les différentes recherches. Nous pouvons en effet émettre l'hypothèse que de tels chiffres n'ont pas été observés ailleurs en raison des habitudes de consommation variables. Ce qui est anecdotique dans certains pays peut parfois devenir la norme dans d'autres, et c'est ce que nous observons avec la Finlande. Dans la plupart des populations étudiées le pourcentage des grands consommateurs de café est souvent minoritaire, ce qui peut induire un biais dans les résultats. La Finlande présente le phénomène inverse et la majorité des consommateurs est représentée par la catégorie des très hautes quantités ingérées, permettant d'obtenir un véritable reflet des conséquences d'une haute consommation de café. En dehors de cette explication probable, des biais peuvent également entrer en ligne de compte. Relevons par exemple ceux qui sont intrinsèques à la réalisation de méta-analyse : variations dans la conception des études considérées, dans les doses d'expositions, dans le temps de suivi, incapacité à quantifier de manière exacte le café ingéré en raison de questionnaires trop imprécis...etc.

La question de savoir s'il existait une action plus prononcée en fonction du sexe considéré a été soulevée par plusieurs études. Les propos relevés à ce sujet sont contradictoires : alors que certains auteurs décrivent un effet plus important chez les hommes^{351,352}, d'autres ne trouvent aucun lien particulier relatif au sexe considéré³⁵³.

Bien que la majorité des recherches soient unanimes sur les bienfaits du café concernant la maladie de Parkinson, il existe néanmoins certaines études qui ne lui attribuent aucun bénéfice particulier^{354,355}.

*La prise de café semble diminuer le risque d'apparition de la maladie de Parkinson.
De nouvelles études sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.*

³⁵¹ Palacios N, Gao X, McCullough ML, *et al.* Movement Disorders. 2012.

³⁵² Costa J, Lunet N, Santos C, *et al.* Journal of Alzheimer's Disease. 2010. *Op.cit.*

³⁵³ Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, *et al.* American Journal of Epidemiology. 2012.

³⁵⁴ Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, *et al.* American Journal of Epidemiology. 2002.

³⁵⁵ Wirdefeldt K, Gatz M, Pawitan Y, *et al.* Annals of Neurology. 2005.

B. Mécanisme d'action

Dans la maladie de Parkinson, la dégénération des neurones dopaminergiques de la substance noire provoque un déficit en dopamine dans le striatum qui est une zone cérébrale intervenant dans le contrôle des mouvements et de la locomotion. Cette baisse de dopamine a pour conséquence l'apparition des signes cliniques caractéristiques de la maladie : rigidité musculaire, bradykinésie, akinésie, tremblements de repos et instabilité posturale³⁵⁶.

a) Stimulation de l'activité de la dopamine

La caféine agit ici de la même façon que dans le processus exposé lors de la dépression : de son action antagoniste sur les récepteurs à l'adénosine découle une stimulation de l'activité de la dopamine sur ses récepteurs D2 colocalisés dans le striatum.

b) Activité glutamatergique

Il a été décrit qu'une activation excessive des récepteurs du glutamate est cause de dégénérescence neuronale. C'est ce phénomène qui est retrouvé chez les patients parkinsoniens : une hyperactivité glutamatergique se met en place suite à la déplétion en dopamine et à la désinhibition des neurones striataux qu'elle engendre.

Il existe un lien entre le glutamate et les récepteurs A2a: leur activation permet la libération de glutamate alors que leur blocage diminue les concentrations de glutamate. C'est l'action antagoniste à l'adénosine qui procure à la caféine son effet neuroprotecteur dans la mesure où la toxicité neuronale du glutamate est freinée³⁵⁷.

c) Activation de la voie Nrf2

Afin d'étudier le mécanisme mis en jeu dans la neuroprotection conférée par le café, des auteurs se sont intéressés au modèle de la drosophile³⁵⁸. Ils ont ainsi découvert que la voie Nrf2 était activée par certains composants du café. Cependant, le rôle de la caféine a été

³⁵⁶ Haute autorité de santé. Guide du parcours de soins-Maladie de Parkinson, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf, consulté le 24 avril 2016.

³⁵⁷ Prediger RD. Journal of Alzheimer's Disease. 2010.

³⁵⁸ Trinh K, Andrews L, Krause J, *et al.* Journal of Neuroscience. 2010.

écarté en raison d'un effet neuroprotecteur aussi bien constaté dans le cas du café caféiné que dans celui dit décaféiné, ainsi que par une incapacité de l'étude à démontrer une activité de la caféine seule. Néanmoins, les auteurs ne rejettent pas l'hypothèse que la caféine puisse intervenir : il se pourrait qu'elle ait besoin de se trouver en présence des autres constituants pour pouvoir agir en synergie avec eux. La deuxième explication possible est le fait que le système par lequel la caféine agit n'ait pas été conservé dans le modèle de la drosophile. Plusieurs éléments du café sont susceptibles d'activer la voie Nrf2, mais c'est le cafestol (diterpène) qui a été plus particulièrement testé et décrit dans l'analyse.

d) Effet anti-oxydant

Le stress oxydatif joue un rôle dans le développement de la maladie de Parkinson. Nous comprenons alors que ce sont les anti-oxydants du café qui vont agir positivement sur cette dernière³⁵⁹.

e) Perspective thérapeutique

De ces observations du mécanisme d'action est issu le développement d'une nouvelle molécule : un analogue structural de la caféine, ou istradefylline (*cf.* figure n° 38) qui est un antagoniste sélectif des récepteurs adénosiniques de type A2a.

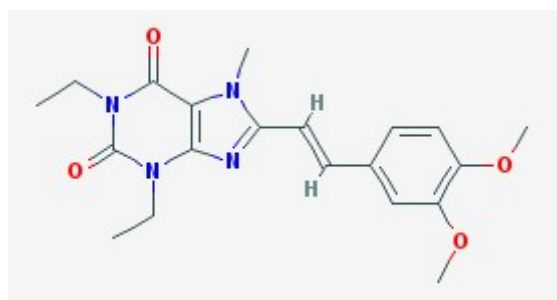


Figure n° 38 : L'istradefylline, un analogue structural de la caféine³⁶⁰

Ces récepteurs sont en effet fortement exprimés dans des régions riches en dopamine, avec de fortes concentrations dans la zone du caudate-putamen du cerveau, où ils jouent un rôle important dans la transmission neuronale et dans le processus dégénératif d'origine extrapyramidale. Le blocage des récepteurs A2a apparaît donc comme une cible prometteuse

³⁵⁹ Sääksjärvi K, Knekt P, Rissanen H, *et al.* European Journal of Clinical Nutrition. 2008. *Op.cit.*

³⁶⁰ Pubchem. Istradefylline, [en ligne], <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Istradefylline>, consulté le 21 avril 2016.

pour le traitement de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Les phases II et III d'un essai clinique ont récemment été validées en 2013, et semblent prometteuses³⁶¹. Il s'agit d'une molécule qui entraîne une diminution des troubles moteurs, aussi bien en monothérapie qu'en administration concomitante avec des agonistes dopaminergiques ou de la L-dopa. En outre, la prise d'istradefylline permet d'augmenter l'efficacité de la L-dopa et d'en réduire les doses ainsi que les effets secondaires³⁶².

3) Café et sclérose en plaque

A. Action du café sur la sclérose en plaques

Deux études récentes suédoise et américaine présentent un bénéfice de la prise de café sur la diminution du risque de sclérose en plaques en comparaison d'une absence de consommation³⁶³. L'étude suédoise comporte 1620 cas de sclérose en plaques et 2788 contrôles. Elle indique une diminution du risque de 30% pour une consommation supérieure à 6 tasses par jour (OR=0.70 (IC95% [0.49-0.99])). Des données similaires sont obtenues dans l'étude américaine (1159 cas et 1172 contrôles) avec une baisse du risque observée pour une ingestion supérieure à 4 tasses par jour (OR=0.69 (IC95% [0.50-0.96])). Pour expliquer cet effet, les auteurs rappellent les propriétés neuroprotectrices de la caféine qui ont déjà été démontrées pour des maladies dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et de Parkinson (cf. partie Alzheimer et Parkinson). Ils soulignent notamment la diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires qu'elle entraîne.

Plusieurs biais sont néanmoins présents dans ces études (*e.g.* biais de sélection et biais de rappel à cause d'un recueil des données rétrospectif) et les auteurs insistent sur la nécessité de nouvelles recherches afin de déterminer si des composés autres que la caféine sont impliqués et de préciser leur mécanisme d'action. Ils concluent sur les espoirs de nouvelles thérapeutiques que représentent ces résultats.

³⁶¹ US National Institutes of Health. An extension of istradefylline in orth American Parkinson's disease patients who have completed study 6002-INT-001, [en ligne], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00199381?term=istradefylline&phase=2&rank=4>, consulté le 21 avril 2016.

³⁶² Cieślak M, Komoszyński M, Wojtczak A. Purinergic Signalling. 2008.

³⁶³ Hedström AK, Mowry EM, Gianfrancesco MA, *et al.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2016.



VIII. Café et maladies cancéreuses

1) Généralités

Depuis les années 1950, de nombreux chercheurs se sont intéressés à l'impact de la consommation de café sur différentes sortes de cancers. Les résultats indiquent que le café possède un effet protecteur vis à vis de certains cancers, et n'a pas d'influence sur d'autres. De multiples composants sont présents dans le café, et les diverses actions exercées sur les cancers ne sont pas toujours liées à la caféine³⁶⁴. En fonction du type de cancer considéré, les molécules impliquées varient : diterpènes (cafestol, kahweol), polyphénols (acide chlorogénique et acide caféique), caféine.

Nous aborderons dans cette partie 3 types de cancers³⁶⁵ :

- le cancer de la prostate qui est le cancer le plus fréquemment rencontré chez l'homme, avant le cancer du poumon et le cancer colorectal ;
- le cancer du sein qui est le cancer le plus fréquent chez les femmes devant le cancer colorectal et le cancer du poumon ;
- le cancer de la peau qui peut se présenter sous 2 formes : le carcinome ou le mélanome. Les mélanomes sont moins fréquents mais plus graves que les carcinomes.

Le pharmacien d'officine est susceptible d'être confronté à des patients atteints d'un cancer de la prostate ou d'un cancer du sein dans la mesure où ils sont les plus fréquemment rencontrés dans la population française. Concernant les cancers de la peau, le pharmacien a un rôle de prévention à jouer auprès des patients dans la mesure où il se trouve en première ligne pour délivrer les conseils adaptés à une exposition solaire en toute sécurité.

2) Mécanismes d'action du café dans les maladies cancéreuses

A. Cafestol et kahweol

Bien que le cafestol et le kahweol aient une action néfaste au niveau de la cholestérolémie³⁶⁶, ils exercent de nombreux effets protecteurs vis-à-vis des cancers³⁶⁷. Ces effets ont été analysés lors d'études animales au cours desquelles plusieurs mécanismes ont été décelés³⁶⁸ :

³⁶⁴ Bøhn SK, Blomhoff R, Paur I. Molecular Nutrition & Food Research. 2014.

³⁶⁵ Institut national du cancer. Les données essentielles, [en ligne], <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles.html>, consulté le 24 avril.

- diminution des enzymes de phase I responsables de l'activation de carcinogènes ;
- inhibition de l'activité du cytochrome P450 nécessaire à l'activation de carcinogènes ;
- induction des enzymes de phase II qui permettent la détoxification carcinogène ;
- recrutement de protéines intervenant dans la défense anti-oxydante cellulaire ;
- prévention de la formation d'adduits sur l'ADN de carcinogènes génotoxiques ;
- augmentation de l'expression des enzymes agissant dans la synthèse des anti-oxydants endogènes.

B. Acide chlorogénique et acide caféique

- effet anti-oxydant qui contre l'action néfaste du stress oxydatif très souvent lié au développement de nombreuses pathologies. Cette propriété engendre également une inhibition de la N-nitrosation qui consiste à former des composés mutagènes et carcinogènes³⁶⁹ ;
- réduction de la méthylation de l'ADN qui constitue un point positif dans la mesure où l'hyper-méthylation peut affecter l'expression de gènes codant pour des protéines suppresseurs de tumeurs lors de processus cancéreux³⁷⁰.

C. Propriétés anti-oxydantes

En France, le café est la principale source de polyphénols anti-oxydants : il contribue jusqu'à 36.9% de nos apports totaux en anti-oxydants alimentaires³⁷¹. Cette richesse nutritionnelle lui permet d'assurer une protection contre le stress oxydatif : les dérivés réactifs de l'oxygène responsables de dommages oxydatifs moléculaires sont diminués. Néanmoins, les preuves expérimentales de cette action anti-oxydante directe lors du développement de cancers restent faibles.

³⁶⁶ *Vide supra*. Pathologies cardio-vasculaires-mécanisme d'action-cholestérol, p. 113.

³⁶⁷ Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, *et al.* Food and Chemical Toxicology. 2002.

³⁶⁸ Higgins LG, Cavin C, Itoh K, *et al.* Toxicology and Applied Pharmacology. 2008.

³⁶⁹ Kono Y, Shibata H, Kodama Y, *et al.* Biochemical Journal. 1995.

³⁷⁰ Lee WJ. Carcinogenesis. 2006.

³⁷¹ Inserm. Dossier de presse-nutrinet, [en ligne], <http://www.inserm.fr/ezfind/research>, consulté le 15 avril 2016.

D. Processus de défense

Le café augmente l'activité du facteur de transcription Nrf2 qui joue un rôle dans la protection cellulaire contre les stress environnementaux, le stress oxydant, mais aussi dans la carcinogénèse et dans les mécanismes de l'inflammation. Il agit sur différentes enzymes telles que les enzymes de phase II, les enzymes intervenant dans la synthèse du glutathion ou encore celles qui participent à la détoxification des ROS (Reactive Oxygen Species). Le café est un inducteur puissant de l'activité transcriptionnelle de Nrf2, facteur impliqué dans l'expression de gènes de défense³⁷².

E. Métastases et angiogénèse

Plusieurs composants du café sont actifs sur les métastases. Chez les souris, l'acide caféique freine la croissance et les métastases des hépatocarcinomes ; les diterpènes (cafestol et kahweol) inhibent quant à eux le TNF α qui permet habituellement le recrutement des molécules d'adhésion cellulaires nécessaires au développement tumoral.

L'angiogénèse est un processus par lequel de nouveaux vaisseaux sont créés par la tumeur afin de favoriser l'acheminement de l'oxygène et des composés utiles à sa survie. Lors d'une étude *in vitro* dans le cancer du côlon, trois facteurs impliqués dans l'angiogénèse sont inhibés par la caféine : le facteur de croissance VEGF, le facteur HIF 1- α et l'interleukine 8³⁷³.

F. Apoptose

La cellule cancéreuse a la particularité de devenir résistante à l'apoptose qui est pourtant primordiale à l'élimination des cellules anormales. Des études *in vitro* montrent que la caféine, le cafestol et le kahweol peuvent induire l'apoptose³⁷⁴. Une hypothèse confortée lors d'essais cliniques chez des patients atteints d'hépatite C chronique où une apoptose des cellules dysfonctionnelles est observée suite à la prise de café³⁷⁵.

³⁷² Fourquet S. Regulation redox des facteurs des transcriptions de la famille CNC-bZip Nrf2 et Bach2. 2008.

³⁷³ Merighi S, Benini A, Mirandola P, *et al.* Molecular Pharmacology. 2007.

³⁷⁴ Shim SG, Jun DW, Kim EK, *et al.* Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013.

³⁷⁵ Cardin R, Picciocchi M, Martines D, *et al.* Digestive and Liver Disease. 2013.

3) Café et cancer de la prostate

A. Action du café sur le cancer de la prostate

La méta-analyse de Park *et al.* reprenant 12 études réalisées entre 1989 et 2007 indique des résultats variables en fonction du type d'étude considéré³⁷⁶ : aucune association n'est trouvée entre la consommation de café et la probabilité de cancer de la prostate dans les 4 études de cohorte (RR=1.06, IC95% [0.83-1.35]), à l'inverse des 8 études cas-témoins qui mettent en avant un lien néfaste (RR=1.21, IC95 % [1.03-1.43]). Les auteurs justifient cette différence par des possibles biais de sélection et de rappel dans les études cas-témoins.

Une méta-analyse plus récente (entre 2011 et 2013) s'est efforcée de prendre en compte la sévérité de la maladie³⁷⁷. Elle a ainsi sélectionné 8 études qui font la distinction entre ces différentes formes. Les informations finales sont par conséquent classées dans les catégories suivantes : formes non agressives, agressives et fatales. La seule baisse significative qui en résulte concerne la forme fatale pour laquelle chaque augmentation de 3 tasses de café par jour engendre une baisse du taux de mortalité de l'ordre de 11% (RR=0.89, IC95% [0.82–0.97]). L'une des études de cette méta-analyse fournit plus d'informations quant aux doses de café et aux composants impliqués³⁷⁸. C'est à partir de 6 tasses de café quotidiennes que le risque de développer un cancer de la prostate létal diminue de 60% (RR= 0.40, IC95% [0.22-0.75], p=0.03) et de 53% (RR=0.47, IC95% [0.28-0.77], p=0.004) pour le cancer en stade avancé. Cette protection n'est pas seulement liée à la présence de caféine : des données similaires sont obtenues avec le café décaféiné.

Une troisième méta-analyse³⁷⁹ (13 études de cohorte pour un total de 539 577 participants et 34 105 cas) apporte des chiffres différents de Park *et al.* En effet, une réduction globale de 10% du risque de cancer de la prostate toutes formes confondues apparaît à partir de 6 tasses par jour. Les RR sont ordonnés selon la sévérité de la maladie, et nous remarquons un effet bénéfique à chaque stade:

- RR=0.89 avec IC95 % [0.83-0.96] pour la forme non avancée ;
- RR=0.82 avec IC95 % [0.61-1.10] pour la forme avancée ;
- RR=0.76 avec IC95 % [0.55-1.06] pour la forme fatale.

³⁷⁶ Park C-H, Myung S-K, Kim T-Y, *et al.* British Journal of Urology International. 2010.

³⁷⁷ Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Annals of Oncology. 2014.

³⁷⁸ Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, *et al.* Journal of the National Cancer Institute. 2011.

³⁷⁹ Liu H, Hu G-H, Wang X-C, *et al.* Nutrition and Cancer. 2015.

La variation de plusieurs facteurs est susceptible d'expliquer les divergences constatées :

- consommation de café plus ou moins importante selon les pays ;
- méthode de préparation du café ;
- espèce de café (*arabica* ou *robusta*) ;
- unités de consommation (exprimées en tasse/volume/caféine/boissons caféinées par jour/semaine/mois) ;
- patrimoine génétique ;
- environnement ;
- nombre d'études incluses dans l'analyse ;
- nombre de participants et de cas de cancers de la prostate ;
- hygiène de vie.

Certains auteurs ne trouvent aucun lien entre l'apport de café et une baisse du risque du cancer de la prostate.

A l'inverse, des études indiquent un bienfait du café selon le stade du développement du cancer. Les résultats les plus probants concernent la maladie dans sa forme létale. D'autres chercheurs démontrent un bénéfice pour toutes les formes confondues.

B. Mécanisme d'action

Plusieurs propriétés du café sont mises en jeu dans son action au niveau de la prostate : l'amélioration du métabolisme du glucose, les effets anti-oxydants, et l'influence exercée sur les hormones sexuelles (*cf.* tableau n° 9). Nous avons vu précédemment³⁸⁰ que le café engendre une hausse de l'adiponectine qui elle aussi va agir positivement.

a) Action anti-inflammatoire

L'inflammation joue un rôle dans la carcinogenèse et la progression tumorale du cancer de la prostate. L'apport de café est bénéfique dans la mesure où il diminue certains marqueurs de l'inflammation.

³⁸⁰ *Vide supra.* Diabète de type II-mécanisme d'action-adiponectine, p. 86.

b) Action hormonale

Les hormones sexuelles interviennent dans la carcinogénèse : la testostérone est nécessaire au développement tumoral, mais elle pourrait aussi paradoxalement limiter sa progression.

A ce sujet, les résultats des études concernant l'implication des hormones sexuelles - testostérone, androgènes, oestrogènes...- sont discordants : alors que certaines ne font état d'aucun lien entre leurs niveaux de concentration et le cancer de la prostate^{381,382,383} d'autres indiquent qu'un niveau élevé de testostérone entraîne une augmentation du risque^{384,385}.

A l'inverse, c'est une faible concentration de SHBG³⁸⁶ qui contribue à la progression tumorale alors que son élévation diminue la probabilité de contracter un cancer de la prostate³⁸⁷. La SHBG est une glycoprotéine qui a la propriété de se lier aux hormones sexuelles (e.g. testostérone, oestradiol) et d'assurer leur transport. Elle est impliquée dans la régulation de leur activité dans la mesure où seules les hormones sous forme libres sont actives.

L'activité de la caféine est contradictoire : elle provoque la hausse de la testostérone et de la SHBG qui ont des effets opposés quant au développement de la maladie. Il est néanmoins possible qu'une action positive en découle. L'adiponectine vient renforcer celle-ci en augmentant elle aussi la SHBG³⁸⁸.

c) Action glucidique

Plusieurs molécules du métabolisme glucidique aident à l'apparition du cancer de la prostate : l'insuline et l'IGF-1. L'IGF-1 a en effet une action mitogène et anti-apoptotique sur les cellules cancéreuses³⁸⁹. Concernant l'insuline, il semblerait qu'en plus de la progression tumorale, elle augmente également la mortalité et les récurrences liées à cette maladie. La caféine et l'adiponectine causent une diminution de leurs concentrations et exercent de ce fait une activité bénéfique^{390,391}.

³⁸¹ Roddam AW, Allen NE, Appleby P, *et al.* Journal of the National Cancer Institute. 2008.

³⁸² Kaaks R, Lukanova A, Sommersberg B. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2000.

³⁸³ Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, *et al.* British Journal of Cancer. 1999.

³⁸⁴ Gann PH, Hennekens CH, Ma J, *et al.* Journal of the National Cancer Institute. 1996.

³⁸⁵ Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, *et al.* Journal of Clinical Oncology. 2000.

³⁸⁶ Gann PH, Hennekens CH, Ma J, *et al.* Journal of the National Cancer Institute. 1996. *Op.cit.*

³⁸⁷ Roddam AW, Allen NE, Appleby P, *et al.* Journal of the National Cancer Institute. 2008. *Op.cit.*

³⁸⁸ Svartberg J, Midtby M, Bonna KH, *et al.* European Journal of Endocrinology. 2003.

³⁸⁹ Yu H, Rohan T. Journal of the National Cancer Institute. 2000.

³⁹⁰ Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Annals of Oncology. 2014. *Op.cit.*

³⁹¹ Kaaks R, Lukanova A. Proceedings of the Nutrition Society. 2001.

d) Action anti-oxydante

Le stress oxydatif favorise le développement du cancer de la prostate. Le café vient contrer celui-ci par sa richesse en anti-oxydants. L'adiponectine quant à elle inhibe le stress oxydatif par des mécanismes qui ne sont pas entièrement élucidés, comme l'activation des récepteurs nucléaires PPAR- α et l'inhibition de l'expression du TNF- α (marqueur de l'inflammation)^{392,393}.

Action de la caféine sur les facteurs impliqués	Impact sur le risque de cancer de la prostate	Conséquences sur le cancer de la prostate
Augmentation testostérone	Augmentation	Action Néfaste
Augmentation SHBG	Diminution	Action Bénéfique
Diminution IGF-1	Diminution	Action Bénéfique
Diminution insuline	Diminution	Action Bénéfique

Tableau n° 9 : Synthèse des effets de la caféine sur le risque de cancer de la prostate

4) Café et cancer du sein

A. Action du café sur le cancer du sein

Les effets du café sur le cancer du sein sont bien documentés grâce aux nombreux travaux qui ont été réalisés. Une méta-analyse de 2013 reprend les données de 20 études cas-témoins et de 17 études de cohorte et classe les informations selon l'élément considéré : 28 études ont fourni des résultats concernant le café, 6 ont analysé séparément l'activité du café et de la caféine, et seulement 3 se sont intéressées à l'action de la caféine seule³⁹⁴. Il apparaît que la probabilité d'avoir un cancer du sein diminue de l'ordre de 2 % et 1 % pour chaque portion quotidienne supplémentaire respective de deux tasses de café et de 200 mg de caféine. Une association manifeste est démontrée entre la prise de café et le risque de cancer du sein chez les porteuses de la mutation BRCA 1-gène impliqué dans le cancer du sein- avec un RR de 0.69 (IC95%[0.53-0.89], p=0.005). Les gènes BRCA 1 et BRCA 2 participent à la réparation des

³⁹² Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Atherosclerosis. 2006.

³⁹³ Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, *et al.* Metabolism. 2005.

³⁹⁴ Jiang W, Wu Y, Jiang X. Gynecologic Oncology. 2013.

lésions de l'ADN. Leur mutation provoque un dysfonctionnement de cette fonction ce qui entraîne une prédisposition génétique à développer un cancer du sein ou de l'ovaire. Cependant, les femmes porteuses de cette mutation ne présenteront pas nécessairement un cancer du sein. La recherche de cette anomalie permet d'adapter au mieux le traitement anticancéreux³⁹⁵.

Il faut examiner ces chiffres avec prudence : seules 3 études parmi les 37 ont effectué des recherches chez les porteuses de cette mutation. L'une d'elle³⁹⁶ met en avant une baisse significative à partir de 6 tasses de café par jour chez les porteuses du gène BRCA1 et/ou BRCA2 (cf. figure n° 39). Ainsi, pour une ingestion de 0, 1-3, 4-5 et ≥ 6 tasses de café, les OR respectifs sont de 1.00, 0.90 (IC95% [0.72-1.12]), 0.75 (IC95% [0.47-1.19]) et 0.31 (IC95% [0.13-0.71] et $p=0.02$). Ces résultats ne concernent pas le café décaféiné pour lequel aucun lien bénéfique n'a été établi. Les données ont été recueillies avant l'âge de diagnostic du cancer du sein afin d'éviter un possible changement alimentaire pouvant en découler. Le café est la seule source de caféine relevée dans l'étude.

Type of coffee	Coffee consumption				p-trend
	0 cup/day	1-3 cups/day	4-5 cups/day	≥ 6 cups/day	
Caffeinated					
Cases/controls	298/283	486/485	51/54	10/23	
Univariate OR	1.00	0.95 (0.78-1.17)	0.88 (0.57-1.35)	0.42 (0.20-0.89)	0.10
Multivariate OR (95% CI)	1.00	0.90 (0.72-1.12)	0.75 (0.47-1.19)	0.31 (0.13-0.71)	0.02
Decaffeinated					
Cases/controls	738/733	102/108	5/4	0/0	
Univariate OR	1.00	0.93 (0.68-1.27)	1.24 (0.33-4.62)	NA	
Multivariate OR (95% CI)	1.00	0.99 (0.72-1.36)	1.14 (0.30-4.31)	NA	1.00

Figure n° 39: Résultats de l'étude de Nkondjock *et al.*³⁹⁷

Les tumeurs du cancer du sein ne sont pas toutes hormonosensibles. C'est pourquoi une hormonothérapie n'est proposée qu'après recherche du statut de certains récepteurs. Les femmes dont les cellules tumorales possèdent des récepteurs hormonaux (aux oestrogènes ou à la progestérone) seront réceptives à une hormonothérapie. Le statut ménopausique sera également pris en compte. Un traitement différent est administré chez les femmes qui présentent une amplification des récepteurs HER2 avec absence de récepteurs hormonaux³⁹⁸.

³⁹⁵ Institut national du cancer. Prédispositions génétiques, [en ligne], <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>, consulté le 18 février 2016.

³⁹⁶ Nkondjock A, Ghadirian P, Kotsopoulos J, *et al.* International Journal of Cancer. 2006.

³⁹⁷ Nkondjock A, Ghadirian P, Kotsopoulos J, *et al.* International Journal of Cancer. 2006. *Op.cit.*

³⁹⁸ Institut national du cancer. Traitement, [en ligne], <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements>, consulté le 24 avril 2016.

Des données différentes sont rapportées selon le statut hormonal des femmes : l'effet protecteur du café serait plus important chez les femmes en préménopause qu'en postménopause.

Une étude cas-témoins³⁹⁹ (1932 cas et 1895 témoins) expose une réduction de près de 40 % du risque de cancer du sein chez les femmes en préménopause pour un apport régulier supérieur ou égal à 4 tasses de café par jour (OR=0.62 avec IC95% [0.39-0.98], p=0.03).

Cet effet n'a pas été décrit chez les femmes ménopausées ou lors de la consommation de café décaféiné ou de thé noir. Le biais principal tient au fait que seulement 50 % des femmes ont renvoyé le questionnaire proposé pour évaluer différents critères dont la prise de café...

Concernant les cancers du sein qui ne possèdent pas de récepteurs aux oestrogènes, des résultats similaires ont été notés⁴⁰⁰. Une activité est constatée pour des consommations relativement élevées: en comparaison d'une ingestion inférieure ou égale à une tasse quotidienne, les femmes voient leur risque de contracter un cancer du sein chuter de 57 % (OR=0.43 avec IC95% [0.25-0.72], p=0.0003) à partir de 5 tasses de café par jour.

Il est intéressant d'observer que depuis quelques années déjà, une diminution de l'incidence des tumeurs mammaires bénignes avait été remarquée suite à l'administration de caféine chez le rat⁴⁰¹.

Concernant le cancer du sein, un effet bénéfique du café est constaté :

- *chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1 et/ou BRCA2 ;*
- *chez les femmes en préménopause ;*
- *dans les formes de cancers du sein ne possédant pas de récepteurs aux oestrogènes.*

B. Mécanisme d'action

L'observation de la population asiatique nous révèle plusieurs choses^{402,403}: il s'agit d'une région où l'incidence du cancer est relativement faible et où la mortalité suite à cette maladie

³⁹⁹ Baker JA, Beehler GP, Sawant AC, *et al.* The Journal of Nutrition. 2006.

⁴⁰⁰ Li J, Seibold P, Chang-Claude J, *et al.* Breast Cancer Research. 2011.

⁴⁰¹ Wolfrom DM, Rao AR, Welsch CW. Breast Cancer Research and Treatment. 1991.

⁴⁰² Aubé M. Etude des effets endocriniens produits par les organochlorés en lien avec la carcinogenèse mammaire. 2008.

peut être jusqu'à quatre fois inférieure à celle du monde occidental. Autre point intéressant : lorsqu'une Asiatique migre vers un pays occidental, son risque de cancer du sein deviendra, dès la seconde génération, le même que celui du pays qui l'accueille, suggérant par là l'influence de l'environnement. Cette différence relevée chez les Asiatiques serait majoritairement liée à leur régime alimentaire riche en soja, source importante de phyto-oestrogènes. De la même façon, le café apporte des phyto-oestrogènes (lignanes) et des molécules aux propriétés oestrogéniques (trigonelline), qui pourraient avoir un effet bénéfique sur le cancer du sein. Il s'agit d'un sujet controversé puisque les phyto-oestrogènes sont souvent présentés comme ayant une action duale sur le cancer du sein : à la fois protectrice lorsque les tumeurs ne sont pas encore présentes mais stimulant leur croissance une fois qu'elles ont commencé à s'étendre. Les phyto-oestrogènes sont des molécules organiques non stéroïdiennes issues de plantes et qui peuvent être catégorisées de la façon suivante⁴⁰⁴ :

- les isoflavones, qui sont présents dans les légumineuses (soja, lentilles, pois). La génistéine et la daidzéine sont les deux composés les plus couramment rencontrés ;
- les lignanes se retrouvent dans certaines céréales telles que les graines de lin, son, seigle. Les principaux composés sont l'entérolactone et l'entérodiol ;
- les coumestanes tels que le coumestrol sont présents dans l'alimentation animale, notamment dans les luzernes.

Les phyto-oestrogènes présentent des analogies structurales avec les oestrogènes –hormones sexuelles féminines- et sont de ce fait susceptibles d'interagir avec les récepteurs de ces derniers (cf. figure n° 40). Ils peuvent alors exercer une activité estrogénique ou anti-oestrogénique selon leur classe. Il est possible que cette dualité d'action soit en cause dans les résultats contradictoires issus de différentes études menées sur le cancer du sein.

⁴⁰³ Afssaps, afssa. Sécurité et bénéfices des phyto-oestrogènes apportés par l'alimentation recommandations. *Op.cit.*

⁴⁰⁴ Afssaps, afssa. Sécurité et bénéfices des phyto-oestrogènes apportés par l'alimentation recommandations. *Op.cit.*



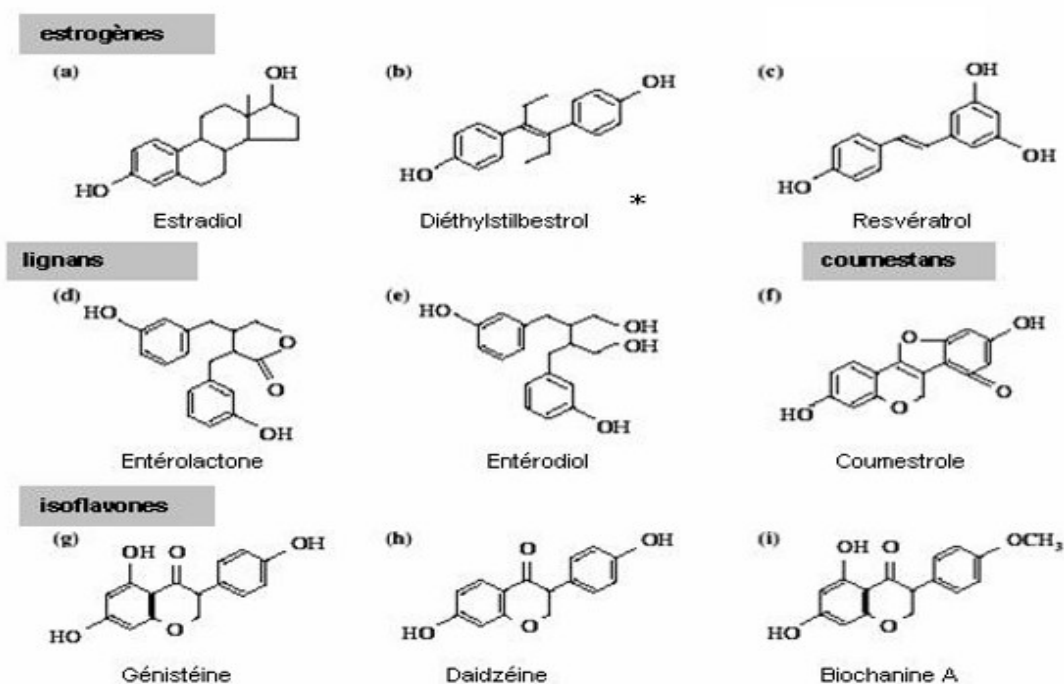


Figure n° 40 : Structures chimiques des oestrogènes et des 3 catégories de phyto-oestrogènes⁴⁰⁵

La majorité des données concernant les effets des phyto-oestrogènes proviennent d'études sur les rongeurs. Des similarités au niveau de la glande mammaires existent avec les humains comme la différenciation du tissu mammaire qui a lieu avant la puberté. Les informations principales issues de ces expériences sur les animaux sont les suivantes⁴⁰⁶ :

- les phyto-oestrogènes qui sont administrés avant la puberté, au moment où la glande mammaire est en développement, favorisent sa maturation et auraient une action protectrice. Une diminution de l'expression des protéines impliquées dans la progression tumorale est également relevée⁴⁰⁷;
- chez des souris transgéniques qui ont la particularité de présenter des tumeurs à l'âge adulte, les isoflavones de soja permettent de retarder l'initiation de l'accroissement tumoral, mais n'empêchent pas sa croissance qui est restée la même que dans le groupe témoin. Cependant, des tailles plus petites de tumeurs sont notées à l'issue de

⁴⁰⁵ Aubé M. Etude des effets endocriniens produits par les organochlorés en lien avec la carcinogenèse mammaire. 2008. *Op.cit.*

⁴⁰⁶ Limer JL, Speirs V. Breast Cancer Research. 2004.

⁴⁰⁷ Lamartiniere CA. The American Journal of Clinical Nutrition. 2000.

l'expérimentation ainsi qu'une légère baisse de la fréquence et de la taille des métastases pulmonaires⁴⁰⁸ ;

- bien qu'une incidence plus faible soit observée chez les consommateurs de soja, les chercheurs peinent à établir une association entre phyto-oestrogènes et baisse du risque du cancer du sein. Il semblerait que le moment d'administration –avant la puberté- joue un rôle dans les bienfaits constatés. Une piste prometteuse réside dans la capacité qu'ils ont d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses qui ne possèdent pas de récepteurs aux oestrogènes (ER négative). Ils seraient alors utiles pour traiter les cancers qui ne répondent pas au tamoxifène (thérapie hormonale traditionnelle) en raison de leur absence de récepteurs (ER négative). Ces données sont à considérer avec prudence : le rôle des phyto-oestrogènes dans le cancer du sein n'est pas bien établi et il existe encore beaucoup de contradictions à ce sujet. C'est la raison pour laquelle les recommandations actuelles contre-indiquent les produits qui en contiennent chez les femmes ayant un cancer du sein ou des antécédents ;
- le café contient de nombreux anti-oxydants dont les lignanes, précurseurs d'enterolactones dont la concentration élevée est signe d'un risque plus faible de cancer du sein⁴⁰⁹ ;
- le café engendre une augmentation du ratio 2-hydroxyestrone/ 16-alpha-hydroxyestrone qui est un biomarqueur prédictif du cancer du sein : plus le ratio est élevé plus le risque de développer un cancer du sein est faible⁴¹⁰.

5) Café et cancer de la peau

A. Action du café sur le cancer de la peau

Concernant le cancer de la peau, c'est la caféine qui, de tous les composants du café est principalement responsable de l'effet protecteur constaté. L'un des mécanismes mis en jeu est l'induction de l'apoptose des keratinocytes endommagés par les UV.

⁴⁰⁸ Jin Z, MacDonald RS. The Journal of Nutrition. 2002.

⁴⁰⁹ Olsen A, Knudsen KEB, Thomsen BL, *et al.* Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2004.

⁴¹⁰ Jernstrom H. Carcinogenesis. 2003.

a) Etudes chez l'animal

Plusieurs études animales réalisées sur des souris démontrent une action bénéfique de la caféine sur les cancers de la peau. Parmi les nombreux composants du café, l'intérêt des chercheurs s'est rapidement porté sur la caféine. Une étude montre en effet que l'administration de thés noirs et verts inhibe la carcinogénèse liée à l'exposition aux UVB, ce qui n'est pas le cas suite à la prise de thés décaféinés⁴¹¹. Une observation supplémentaire est venue confirmer cette hypothèse : suite à l'ajout de caféine aux thés décaféinés, l'inhibition est de nouveau obtenue et elle devient encore plus forte avec de la caféine pure.

Il est intéressant de noter que cette action positive par voie orale se retrouve chez les souris suite à l'application locale de caféine sur une peau préalablement exposée aux UVB⁴¹². Il a également été remarqué que la caféine associée au benzoate de sodium, en application locale, est plus efficace que la caféine seule. En outre, mettre de la caféine sur une peau avant son exposition aux UVB engendre une protection solaire significative.

b) Etudes chez l'homme

Diverses expérimentations humaines ont évalué l'influence du café sur les différents cancers de la peau : le carcinome basocellulaire, le carcinome spinocellulaire et le mélanome. 72921 infirmières et 39976 hommes travaillant dans le domaine de la santé ont fait partie d'une étude prospective⁴¹³. Les auteurs se sont attachés à examiner l'impact de la caféine seule, à l'inverse des recherches antérieures qui s'intéressaient au café dans la globalité de ses composants. Il apparaît clairement que le risque de carcinome basocellulaire diminue avec la consommation de caféine, aussi bien pour les hommes que pour les femmes. Ainsi, pour une ingestion de plus de 3 tasses quotidiennes (en comparaison d'un apport inférieur à une tasse par mois), les RR sont de 0.79 pour les femmes (IC95% [0.74-0.85], $p < 0.0001$) et de 0.90 pour les hommes (IC95% [0.80-1.01], $p = 0.003$). Concernant le mélanome et le carcinome spinocellulaire, un tel lien n'a pas été mis en évidence, de même que pour la prise de café décaféiné. Les points forts de cette étude résident dans la taille importante de l'échantillon, un suivi effectué sur plusieurs années (24 ans chez les femmes et 22 ans chez les hommes) et un

⁴¹¹ Huang MT, Xie JG, Wang ZY, *et al.* Cancer Research. 1997.

⁴¹² Lu Y-P, Lou Y-R, Xie J-G, *et al.* Carcinogenesis. 2007.

⁴¹³ Song F, Qureshi AA, Han J. Cancer Research. 2012.

nombre important de cancers de la peau révélés durant la période de suivi (22786 cas de carcinome basocellulaire, 1953 de carcinome spinocellulaire et 741 de mélanomes).

Le biais majeur est l'absence de confirmation diagnostique des carcinomes basocellulaires : le nombre de cas déclaré repose en effet sur l'auto-déclaration des personnes mais les auteurs de l'étude précisent en revanche que les connaissances médicales sont supposées élevées en raison des professions médicales des participants, et que la probabilité d'erreur est donc faible. Nous pouvons cependant nous interroger : les métiers représentés sont des infirmières, des pharmaciens, des dentistes, des vétérinaires, auxquels il semble difficile de demander avec certitude un diagnostic cancéreux. Il est surprenant de constater qu'une étude d'une si grande envergure se soit affranchie d'un diagnostic médical. Néanmoins, la bibliographie nous renvoie à des analyses parallèles qui ont été faites afin de valider ces questionnaires d'auto-diagnostic et de vérifier la pertinence et la véracité des informations données dans ces derniers⁴¹⁴.

Une étude transversale sur 93676 femmes Caucasiennes relate une réduction de 30 % de la prévalence de cancer de la peau -non mélanocytaire- à partir de 6 tasses de café par jour en comparaison des non-consommateurs⁴¹⁵. L'apport quotidien de café caféiné est associé avec une diminution de la prévalence liée à la dose, de l'ordre de 5 % pour chaque tasse. Des résultats semblables sont obtenus avec le thé : le risque de carcinome spinocellulaire est moins élevé chez les buveurs de thé modérés (minimum deux tasses par jour) avec un OR de 0.65 (IC95% [0.44-0.96], p=0,013). Une association significative plus faible existe avec le carcinome basocellulaire (OR=0.79 ; IC95% [0.63-0.98]) mais sans influence du nombre de tasses ou de l'ancienneté de la consommation. Ces analyses ne permettent pas de savoir quel composant précis est impliqué, ni de connaître le rôle exact de la caféine: le thé est très riche en polyphénols qui possèdent de nombreuses propriétés bénéfiques, notamment anti-oxydantes, qui pourraient également entrer en ligne de compte⁴¹⁶.

Contrairement aux données précédemment citées^{417,418}, une étude prospective de 1994 comportant 21735 hommes et 21238 femmes⁴¹⁹, révèle une association significative entre la prise de café et la baisse du risque de mélanome chez les femmes (RR=0.30, IC95% [0.1-0.9]). Une autre étude publiée en 2015 vient conforter cette analyse⁴²⁰. La cohorte suivie est

⁴¹⁴ Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, *et al.* American Journal of Epidemiology. 1986.

⁴¹⁵ Abel EL, Hendrix SO, McNeeley SG, *et al.* European Journal of Cancer Prevention. 2007.

⁴¹⁶ Rees JR, Stukel TA, Perry AE, *et al.* Journal of the American Academy of Dermatology. 2007.

⁴¹⁷ Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, *et al.* American Journal of Epidemiology. 1986. *Op.cit.*

⁴¹⁸ Abel EL, Hendrix SO, McNeeley SG, *et al.* European Journal of Cancer Prevention. 2007. *Op.cit.*

⁴¹⁹ Stensvold MI, Jacobsen BK. Cancer Causes & Control. 1994.

⁴²⁰ Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, *et al.* Journal of the National Cancer Institute. 2015.

composée de 447357 personnes parmi lesquelles 2904 cas de mélanomes identifiés. En comparaison d'une absence de consommation, l'ingestion d'un minimum de 4 tasses de café par jour entraîne une baisse du risque de mélanome de l'ordre de 20 % (HR=0.80, IC95% [0.68-0.93], p=0.01). Les hypothèses principales avancées par les auteurs pour expliquer cette différence par rapport aux recherches précédentes sont principalement un échantillon plus grand et un nombre de cas de mélanomes plus élevé. Ils n'excluent pas la possible existence de facteurs confondants non identifiés ainsi que des biais possibles dans l'auto-déclaration des quantités de café utilisées.

L'impact du café sur le cancer de la peau varie selon la forme considérée :

- baisse du risque de carcinome baso-cellulaire
- baisse du risque de cancers non mélanocytaires

Concernant le mélanome, les résultats sont divergents : certaines études démontrent une baisse du risque de mélanome et d'autres ne font état d'aucun effet bénéfique.

B. Mécanisme d'action

La caféine agirait par :

- inhibition de la formation des tumeurs malignes ;
- diminution de la taille des tumeurs⁴²¹ ;
- inhibition de la formation des altérations de l'ADN, et notamment de la formation des dimères de thymine, induites par les UV ;
- induction de l'apoptose des cellules précancéreuses endommagées par les UVB.

L'activité kinase ATR permet aux cellules lésées de réparer leur ADN par un arrêt temporaire du cycle cellulaire (*cf.* figure n° 41). C'est à ce niveau que la caféine vient agir: en inhibant l'activité ATR, elle bloque la reprise normale du cycle cellulaire et entraîne une condensation prématurée de la chromatine menant à l'apoptose des cellules. L'utilisation d'inhibiteurs d'ATR a permis à ces chercheurs de mettre en évidence que les cellules mutées en p53 –telles que le sont la majorité des cellules tumorales induites par les UVB- sont plus sensibles à leur

⁴²¹ Lou Y-R, Lu Y-P, Xie J-G, *et al.* Nutrition and Cancer. 1999.

action^{422,423}. Cette explication permet de comprendre la raison pour laquelle la caféine n'agit que sur les cellules tumorales en épargnant les cellules saines.

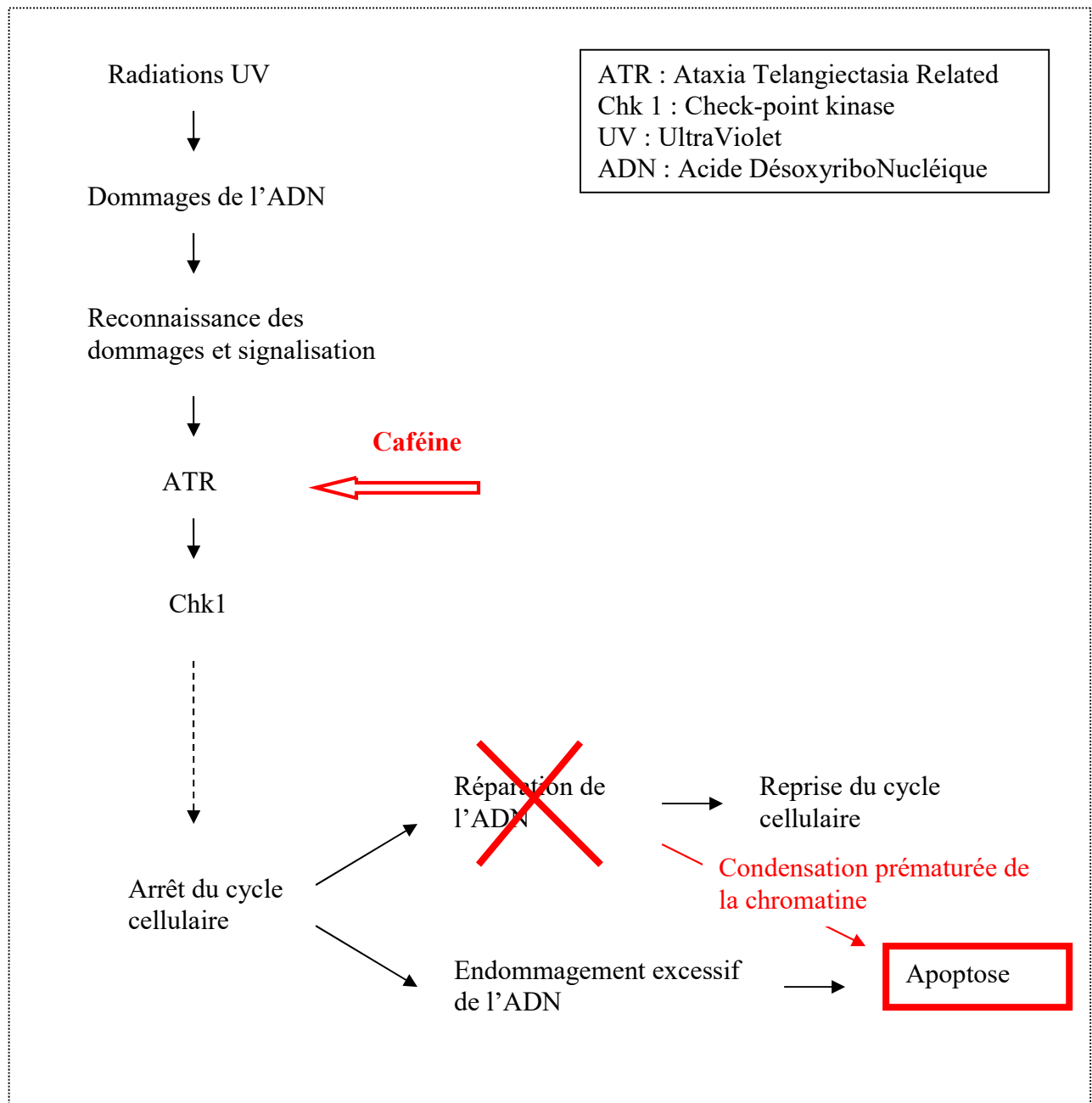


Figure n° 41 : Schéma simplifié du processus cellulaire de réparation de l'ADN

⁴²² Lu Y-P, Lou Y-R, Xie J-G, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002.

⁴²³ Koo S-W, Hirakawa S, Fujii S, *et al.* British Journal of Dermatology. 2007.

Partie n° 3 : Le pharmacien d'officine et le café

Le café fait parti du quotidien du pharmacien d'officine. Au-delà des spécialités médicamenteuses contenant de la caféine⁴²⁴, il délivre en effet tous les jours des ordonnances de médicaments susceptibles d'interagir avec le café ; sans oublier les compléments alimentaires et la phytothérapie. C'est ainsi quotidiennement que des patients viennent chercher des conseils, et concernant le café, chaque catégorie de la population est concernée : de la femme enceinte qui se demande si elle pourra continuer à boire du café au cours de la grossesse et de l'allaitement, aux adolescents consommant des boissons dites énergisantes, en passant par les étudiants soucieux de rester éveillés le soir pour réviser leurs examens. Les adultes et les personnes âgées pourront venir parler de leurs troubles du sommeil, de leurs migraines ou d'une fatigue passagère.

I. Café et douleur

1) Caféine et antalgiques

A l'heure actuelle, la caféine est présente dans la formulation de médicaments⁴²⁵ disponibles sur le marché. Elle est le plus souvent utilisée en association avec des antalgiques. Dans les années 1960 et 1970, les recherches effectuées sur ce sujet ne démontraient pas de bénéfice supplémentaire lié à l'ajout de caféine. Ce n'est qu'en 1984 que la parution d'un recueil de 30 études démontra le potentiel antalgique de la caféine. Le bilan indiquait alors que la présence de caféine permettait de baisser jusqu'à 40% les doses de paracétamol et d'aspirine pour obtenir une même action. Pour ce faire, un minimum de 65 mg de caféine était requis⁴²⁶.

Les études réalisées vis-à-vis de l'impact de la caféine sur la douleur sont nombreuses. Elles offrent un panel de combinaisons d'antalgiques et de doses testées. La majorité de ces analyses compare l'usage d'un ou plusieurs antalgiques associés à de la caféine, avec ces antalgiques seuls, un placebo, voire de la caféine seule. Les molécules les plus couramment examinées sont le paracétamol, l'ibuprofène et l'aspirine, mais il est intéressant de noter que les morphiniques font également partie des expérimentations, apportant ainsi des informations quant au soulagement de douleurs d'intensités plus élevées. A cette multiplicité de

⁴²⁴ *Vide infra*. Annexe 1, p.211.

⁴²⁵ *Vide infra*. Médicaments à base de caféine, p. 163.

⁴²⁶ Laska EM, Sunshine A, Mueller F, *et al.* The Journal of American Association. 1984.

combinaisons possibles s'ajoute le type de douleur considéré : douleurs post-opératoires, douleurs post-partum et douleurs dentaires. Beaucoup de données sont disponibles quant aux effets sur la douleur associée aux maux de tête, expliquant que des AMM aient été octroyées dans cette indication à des médicaments contenant de la caféine. Les auteurs distinguent différentes sortes de maux de tête dans leurs essais : les migraines, les céphalées de tension, les céphalées consécutives à une ponction durale et les céphalées hypniques.

La caféine potentialise l'action des antalgiques auxquels elle est associée. Derry *et al.* se sont penchés sur cette hypothèse en analysant un ensemble de 20 études randomisées pour un total de 7238 participants dont 4262 sont retenus pour expérimenter les antalgiques⁴²⁷. Des antalgiques seuls –paracétamol, ibuprofène, aspirine- ou associés avec de la caféine (100 à 130 mg) sont testés. Le critère d'évaluation est la diminution d'au moins 50% de la douleur dans les 4 à 6 heures suivant la prise d'un médicament. La combinaison caféine-antalgique a provoqué une atténuation plus importante de la douleur chez 5 à 10% des participants. Les douleurs évaluées étaient celles du post-partum, post-opératoires, dentaires ou liées aux céphalées. L'action de la caféine était indépendante du type de la douleur ou de l'antalgique utilisé. Les chercheurs concluent à un effet bénéfique sur la douleur lors d'une supplémentation ≥ 100 mg de caféine à un antalgique.

Concernant l'interaction de la caféine avec les morphiniques, un effet biphasique est décrit. Il semblerait qu'à faible dose (environ 25 mg/kg), la caféine inhibe l'activité antalgique⁴²⁸, alors qu'elle la potentialise à haute dose (75-100 mg/kg)⁴²⁹.

2) Effet inhibiteur paradoxal de la caféine

L'inhibition de l'activité antalgique observée avec les morphiniques n'est pas spécifique à cette classe médicamenteuse. Elle a ainsi été constatée -uniquement chez l'animal- pour d'autres molécules agissant sur les douleurs neuropathiques ou employées à cet égard. Parmi elles, l'amitriptyline⁴³⁰, la carbamazépine⁴³¹, et la venlafaxine (hors AMM) qui sont autant

⁴²⁷ Derry CJ, Derry S, Moore RA. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014.

⁴²⁸ Ahljianian MK, Takemori AE. European Journal of Pharmacology. 1985.

⁴²⁹ Misra AL, Pontani RB, Vadlamani NL. British Journal of Pharmacology. 1985.

⁴³⁰ Esser MJ, Sawynok J. European Journal of Pharmacology. 2000.

⁴³¹ Tomić MA, Vučković SM, Stepanović-Petrović RM, *et al.* Pain. 2004.

d'exemples dont l'action antalgique se trouve inhibée par la caféine (à des doses inférieures à celles nécessaires pour l'analgésie)⁴³².

3) Effet antalgique intrinsèque de la caféine

L'hypothèse selon laquelle la caféine possède un effet antalgique intrinsèque a été posée mais un grand nombre d'avis divergent sur ce sujet :

- Des expérimentations chez le rat et la souris indiquent que la caféine serait inactive pour des doses <50 mg/kg⁴³³. A l'inverse, d'autres travaux mettent en évidence une activité même à de faibles doses, de l'ordre de 1 à 5 mg/kg⁴³⁴.
- Entre 35 et 100 mg/kg, des propriétés antinociceptives intrinsèques sont notées⁴³⁵, alors que certains auteurs ne les retrouvent pas dans leurs essais⁴³⁶.

4) Douleurs du post-partum

Les douleurs du post-partum comportent notamment les douleurs de l'épisiotomie et des crampes utérines après la naissance de l'enfant. Cette propriété de la caféine de diminuer les douleurs post-partum est étayée par Sawynok *et al.* qui offrent à ce propos un récapitulatif d'études datant de plusieurs dizaines d'années⁴³⁷. Des doses de l'ordre de 65 à 100 mg de caféine combinées avec du paracétamol ou de l'ibuprofène, atténuent la douleur de façon plus importante que l'utilisation d'AINS seuls.

5) Caféine et maux de tête

A. Céphalées de tension et migraines

Le tableau n° 10 récapitule les données de quelques études qui attestent d'une action supérieure des combinaisons antalgiques et caféine dans le soulagement de la douleur.

⁴³² Sawynok J. Pain. 2011.

⁴³³ Esser MJ, Sawynok J. European Journal of Pharmacology. 2000. *Op.cit.*

⁴³⁴ Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 1997.

⁴³⁵ Sawynok J, Reid AR, Doak GJ. Pain. 1995.

⁴³⁶ Misra AL, Pontani RB, Vadlamani NL. British Journal of Pharmacology. 1985. *Op.cit.*

⁴³⁷ Sawynok J, Yaksh TL. Pharmacological Reviews. 1993.

Type de maux de tête	Population	Association de molécules testées	Résultats
Céphalées de tension	6 études ⁴³⁸ :	Groupe de 4 études :	-Dans les 6 études, l'association contenant de la caféine apporte un soulagement significativement supérieur aux 1000 mg de paracétamol ($p<0.01$) et au placebo ;
	4 études pour un total de 1900 personnes	500 mg de paracétamol + 500 mg d'aspirine + 130 mg de caféine	-Résultats indépendants de la consommation de caféine dans les 4 heures précédant la médication ;
	2 études pour un total de 911 personnes	1000 mg de paracétamol + 130 mg de caféine	-Inconfort intestinal, nervosité et vertiges sont notés avec les spécialités à base de caféine.
Céphalées de tension	301 personnes ⁴³⁹	Comparaisons réalisées avec 1000 mg de paracétamol et un placebo.	
		Comparaison de ces différentes molécules :	-Amélioration de la douleur ressentie pour :
		-400 mg d'ibuprofène ; -400 mg d'ibuprofène + 200 mg de caféine ; -200 mg de caféine ; -placebo.	80% : ibuprofène-caféine ; 67% : ibuprofène ; 61% : caféine ; 56% : placebo. -L'association ibuprofène-caféine procure plus de soulagement que l'ibuprofène ou la caféine seule, et la caféine seule est plus efficace que le placebo ; -Nervosité, vertiges et nausées sont plus courants suite à la prise d' ibuprofène-caféine.

⁴³⁸ Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, *et al.* Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1994.

⁴³⁹ Diamond S. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2000.

Migraines et céphalées de tension	1983 personnes ⁴⁴⁰	Les comparaisons sont effectuées suite à la prise de 2 comprimés de chaque formule suivante: -250 mg d'aspirine + 200 mg de paracétamol + 50 mg de caféine ; -250 mg d'aspirine + 200 mg paracétamol ; -500 mg d'aspirine ; -500 mg de paracétamol ; -50 mg de caféine ; -placebo.	-La triple association montre une atténuation de la douleur supérieure à chacune des autres formules ; -Le nombre de personnes ayant testé la triple association (553) est plus de 3 fois supérieur à celui du groupe de la caféine (143) et du placebo (146) ; Les auteurs justifient ce choix par des raisons éthiques.
-----------------------------------	-------------------------------	--	--

Tableau n° 10 : Exemples d'études montrant l'activité bénéfique de la caféine lorsqu'elle est associée à des antalgiques

⁴⁴⁰ Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L, *et al.* Cephalalgia. 2005.

B. Céphalées post-opératoires

L'arrêt brutal de l'usage de caféine peut survenir dans le contexte d'une opération chirurgicale. Fennelly *et al.* se sont intéressés à ce type de situation et ont émis l'hypothèse que l'arrêt brutal d'une prise quotidienne de caféine serait en cause dans la survenue des maux de tête en post-opératoire⁴⁴¹. L'incidence des maux de tête serait donc majorée chez les consommateurs réguliers devant stopper leur consommation de caféine en raison d'une opération chirurgicale. Malgré cette obligation du jeûne pré-opératoire, des chercheurs suggèrent d'intégrer l'administration prophylactique de caféine dans les pratiques hospitalières afin d'éviter les maux de tête post-opératoire⁴⁴².

C. Céphalées hypniques

Le café est également employé dans les céphalées hypniques. Il s'agit d'une pathologie rare qui se caractérise par la survenue de céphalées au cours de la nuit. Le café soulage bien ces douleurs ; il est plus efficace et présente moins de contre-indications que la majorité des alternatives médicamenteuses⁴⁴³.

Le café est parfois utilisé en prophylaxie par l'ingestion d'une tasse avant le coucher. Cependant, l'effet bénéfique attendu n'est pas présent chez tous les patients et certains hésitent à opter pour cette solution, craignant des troubles du sommeil secondaires à un apport tardif de caféine. Ces perturbations du sommeil sont en réalité peu rapportées chez les patients⁴⁴⁴.

D. Effet paradoxal du café et des maux de tête

Les maux de tête sont l'un des symptômes les plus fréquemment rencontrés suite à l'arrêt de la prise de caféine chez les utilisateurs réguliers. Ce phénomène apparaît aussi bien pour de hautes (>600 mg/jour) que de faibles (100 mg/jour) quantités de caféine et touche 10 à 20%

⁴⁴¹ Fennelly M, Galletly DC, Purdie GI. *Anesthesia & Analgesia*. 1991.

⁴⁴² Weber JG, Ereth MH, Danielson DR. *Mayo Clinic Proceedings*. 1993.

⁴⁴³ Holle D, Naegel S, Krebs S, *et al.* *Cephalalgia*. 2010.

⁴⁴⁴ Holle D, Obermann M. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2012.

des consommateurs⁴⁴⁵. Un soulagement de ces douleurs est apporté par une reprise de la consommation ou par une baisse progressive des doses.

La caféine potentialise l'action des antalgiques auxquelles elle est associée.

Plusieurs spécialités médicamenteuses contenant de la caféine et des antalgiques sont commercialisées.

6) Mécanisme d'action

A. Caféine

Différents mécanismes sont susceptibles d'expliquer les propriétés analgésiques de la caféine :

- action antagoniste des récepteurs A2 à l'adénosine. L'adénosine est en effet impliquée dans la transmission d'informations nociceptives. L'activité varie selon le type de récepteur qui est stimulé : l'activation des récepteurs A1 aura une action anti-nociceptive alors que celle des récepteurs A2 sera pro-nociceptive. C'est donc par le blocage des récepteurs A2 que la caféine pourrait agir de façon bénéfique sur la douleur^{446,447};
- augmentation de l'absorption des médicaments en raison d'une diminution du pH gastrique et d'une stimulation du flux sanguin gastrique induite par la caféine. Cette baisse de pH facilite notamment l'absorption des molécules qui se trouvent sous forme non ionisée en milieu acide (*e.g.* aspirine dont le pH d'absorption maximale se trouve entre 2.5 et 4.5)^{448,449};
- inhibition des COX2 et de la synthèse des prostaglandines E2⁴⁵⁰: cet impact de la caféine sur les COX fait suite à son action antagoniste des récepteurs A2a dans la mesure où l'activation de ces récepteurs entraîne habituellement une hausse de

⁴⁴⁵ Sawynok J. Pain. 2011. *Op.cit.*

⁴⁴⁶ Nehlig A. Coffee, tea, chocolate, and the brain. 2004.

⁴⁴⁷ Sawynok J. Methylxanthines. 2011.

⁴⁴⁸ Renner B, Clarke G, Grattan T, *et al.* The Journal of Clinical Pharmacology. 2007.

⁴⁴⁹ Sawynok J, Yaksh TL. Pharmacological Reviews. 1993. *Op.cit.*

⁴⁵⁰ Fiebich BL, Lieb K, Hüll M, *et al.* Neuropharmacology. 2000.

l'expression des COX2 et une libération accrue de prostaglandines E2⁴⁵¹. Les COX sont des enzymes nécessaires à la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines ou en thromboxanes (*cf.* figure n° 42). Il existe deux isoformes de ces enzymes, les COX1 dites « constitutives » qui permettent la production de prostaglandines bénéfiques à l'organisme. L'inhibition de cette enzyme par les AINS dont elle constitue la cible, est par conséquent source d'effets secondaires. A l'inverse, les COX 2 sont « inducibles » et apparaissent lors de phénomènes inflammatoires. Les prostaglandines qui en découlent participent à ces réactions et leur inhibition est de ce fait à l'origine d'effets anti-inflammatoires (AINS et COXIB)⁴⁵² ;

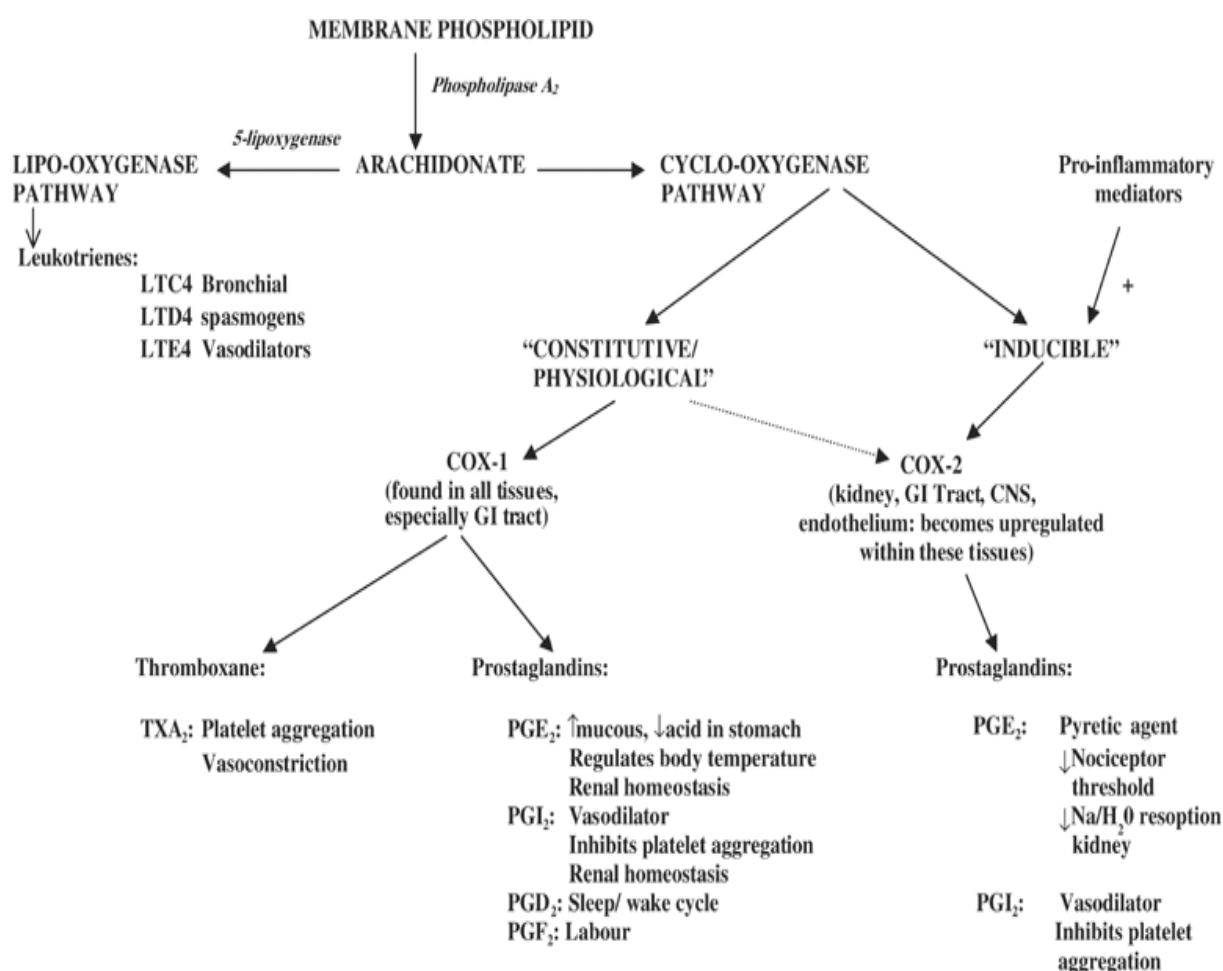


Figure n° 42: Rôle des cyclo-oxygénases dans la production de prostaglandines⁴⁵³

⁴⁵¹ Fiebich BL, Biber K, Lieb K, *et al.* Glia. 1996.

⁴⁵² Justice E, Carruthers DM. Journal of Human Hypertension. 2005.

⁴⁵³ Justice E, Carruthers DM. Journal of Human Hypertension. 2005. *Op.cit.*

- stimulation cholinergique : la caféine stimule la libération d'acétylcholine ⁴⁵⁴ , provoquant l'activation du système cholinergique qui est impliqué dans l'analgésie^{455,456,457} ;
- vasoconstriction suite au blocage des récepteurs vasculaires de l'adénosine qui produit habituellement une vasodilatation cérébrale. Cette action permet à la caféine de contrer la vasodilatation qui est mise en cause dans la douleur de la migraine⁴⁵⁸ ;
- activation des voies noradrénergiques et sérotoninergiques ⁴⁵⁹ qui bloquent la transmission des messages nociceptifs⁴⁶⁰ ;
- perturbation de l'élimination des médicaments par diminution de la clairance hépatique, induisant une baisse du métabolisme de certaines molécules (e.g. paracétamol)⁴⁶¹ ;
- une activité indirecte est également suggérée *via* l'effet positif de la caféine sur l'humeur⁴⁶², qui pourrait alors diminuer la perception de la douleur.

B. Cafestol et kahweol

Des expérimentations chez le rat attribuent au cafestol une action antalgique, de même qu'une inhibition des COX2 et de la synthèse des prostaglandines E2 seraient induites par le cafestol et le kahweol^{463,464}.

⁴⁵⁴ *Vide supra*. Café et maladie d'Alzheimer-mécanisme d'action-action de la caféine, p. 119.

⁴⁵⁵ Radhakrishnan R, Sluka KA. *Neuropharmacology*. 2003.

⁴⁵⁶ Millan MJ. *Progress in Neurobiology*. 2002.

⁴⁵⁷ Eisenach JC. *Life Sciences*. 1999.

⁴⁵⁸ Dunwiddie TV, Masino SA. *Annual Review of Neuroscience*. 2001.

⁴⁵⁹ *Vide supra*. Café et dépression-mécanisme d'action, p.93.

⁴⁶⁰ Millan MJ. *Progress in Neurobiology*. 2002. *Op.cit.*

⁴⁶¹ Sawynok J, Yaksh TL. *Pharmacological Reviews*. 1993. *Op.cit.*

⁴⁶² *Vide supra*. Café et dépression, p. 93.

⁴⁶³ Guzzo LS, Perez AC, Romero TR, *et al.* *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012.

⁴⁶⁴ Kim JY, Jung KS, Jeong HG. *FEBS Letters*. 2004.

II. Café et sport

1) Historique de la lutte antidopage^{465,466,467,468}

- 1894 : Pierre de Coubertin fonde le comité international olympique (CIO) ;
- 1928 : première interdiction de recours à des substances stimulantes par l'IAAF ;
- 1963 : la France vote une loi antidopage ;
- 1966 : premiers contrôles antidopages lors de championnats du monde (cyclisme et football) ;
- 1967 : une liste de substances interdites est établit par le CIO ;
- 1999 : création de l'agence mondiale antidopage (AMA) suite à la première conférence mondiale sur le dopage dans le sport. Elle a pour but de promouvoir la lutte contre le dopage, de mettre en place des normes uniformes et de faire le lien entre les organisations sportives et les pouvoirs publics.

Dans le domaine du sport, la définition du dopage renvoie à la prise de substances destinées à améliorer les performances sportives et faisant partie de la liste des interdictions publiée par l'AMA⁴⁶⁹. Pour qu'une substance soit aujourd'hui inscrite sur cette liste, elle doit impérativement répondre à deux des trois critères définis par l'AMA : il s'agit d'une substance ou d'une méthode améliorant les performances sportives ; cette substance comporte un risque scientifiquement démontré pour la santé du sportif, et enfin, la prise de cette substance est inacceptable éthiquement, et contraire à l'esprit du sport.

La caféine est une substance dite ergogénique, c'est à dire qu'elle améliore, ou est susceptible d'améliorer le travail musculaire et par conséquent les performances sportives. De 1984 à 2003, elle était inscrite sur la liste des interdictions publiée par l'AMA. Ainsi, une concentration urinaire supérieure à 12 µg/ml (seuil établi par le CIO) signait un résultat positif. En 2004, le statut de la caféine fait l'objet d'une réévaluation qui conduit l'AMA, notamment en raison d'une action ergogénique mineure, à la retirer de la liste des

⁴⁶⁵ Sénat. Lutte contre le dopage : avoir une longueur d'avance [en ligne], <http://www.senat.fr/rap/r12-782-1/r12-782-18.html>, consulté le 11 avril 2016.

⁴⁶⁶ Encyclopédie Larousse. CIO sigle de Comité international olympique, [en ligne], <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/CIO/136095>, consulté le 11 avril 2016.

⁴⁶⁷ Agence mondiale antidopage. À propos, [en ligne], <https://www.wada-ama.org/fr/a-propos>, consulté le 27 mars 2016.

⁴⁶⁸ Agence mondiale antidopage. Bref historique de l'antidopage, [en ligne], <https://www.wada-ama.org/fr/a-propos/bref-historique-de-lantidopage>, consulté le 18 février 2016.

⁴⁶⁹ Strupler M, Perret C. Forum Medical Suisse. 2012.

interdictions tout en continuant à ce qu'elle fasse l'objet d'un programme de surveillance. En pratique cela signifie que des dosages urinaires sont toujours régulièrement effectués, afin de détecter d'éventuels abus, mais qu'en l'état aucune sanction ne fait suite à un résultat positif.

2) Action du café sur les performances sportives

Un grand nombre d'études ont été menées pour analyser l'impact du café sur les performances sportives. Il est difficile d'apporter une conclusion générale sur les effets du café dans le domaine du sport en raison de nombreux avis divergents qui eux-mêmes varient selon le type d'épreuve -endurance ou exercice bref et intense- du sport considéré, de l'entraînement des sportifs, de la dose de caféine ingérée. Nous pouvons toutefois noter qu'une différence semble s'établir entre les sports d'endurance et ceux qui sont brefs et de courte durée. Une méta-analyse datant de 2004 sur 40 études a mis en avant que la prise de caféine permettait d'augmenter la performance de 12.3% (IC 95% [9.1-15.4]) lors d'épreuve d'endurance en comparaison de l'utilisation d'un placebo⁴⁷⁰. Un tel effet n'était pas retrouvé au cours d'un exercice physique progressif ou sur des exercices d'une durée brève.

Une autre méta-analyse réalisée un an plus tard par les mêmes auteurs sur 21 études indique que la perception de l'effort au cours de l'exercice est diminuée de 5.6% (IC 95% [-4.5% à -6.7%]) après ingestion de caféine, en comparaison du placebo⁴⁷¹. Il a aussi été noté que cette diminution était plus élevée lors de l'exercice plutôt qu'à l'issue de celui-ci : diminution de 0.01% (IC95% [-1.9% à 2%]).

Les données peuvent également être regroupées selon le type de sport étudié. Burke *et al.* effectuent dans leur analyse un résumé de différentes études en fonction des sports et des conditions d'épreuve⁴⁷². Nous remarquons alors que le clivage n'est plus aussi évident entre les sports d'endurance et de courte durée: les constats sont variés et parfois contradictoires. Ainsi, chez les cyclistes, des effets bénéfiques liés à l'apport de caféine sur des épreuves d'endurance de 1h à 2h30^{473,474,475} sont décrits par certains auteurs, alors que d'autres ne notent pas d'amélioration pour des épreuves d'endurance testées sur 100 km ou durant

⁴⁷⁰ Doherty M, Smith PM. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism. 2004.

⁴⁷¹ Doherty M, Smith PM. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports. 2005.

⁴⁷² Burke LM. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2008.

⁴⁷³ Kovacs EMR, Stegen JHCH, Brouns F. Journal of Applied Physiology. 1998.

⁴⁷⁴ Hogervorst E, Bandelow S, Schmitt J, *et al.* Medicine & Science in Sports & Exercise. 2008.

⁴⁷⁵ Cox GR, Desbrow B, Montgomery PG, *et al.* Journal of Applied Physiology. 2002.

2h^{476,477}. Concernant la course à pied, une absence d'impact est relevée pour des courses d'endurance de 18 à 21 km^{478, 479} alors que des bienfaits sont constatés pour des épreuves de plus courte durée^{480,481}.

Au vu du bilan de l'ensemble des travaux portant sur l'amélioration des performances sportives liée à la caféine, il est difficile d'établir une conclusion. En effet, les échantillons observés sont de petites tailles tandis que les doses de caféine employées ainsi que les conditions d'épreuve sont très variables d'une étude à l'autre.

3) Mécanisme d'action

C'est la caféine qui, parmi les composants du café, est responsable des effets retrouvés. Les différents mécanismes par lesquels s'exerce l'action de la caféine sur les capacités sportives ne sont pas encore totalement élucidés. Néanmoins, plusieurs hypothèses sont émises qui pourraient expliquer l'action bénéfique de la caféine⁴⁸² :

- stimulation de la libération des catécholamines entraînant une augmentation de la fréquence cardiaque. La circulation sanguine est améliorée vers le coeur et les muscles ;
- augmentation de la force de contraction musculaire par augmentation de la mobilisation intracellulaire du calcium à partir du reticulum sarcoplasmique et augmentation de la sensibilité des myofibrilles au calcium ;
- inhibition des phosphodiesterases menant à une augmentation de l'AMP cyclique dans différents tissus (incluant les muscles) ;
- action antagoniste au niveau des récepteurs à l'adénosine ;
- augmentation de la production des catécholamines produisant une augmentation de la disponibilité des acides gras libres comme substrats pour les muscles, épargnant ainsi l'utilisation du glycogène hépatique et musculaire.

⁴⁷⁶ Hunter A, St CGA, Collins MR, *et al.* Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism. 2002.

⁴⁷⁷ Jacobson TL, Febbraio MA, Arkinstall MJ, *et al.* Experimental Physiology. 2001.

⁴⁷⁸ Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Kovacs EMR. International Journal of Sports Medicine. 2005.

⁴⁷⁹ Cohen BS, Nelson AG, Prevost MC, *et al.* European Journal of Applied Physiology. 1996.

⁴⁸⁰ Bridge CA, Jones MA. Journal of Sports Sciences. 2006.

⁴⁸¹ Wiles JD, Bird SR, Hopkins J, *et al.* British Journal of Sports Medicine. 1992.

⁴⁸² Nehlig A, Debry G. International Journal of Sports Medicine. 1994.

4) Action du café sur l'hydratation

Malgré la croyance populaire qui affirme que le café entraîne une déshydratation en raison de son effet diurétique, de récentes études ont prouvé le contraire⁴⁸³. En effet, l'action diurétique du café est faible et de courte durée. La stimulation de l'élimination de l'urine est retrouvée seulement lorsqu'une prise importante de caféine (environ 300 mg) est réalisée en une fois chez des personnes n'ayant pas consommé de caféine depuis plusieurs jours⁴⁸⁴. Cet effet diurétique n'est pas assez puissant pour provoquer une déshydratation, et l'organisme développe une tolérance diminuant largement cet effet chez les consommateurs réguliers. Le café contribue ainsi à l'apport quotidien hydrique⁴⁸⁵.

Une étude menée chez 52 hommes évaluait l'impact de la consommation de café (4 mg/kg de caféine par jour répartis en 4 tasses de 200 ml, avec une consommation moyenne de 308 mg sur l'ensemble de l'étude) sur l'état d'hydratation par rapport à une consommation d'eau (4 tasses de 200 ml)⁴⁸⁶. Plusieurs paramètres ont été étudiés : analyse du sérum et du plasma, masse corporelle, analyse d'urine, fonction rénale... et ont permis d'évaluer au mieux l'état d'hydratation. Les résultats montrent que celui-ci n'a pas été modifié selon la nature des liquides ingérés (café ou eau). Aucune déshydratation n'a été constatée suite à la prise modérée de caféine.

III. Dépendance, sevrage et surdosage

1) Dépendance

Pour qu'une personne soit considérée comme dépendante à une substance, elle doit répondre positivement à 3 des critères définis par l'OMS⁴⁸⁷ :

- nécessité d'augmenter la dose correspondante pour retrouver les mêmes effets, ou une diminution constatée des effets pour une même dose (phénomène de tolérance) ;
- apparition d'un syndrome de sevrage ;

⁴⁸³ Armstrong LE, Pumerantz AC, Roti MW, *et al.* International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism. 2005.

⁴⁸⁴ Maughan RJ, Griffin J. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2003.

⁴⁸⁵ Ganio MS, Casa DJ, Armstrong LE, *et al.* Clinics in Sports Medicine. 2007.

⁴⁸⁶ Killer SC, Blannin AK, Jeukendrup AE. PLoS ONE. 2014.

⁴⁸⁷ World health organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. 2009.

- prise de la substance sur une durée plus longue et en quantités plus importantes que ce qui était souhaité ;
- incapacité à contrôler la consommation ;
- temps important passé à obtenir, utiliser et récupérer les effets de la substance ;
- renoncement à des activités professionnelles ou sociales à cause de la substance ;
- poursuite de la consommation malgré la connaissance des problèmes physiques ou psychologiques qu'elle entraîne.

Ces critères font suite à l'activation de circuits cérébraux de la dépendance par la substance, notamment celui de la transmission dopaminergique⁴⁸⁸. Les drogues induisant une dépendance ont la particularité -à doses faibles-, d'élever la concentration et la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Le noyau accumbens est une partie du cerveau impliquée dans les circuits de plaisir et de dépendance. S'il s'avère que des doses très élevées de caféine (10 mg/kg en une prise chez le rat) peuvent provoquer ces mêmes effets, tel n'est pas le cas lors d'une consommation habituelle de caféine (jusqu'à 5 tasses quotidiennes) qui ne modifie ni le métabolisme, ni la libération de dopamine⁴⁸⁹. Bien que la caféine soit psychoactive, elle ne répond donc pas à la définition d'une drogue de dépendance car elle n'en possède pas toutes les caractéristiques : elle n'active pas les circuits de dépendance, et l'existence d'une tolérance concernant les effets cérébraux suite à l'apport de caféine est faible et peu constatée dans la réalité (*e.g.* pas de tolérance observée pour la vigilance ou l'éveil).

2) Syndrome de sevrage

L'OMS définit le syndrome de sevrage de la façon suivante⁴⁹⁰ : « ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance ».

Un syndrome de sevrage à la caféine est susceptible d'apparaître chez une minorité de consommateurs réguliers (10 à 20%). Il survient généralement de 12 à 24 heures après l'arrêt

⁴⁸⁸ Self DW, Nestler EJ. Annual Review of Neuroscience. 1995.

⁴⁸⁹ Nehlig A, Boyet S. Brain research. 2000.

⁴⁹⁰ Organisation mondiale de la santé. Syndrome de sevrage, [en ligne], http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/, consulté le 23 février 2016.

de l'ingestion pour atteindre son paroxysme en 20 à 48 heures⁴⁹¹. Celui-ci se manifeste par des vertiges, une irritabilité, une anxiété, des céphalées, un manque de concentration. Ces désagréments peuvent être évités par un arrêt progressif de la prise de caféine.

3) Effet « renforçateur »

La caféine pourrait avoir un effet « renforçateur » chez l'homme qui se définit comme sa capacité à mettre en place ou à maintenir un comportement dépendant de son ingestion.

Ainsi, le consommateur maintient son absorption de caféine dans la journée afin d'obtenir les bienfaits recherchés sur la vigilance et le bien être. Les quantités de caféine contenues dans un café ou un thé sont suffisantes pour servir de « renforçateurs »⁴⁹².

4) Surdosage et intoxication à la caféine

Une liste de critères diagnostiques a été établie afin de détecter une intoxication à la caféine⁴⁹³ :

- consommation récente de caféine (dose > 250 mg) ;
- apparition d'au moins 5 des symptômes suivants, survenant au cours de la prise de caféine ou peu de temps après : fièvre, nervosité, excitation, insomnie, faciès congestionné, augmentation de la diurèse, troubles gastro-intestinaux, soubresauts musculaires, pensée et discours décousus, tachycardie ou arythmie cardiaque, période d'infatigabilité, agitation psychomotrice ;
- ces symptômes engendrent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social ou professionnel ;
- ces signes ne sont pas liés à une affection médicale générale, y compris l'intoxication par une autre substance, ou à un trouble mental.

La littérature fait état de décès liés à des intoxications par la caféine avec des apports de 5 à 50 g et des concentrations sanguines de 15 à 80 mg/L⁴⁹⁴. Ces cas sont rares et surviennent le plus souvent dans des contextes de comorbidités et de polyconsommation de substances qui rendent difficile l'imputation de la caféine avec certitude.

⁴⁹¹ Silverman K, Evans SM, Strain EC, *et al.* New England Journal of Medicine. 1992.

⁴⁹² Griffiths RR, Mumford GK. Pharmacological aspects of drug dependence. 1996.

⁴⁹³ American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 2013.

⁴⁹⁴ Kerrigan S, Lindsey T. Forensic Science International. 2005.

Des vomissements, des douleurs abdominales, des convulsions, des troubles cardiaques, une agitation et une altération de la conscience font partie des symptômes du surdosage.

Parmi toutes les autopsies réalisées entre 1993 et 2009, une étude suédoise relève 20 décès en lien avec une intoxication à caféine, mais seuls 4 d'entre eux ont été uniquement attribués à la caféine⁴⁹⁵. Dans les autres cas, différentes substances étaient associées à la caféine.

IV. Café et interactions médicamenteuses

1) Caféine et contraceptifs oraux

Chez les femmes prenant une contraception orale, la clairance de la caféine diminue et sa demi-vie d'élimination augmente. Cette interaction serait liée à l'utilisation de la même voie de métabolisation entraînant une baisse de l'élimination de la caféine et une hausse de sa concentration^{496,497}. Des résultats similaires sont obtenus chez les femmes ménopausées prenant un traitement hormonal substitutif oestrogénique⁴⁹⁸. Soulignons cependant que ces données proviennent d'études analysant de faibles échantillons et qu'il faut donc les considérer avec prudence.

Conseil du pharmacien : rassurer les patientes quant à l'efficacité de leur contraception ; la caféine ne provoque pas de diminution de la concentration des contraceptifs. Il n'y a pas d'indications à réduire l'apport en caféine.

2) Caféine et antalgiques

Le pharmacien doit prévenir le patient de la présence de caféine dans la spécialité et lui recommander une certaine prudence quant à l'utilisation concomitante de produits contenant de la caféine. Certains désagréments liés à la caféine seraient alors susceptibles d'apparaître : excitation, insomnie, nausées, tremblements, vertiges, palpitations...

⁴⁹⁵ Thelander G, Jönsson AK, Personne M, *et al.* Clinical Toxicology. 2010.

⁴⁹⁶ Balogh A, Henschel L, Klinger G, *et al.* European Journal of Clinical Pharmacology. 1995.

⁴⁹⁷ Abernethy DR, Todd EL. European Journal of Clinical Pharmacology. 1985.

⁴⁹⁸ Pollock BG, Wylie M, Stack JA, *et al.* The Journal of Clinical Pharmacology. 1999.

Dans certains pays comme l'Angleterre, l'utilisation de préparations associant caféine et analgésique n'est pas indiquée en raison du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux et du fait qu'à fortes doses, la caféine puisse induire par elle-même l'apparition de maux de tête⁴⁹⁹.

Conseil du pharmacien : lors de la délivrance d'un médicament à base de caféine, le pharmacien devra questionner le patient pour détecter une éventuelle interaction avec un autre de ses traitements.

3) Caféine et fluvoxamine

La fluvoxamine est un antidépresseur de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Elle provoque une inhibition enzymatique du cytochrome P450 1A2 qui est impliqué dans le métabolisme de la caféine⁵⁰⁰. L'inhibition de ce cytochrome conduit donc à une baisse du métabolisme de la caféine et à une élévation de sa concentration plasmatique. La clairance de la caféine peut ainsi décroître jusqu'à 80%⁵⁰¹. L'inhibition du cytochrome conduit donc à une baisse du métabolisme de la caféine et à une élévation de sa concentration plasmatique.

Conseil du pharmacien : le RCP recommande aux forts consommateurs de caféine de limiter leur apport au cours d'un traitement par la fluvoxamine⁵⁰². Ces préconisations sont également valables si des effets indésirables liés à la caféine surviennent (agitation, palpitations, insomnie).

4) Caféine et fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques couramment utilisés pour traiter des infections pulmonaires, abdominales, ostéoarticulaires et urinaires. Elles exercent également une inhibition enzymatique du cytochrome P450 et provoquent donc une baisse de la clairance ainsi qu'une augmentation de la demi-vie de la caféine. Le risque est alors d'exposer le

⁴⁹⁹ Martindale: The Complete Drug Reference. Caffeine [en ligne], https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/ms-621x.htm?q=caffeine&t=search&ss=text&tot=2209&p=1#_hit, consulté le 4 avril 2016.

⁵⁰⁰ *Vide supra*. La caféine-pharmacocinétique-métabolisme, p. 56.

⁵⁰¹ Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. 2009.

⁵⁰² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-floxyfral, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0228404.htm>, consulté le 22 mars 2016.

patient à un surdosage en caféine. Il convient de noter que la diminution de la clairance varie selon les fluoroquinolones considérées : de 78 à 83% pour l'énoxacine, de 33 à 53% pour la ciprofloxacine, de 35% pour la norfloxacine et de 47% pour la péfloxacine⁵⁰³. Les RCP de ces différentes molécules tiennent ainsi compte de ces données en indiquant des recommandations différenciées quant à leurs associations avec la caféine (cf. tableau n° 11).

Molécules interagissant avec la caféine	Indications du RCP
Enoxacine (arrêt de commercialisation du médicament Enoxor® en octobre 2015)	Association déconseillée ⁵⁰⁴
Norfloxacine	Association à prendre en compte ⁵⁰⁵
Ciprofloxacine	Interaction indiquée mais ne donnant pas lieu à des recommandations particulières ⁵⁰⁶
Péfloxacine	Absence d'indications particulières ⁵⁰⁷

Tableau n° 11 : Recommandations des RCP sur l'association des fluoroquinolones avec la caféine

Conseil du pharmacien : éviter la consommation de boissons contenant de la caféine durant le traitement (café, thé, soda...) ⁵⁰⁸.

5) Caféine et théophylline

Comme la caféine, la théophylline appartient à la famille des xanthines. A l'image de la caféine, elle exerce une action antagoniste des récepteurs à l'adénosine et inhibe les

⁵⁰³ Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. 2009. *Op.cit.*

⁵⁰⁴ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-enoxor, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219609.htm>, consulté le 22 mars 2016.

⁵⁰⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-norfloxacine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0204038.htm>, consulté le 22 mars 2016.

⁵⁰⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-ciprofloxacine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229595.htm>, consulté le 22 mars 2016.

⁵⁰⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-pefloxacine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223985.htm>, consulté le 4 avril 2016.

⁵⁰⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions, [en ligne], <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/%28language%29/fre-FR>, consulté le 17 mars 2016.

phosphodiesterases. Une AMM a été délivrée pour la prescription de la théophylline dans le traitement de la BPCO et de l'asthme à dyspnée continue ou paroxystique.

L'association de la théophylline à la caféine engendre une addition de leurs effets indésirables respectifs. De plus, chacune de ces deux molécules peut agir l'une sur l'autre et entraîner une augmentation réciproque de leur concentration plasmatique. Ce phénomène s'explique par une compétition au niveau de la même voie métabolique. Le métabolisme de l'une ou de l'autre de ces molécules peut alors diminuer et causer une hausse de leur concentration⁵⁰⁹.

Conseil du pharmacien : préconiser de réduire notablement la prise de caféine (café, thé, soda) ou de ne pas en consommer de façon concomitante lors d'un traitement par de la théophylline⁵¹⁰.

6) Caféine et éphédrine

L'éphédrine est un vasoconstricteur utilisé dans les affections rhino-pharyngées comme décongestionnant. Elle agit en stimulant les récepteurs α vasculaires et myocardiques ainsi que les récepteurs β_1 cardiaques⁵¹¹. L'éphédrine administrée avec de la caféine provoque une majoration des effets secondaires de la caféine en raison d'une addition d'effets pharmacologiques similaires. Une hypertension artérielle et une tachycardie peuvent alors être constatées, ainsi que des tremblements, maux de tête et vertiges. Si l'analyse des mécanismes d'action de la caféine et de l'éphédrine suffit à comprendre que ces molécules puissent interagir ensemble, seules quelques études de faibles échantillons viennent conforter cette interaction^{512,513}.

Conseil du pharmacien : les RCP des spécialités médicamenteuses à base d'éphédrine ne font pas état d'une conduite spécifique à tenir quant à la prise de caféine. Le pharmacien pourra donc conseiller une réduction de cet apport en cas d'apparition d'effets indésirables liés à la caféine.

⁵⁰⁹ Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. 2009. *Op.cit.*

⁵¹⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions. *Op.cit.*

⁵¹¹ Vidal. Ephédrine, [en ligne], <https://www.vidal.fr/substances/1354/ephedrine/>, consulté le 3 avril 2016.

⁵¹² Haller C. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2004.

⁵¹³ Lake CR, Rosenberg DB, Gallant S, *et al.* Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1990.

7) Caféine et anti-hypertenseurs

Nous avons déjà évoqué que l'action du café sur la tension artérielle⁵¹⁴ et le fait qu'une légère augmentation de celle-ci est parfois observée. C'est pour cette raison que l'ingestion de café est généralement déconseillée chez les patients hypertendus. Il en va de même pour les personnes traitées par un anti-hypertenseur dont l'action serait alors opposée à l'effet produit par le café. Une diminution de l'efficacité du médicament pourrait survenir, bien que ce risque soit minime en raison du faible impact du café sur la tension artérielle.

Conseil du pharmacien : par mesure de précaution, le pharmacien déconseillera la prise de produits à base de caféine chez les personnes hypertendues, notamment si elles suivent un traitement antihypertenseur.

8) Caféine et benzodiazépines

La caféine diminue les qualités sédatives -et probablement anxiolytiques- des benzodiazépines. Cette interaction s'explique par les actions opposées de chacune des molécules: la caféine provoque une stimulation du SNC, alors que les benzodiazépines agissent par dépression de ce système. Dès lors, nous comprenons aisément que l'apport de caféine en quantité importante puisse interagir avec le mode d'action et l'effet recherché des benzodiazépines⁵¹⁵. Une étude effectuée sur 237 personnes indique que 250 mg et 500 mg de caféine inhibent respectivement les propriétés de 10 et 20 mg de diazepam⁵¹⁶.

Plusieurs études de faibles échantillonnages ont été réalisées. Certains auteurs ont démontré que l'impact sur l'activité des benzodiazépines était fonction de la dose de caféine employée. Ainsi, 125 mg de caféine n'auraient pas d'influence sur les fonctions du midazolam, contrairement à une dose de 250 mg⁵¹⁷.

⁵¹⁴ *Vide supra*. Pathologies cardio-vasculaires-action du café sur la survenue de pathologies cardiovasculaires-tension artérielle, p. 111.

⁵¹⁵ Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. 2009. *Op.cit.*

⁵¹⁶ Mattila MJ, Nuotto E. Medical Biology. 1983.

⁵¹⁷ Mattila MJ, Vainio P, Nurminen ML, *et al.* International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 2000.

Concernant le zolpidem, de hautes doses de caféine (500 mg) diminuent l'effet sédatif, mais de façon incomplète⁵¹⁸. Mattila *et al.* ont quant à eux mis en évidence que des quantités de 150 à 300 mg de caféine ne parvenaient pas à contrecarrer l'action de 10 mg de zolpidem⁵¹⁹.

Conseil du pharmacien : éviter de consommer des produits contenant de la caféine afin de ne pas estomper les effets sédatifs et anxiolytiques des benzodiazépines.

9) Caféine, antidépresseurs et anti-épileptiques

Nous avons vu précédemment⁵²⁰ que le café pouvait atténuer l'efficacité antalgique de médicaments utilisés pour traiter des douleurs neuropathiques : carbamazépine, venlafaxine, amitriptyline. La clozapine a également fait l'objet de plusieurs études qui concluent à une augmentation de sa concentration plasmatique suite à la prise de caféine^{521, 522, 523}. Ce phénomène est vérifié par un retour à la normale après l'arrêt de la consommation de caféine. Le mécanisme évoqué est l'utilisation de la même voie de métabolisation faisant intervenir le cytochrome P450 1A2. Il en découlerait une baisse de la métabolisation de la clozapine, provoquant son accumulation⁵²⁴. Soulignons que ces résultats proviennent d'analyses de faibles échantillons. Des travaux de plus grande envergure sont nécessaires pour corroborer ces dires et établir des recommandations adaptées quant à l'apport de caféine lors d'un traitement par de la clozapine.

Conseil du pharmacien : le pharmacien pourra conseiller de diminuer les doses de caféine ingérées pendant le traitement afin d'éviter toute interaction avec l'efficacité des médicaments.

⁵¹⁸ Cysneiros RM, Farkas D, Harmatz JS, *et al.* Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2007.

⁵¹⁹ Mattila MJ, Nurminen ML, Vainio P, *et al.* European Journal of Clinical Pharmacology. 1998.

⁵²⁰ *Vide supra*. Café et douleur-effet inhibiteur paradoxal de la caféine, p. 143.

⁵²¹ Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, *et al.* British Journal of Clinical Pharmacology. 2000.

⁵²² Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, *et al.* Journal of Clinical Psychopharmacology. 1998.

⁵²³ Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, *et al.* Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2004.

⁵²⁴ Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. 2009. *Op.cit.*

V. Médicaments à base de caféine

1) Médicaments par voie orale

A. Médicaments antalgiques

Plusieurs spécialités contiennent de la caféine associée à des antalgiques (*cf.* tableau n° 12). Leur indication est le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls. Les RCP signalent de possibles effets secondaires liés à la présence de caféine : excitation, insomnie, palpitations. Afin d'éviter la survenue d'insomnie, la prise en fin de journée est à éviter. Nous remarquons que la majorité des spécialités sont disponibles sans ordonnance, ce qui souligne le rôle de conseil que doit avoir le pharmacien. Il devra notamment prévenir les femmes enceintes et allaitantes de la présence de caféine et rassurer les sportifs quant au contrôle antidopage⁵²⁵.

Il est intéressant de noter que ces spécialités contiennent moins de 65 mg de caféine par prise, alors même que cette dose est considérée par de nombreux auteurs comme étant le minimum requis pour observer une activité⁵²⁶.

Spécialité	Composition	Interactions médicamenteuses	Renseignements administratifs
Lamaline® ⁵²⁷	Gélules : -paracétamol : 300 mg -caféine : 30 mg -poudre d'opium : 10 mg Suppositoires : -paracétamol : 500 mg -caféine : 50 mg -poudre d'opium : 15 mg	Pas d'interactions particulières liées à la caféine	Liste I Remboursement à 65%

⁵²⁵ *Vide supra.* Café et sport-historique de la lutte antidopage, p. 151.

⁵²⁶ *Vide supra.* Café et douleur, p. 142.

⁵²⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-lamaline, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0177679.htm>, consulté le 11 avril 2016.

Sedaspir® ⁵²⁸	-acide acétylsalicylique :	A prendre en compte :	Non listé
	500 mg	ciprofloxacin et	Non remboursé
	-caféine : 50 mg	norfloxacin	
	-codéine: 20 mg		
Migralgine® ⁵²⁹	-paracétamol : 400 mg	A prendre en compte :	Non listé
	-caféine : 62.5 mg	stiripentol (risque de	Non remboursé
	-codéine : 20 mg	surdosage en caféine	
		par inhibition de son	
Actron ® ⁵³⁰	-acide acétylsalicylique :	A prendre en compte :	Non listé
	267 mg	ciprofloxacin et	Non remboursé
	-paracétamol : 133 mg	norfloxacin	
	-caféine : 40 mg		
Claradol caféiné® ⁵³¹	-paracétamol : 500 mg	A prendre en compte :	Non listé
	-caféine : 50 mg	ciprofloxacin et	Remboursement à
		norfloxacin	65%
		Précautions d'emploi :	
		stiripentol	

Tableau n° 12 : Liste non exhaustive de spécialités antalgiques à base de caféine

⁵²⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-sédaspir, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68673035&typedoc=R>, consulté le 11 avril 2016.

⁵²⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-migralgine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206192.htm>, consulté le 11 avril 2016.

⁵³⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-actron, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62040674&typedoc=R&ref=R0130104.htm>, consulté le 11 avril 2016.

⁵³¹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-claradol cafeine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227725.htm>, consulté le 11 avril 2016.

B. Médicaments anti-migraineux

Le Gynergène-caféiné® -ergotamine (1 mg), caféine (100 mg)- est utilisé dans le traitement de la crise migraineuse⁵³². L'ajout de caféine permet d'augmenter l'absorption digestive de l'ergotamine d'au moins 44%. La prise simultanée de ciprofloxacine et de norfloxacine est une association à prendre en compte du fait de la présence de caféine⁵³³. Il en est de même pour la méxilétine qui entraîne une hausse de la concentration plasmatique de caféine à cause de la diminution de son métabolisme. A l'heure actuelle, cette interaction ne concerne pas le pharmacien d'officine puisqu'il s'agit d'un médicament qui est dispensé à l'hôpital et qui n'est pas encore disponible à l'officine. La caféine est également présente dans Diergo-spray®, non pas en tant que principe actif mais comme excipient aidant à la solubilisation du mésilate de dihydroergotamine.

C. Médicament dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle

Le Guronsan® -glucuronamide (400 mg), acide ascorbique (500 mg), caféine (50 mg)- possède une indication dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle⁵³⁴. La caféine apporte à cette spécialité son effet stimulant du SNC qui peut s'avérer bénéfique lors d'une fatigue et d'un manque de dynamisme. Parmi les interactions médicamenteuses, nous retrouvons l'association à la ciprofloxacine et à la norfloxacine qui est à prendre en compte. Le pharmacien rappellera aux sportifs que cette spécialité est susceptible d'induire une réaction positive aux contrôles antidopages, sans que cela n'entraîne de disqualifications : la caféine ne fait plus partie de la liste des interdictions⁵³⁵.

⁵³² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-gynergene cafeine, [en ligne], http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194886.htm#Rcp_5_2_PropPharmacocinetique_7, consulté le 11 avril 2016.

⁵³³ *Vide supra*. Café et interactions médicamenteuses-caféine et fluoroquinolones, p. 158.

⁵³⁴ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-guronsan, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61889660&typedoc=R&ref=R0199562.htm>, consulté le 11 avril 2016.

⁵³⁵ *Vide supra*. Café et sport-historique de la lutte antidopage, p. 151.

D. Autres indications

Spécialité	Composition	Indication	Remarques
Mercalm® ⁵³⁶	-diménhydrinate : 50 mg -caféine : 10 mg	Prévention et traitement du mal des transports	
Alepsal® ⁵³⁷	-phénobarbital : 15, 50, 100 ou 150 mg -caféine : 3.75, 12.5, 25 ou 37.5 mg	Traitement des épilepsies généralisées et partielles.	La caféine permet de contrer l'effet sédatif du phénobarbital
Citrate de caféine ⁵³⁸	-citrate de caféine 25 mg/ml	Apnée du nouveau né prématuré	

Tableau n° 13 : Autres spécialités pharmaceutiques orales contenant de la caféine

2) Médicaments par voie cutanée

Percutafeine® et Lipofeine® sont deux spécialités employées dans le traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées localisées. Les RCP précisent bien qu'il ne s'agit pas d'un traitement de fond de l'obésité^{539,540}. Ces médicaments -non listés- sont dosés à 5% de caféine et se présentent sous forme de gel. C'est l'action lipolytique de la caféine qui est ici mise à profit. Vantée comme étant une arme contre la cellulite, la caféine a fait l'objet de plusieurs travaux qui mettent en exergue son action lipolytique. La cellulite résulte de différents dysfonctionnements : excès de graisse en sous cutané, troubles de la microcirculation et du système lymphatique. Le processus de la lipolyse permet la formation

⁵³⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-mercalm, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68461541&typedoc=R>, consulté le 3 avril 2016.

⁵³⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-alepsal, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131780.htm>, consulté le 3 avril 2016.

⁵³⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-citrate de caféine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131778.htm>, consulté le 3 avril 2016.

⁵³⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-lipofeine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0138444.htm>, consulté le 13 avril 2016.

⁵⁴⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-percutafeine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206695.htm>, consulté le 13 avril 2016.

d'acides gras et de glycérol à partir des triglycérides présents dans les adipocytes *via* l'action des lipoprotéines lipases (*cf.* figure n° 43). Pour être actives, elles ont besoin d'être phosphorylées par une protéine kinase, elle-même activée par l'AMPc. L'activité biologique de l'AMPc se perd lorsqu'elle est hydrolysée en 5'-AMP par les PDE. L'activité des lipases est stimulée par des substances telles que les catécholamines -noradrénaline, adrénaline- ou certaines hormones (*e.g.* glucagon).

La caféine stimule la lipolyse de diverses manières :

- stimulation de la sécrétion des catécholamines⁵⁴¹ qui vont activer les récepteurs adrénergiques et augmenter la concentration d'AMPc dans les cellules. Les lipases peuvent ainsi s'activer, de même que le processus de lipolyse ;
- inhibition de l'activité des PDE qui transforment habituellement l'AMPc active en 5'-AMP inactive. Il s'ensuit une accumulation de l'AMPc dans les adipocytes et une stimulation de la dégradation des triglycérides par les lipases en acides gras libres ;
- stimulation des systèmes lymphatiques de drainage permettant d'éliminer les toxines et la graisse accumulée pouvant nuire à la microcirculation et mener à la survenue de la cellulite.

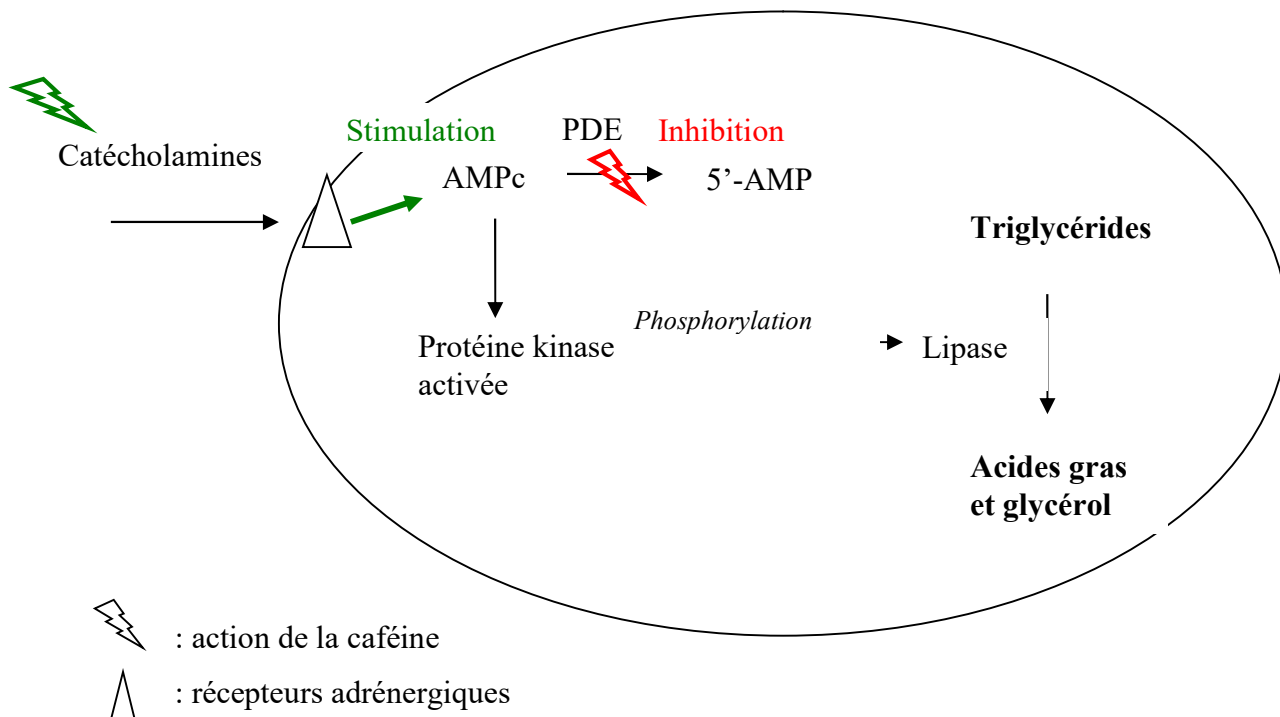


Figure n° 43 : Processus de lipolyse cellulaire

⁵⁴¹ *Vide supra.* Système nerveux central-café et dépression-mécanisme d'action, p.93.

Plusieurs auteurs ont constaté ces propriétés bénéfiques de la caféine sur la cellulite au cours de leurs études. Elle permettrait notamment une diminution de la circonférence des cuisses et des hanches après un mois de traitement⁵⁴². Chez les souris, l'application d'une émulsion à base de caféine pendant 21 jours provoque une réduction du diamètre et du nombre de cellules graisseuses⁵⁴³.

En plus de ces deux médicaments Percutafeine® et Lipofeine®, de nombreuses crèmes ne possédant pas d'AMM sont commercialisées en tant que produits cosmétiques disponibles à l'officine. Rappelons qu'à la différence d'un médicament, « un produit cosmétique est une substance ou un mélange destiné à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. »⁵⁴⁴ La caféine y est le plus souvent associée à d'autres substances comme l'escine (saponines du marron d'inde) et les extraits de *Ruscus aculeatus* (petit houx) ou bien de *Ginkgo biloba* qui peuvent apporter un bénéfice au niveau de la microcirculation. Ces produits (e.g. Body-lift 10®, D-stock®, Celluli-zone®) ont cependant action modérée sur la cellulite bien qu'une utilisation quotidienne et assidue puisse aider au destockage des graisses et à l'activation de la microcirculation. Notons que les bienfaits observés suite à l'emploi de ces crèmes peuvent également –tout simplement- résulter du massage quotidien de la peau secondaire à leur application. En effet, le massage a une action drainante dans la mesure où il permet la mobilisation des tissus sous-cutanés et stimule les échanges au niveau local par une activation de la vascularisation des zones massées.

⁵⁴² Lupi O, Semenovitch IJ, Treu C, *et al.* Journal of Cosmetic Dermatology. 2007.

⁵⁴³ Velasco MVR, Tano CTN, Machado-Santelli GM, *et al.* Journal of Cosmetic Dermatology. 2008.

⁵⁴⁴ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Produits cosmétiques, [en ligne], <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques>, consulté le 5 avril 2016.

VI. Produits dérivés à base de caféine

1) Caféine et compléments alimentaires

Le pharmacien est également confronté à la délivrance de compléments alimentaires, dont certains ont la caféine pour principe actif principal. Dans leurs compositions nous trouvons majoritairement des plantes riches en caféine : thé, guarana et kola. De nombreux bienfaits sont ainsi annoncés : stimulation de l'organisme (propriétés adaptogènes), lutte contre la fatigue, effet diurétique, coupe-faim, perte de poids. Les effets stimulants de la caféine ont été démontrés maintes fois et son utilisation dans cette indication se justifie, même si elle ne constitue qu'un traitement symptomatique. Concernant les autres allégations revendiquées par ces compléments, deux autorités de santé –l'EFSA et la commission européenne- se sont prononcées en 2012 sur leur pertinence. Il s'avère qu'après examen des données scientifiques, les allégations suivantes ne peuvent être retenues⁵⁴⁵:

- aider à perdre du poids ou à maintenir un poids optimal, en augmentant le métabolisme de base ou en favorisant l'utilisation de la graisse par le corps ;
- augmenter les performances physiques (immédiates ou d'endurance), ou retarder la fatigue lors de l'effort ;
- maintenir dans les normes le taux de glucose dans le sang.

2) Les boissons dites « énergisantes »

L'ANSES a récemment publié un rapport sur les boissons dites énergisantes ou BDE⁵⁴⁶. Ce terme est une appellation commerciale qui, dans la réalité, ne correspond à aucune définition réglementaire. Ces boissons sont composées de différents constituants tels que la caféine, la taurine, la glucuronolactone, le ginseng et le guarana. La caféine est le composant majoritairement présent dans ces boissons. Les fabricants leur attribuent des propriétés stimulantes aussi bien au niveau physique qu'intellectuel. L'ANSES invite à être vigilant quant à leur utilisation notamment chez les enfants et les adolescents. Il s'agit en effet d'une nouvelle forme de consommation qui rencontre un grand succès auprès du jeune public.

⁵⁴⁵ EurekaSanté. Caféine, [en ligne], <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/cafeine-theine.html>, consulté le 4 avril 2016.

⁵⁴⁶ Anses. Evaluation des risques liés à la consommation de boissons dites « énergisantes », [en ligne], <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0212.pdf>, consulté le 13 avril 2016.

L'avis relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de BDE publié par l'EFSA en 2013 sur 52000 participants indique ainsi que 15% des apports en caféine chez les enfants se fait *via* les BDE⁵⁴⁷. Rappelons que la caféine est susceptible de perturber le sommeil⁵⁴⁸ qui est un besoin primordial chez l'homme et notamment chez les enfants. Le risque est alors d'exposer ces derniers à un déficit de sommeil entraînant une somnolence diurne pouvant secondairement mener à une baisse des performances scolaires et de l'efficacité cognitive. L'agence met le public en garde contre le risque d'augmentation des conduites addictives qui peut découler des troubles du sommeil. Elle indique que la précocité de la prise de caféine représente un facteur de risque d'une évolution vers des comportements addictifs.

L'ANSES recommande d'éviter la consommation de BDE dans les populations suivantes⁵⁴⁹ :

- les enfants et les adolescents ;
- les femmes enceintes et allaitantes ;
- les personnes sensibles aux effets de la caféine ;
- en présence de certaines pathologies (troubles cardio-vasculaires, troubles psychiatriques et neurologiques, insuffisance rénale, maladies hépatiques sévères).

VII. Caféine et doses seuils

Au vu des résultats de l'ensemble des études présentées, une question reste en suspens : quelle est la quantité de caféine maximale à ne pas dépasser ? Il est en fait difficile de donner une réponse précise mais la majorité des bienfaits décrits le sont à partir d'une dose ingérée qui peut sembler importante. Ainsi, rappelons que des effets bénéfiques sont relevés à partir de 4 tasses par jour sur la dépression, de 6 tasses sur le cancer de la prostate et jusqu'à 10 tasses sur le diabète. A l'opposé, des effets néfastes sont susceptibles d'apparaître à de faibles doses tels qu'un sommeil perturbé, une augmentation du délai de conception et un risque de fausse-couche à partir d'une tasse par jour. Rappelons également qu'en raison d'une variabilité inter-individuelle élevée vis-à-vis de l'activité pharmacologique de la caféine, des effets indésirables peuvent apparaître à des doses variables selon les individus. Le rapport de

⁵⁴⁷ Zucconi S, Volpato C, Adinolfi F, *et al.* External Scientific Report for European Food Safety Authority. 2013.

⁵⁴⁸ *Vide supra*. Système nerveux central-café et sommeil, p. 97.

⁵⁴⁹ Anses. Caféine et santé, [en ligne], <https://www.anses.fr/fr/content/caf%C3%A9ine-et-sant%C3%A9>, consulté le 13 avril 2016.

l'ANSES⁵⁵⁰ soulève cette problématique et présente les résultats de différentes agences sanitaires (*cf.* tableau n° 14).

Population	Type d'effet	Valeurs seuils maximales	Agence sanitaire
Adultes	Pas de toxicité générale ni d'effets indésirables cardiovasculaires, sur la santé osseuse ou le bilan calcique (pour un apport en calcium > à 800 mg/j), de modifications du comportement, d'incidence de cancer et d'effets sur la fertilité masculine, pour des consommations quotidiennes de caféine jusqu'à 400 mg/j	400 mg/jour	Santé Canada
	Augmentation de l'anxiété	200 mg/jour	Agence de sécurité alimentaire néozélandaise Conseil supérieur de la santé de Belgique
		300 mg/jour	Santé Canada Association Américaine de Diététique
Femmes enceintes	Retard de croissance fœtale Risque de fausse-couche	200 mg/jour	Agence de sécurité alimentaire néozélandaise Food Standard Agency

⁵⁵⁰ Anses. Evaluation des risques liés à la consommation de boissons dites « énergisantes », [en ligne], <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0212.pdf>, consulté le 13 avril 2016. *Op.cit.*

Enfants et adolescents	Augmentation de l'anxiété	2.5 mg/kg/jour	Santé Canada Conseil supérieur de la santé de Belgique Groupe de travail des pays nordiques sur l'évaluation des risques toxicologiques de l'alimentation (NNT)
------------------------	---------------------------	----------------	---

Tableau n° 14 : Valeurs seuils de caféine recommandées par différentes agences sanitaires⁵⁵¹

Ces valeurs constituent des repères approximatifs et correspondent selon le cas à des doses à ne pas dépasser (*e.g.* 400 mg pour les adultes, 300 ou 200 mg pour les femmes enceintes) ou à des doses à partir desquelles des effets sont constatés (*e.g.* 200 mg pour l'anxiété chez l'adulte ou 2.5 mg/kg chez l'enfant).

⁵⁵¹ Adapté de : Anses. Evaluation des risques liés à la consommation de boissons dites « énergisantes », [en ligne], <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0212.pdf>, consulté le 13 avril 2016.

Conclusion

Plus qu'une simple boisson, le café est un mélange complexe qui provoque des actions multiples et variées sur l'organisme humain. De nombreux bienfaits lui sont attribués, bien que certaines idées reçues, négatives, persistent encore dans le grand public. Le café, suspecté d'augmenter la tension artérielle, d'entraîner des ulcères ou des troubles cardiaques, garde ainsi une connotation péjorative dans l'esprit de certains consommateurs. Nous avons pu observer qu'un grand nombre de chercheurs se sont attelés à l'analyse de ces effets. Les conclusions de ces études sont venues contrecarrer quelques unes de ces idées reçues, bien que des recherches contradictoires soient souvent présentées. Au-delà des actions néfastes que peut engendrer le café, nous avons constaté qu'il était aussi source de bienfaits et que sa consommation pouvait devenir un facteur de prévention de diverses pathologies. Les chercheurs voient dans le café la promesse de nouvelles thérapeutiques, notamment dans les maladies neurodégénératives telles que la sclérose en plaques, les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou de Huntington.

La caféine est présente dans des spécialités pharmaceutiques et peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Le pharmacien d'officine prêtera donc une attention particulière à ces populations à risques que représentent les femmes enceintes, les enfants et les adolescents. Il leur rappellera que si l'apport de café ne leur est pas contre-indiqué, il nécessite néanmoins d'être surveillé afin d'éviter tout désagrément. Les adolescents représentent en outre une cible marketing pour de nouveaux modes de consommation de la caféine tels que les boissons dites énergisantes.

Quant à savoir quelle dose maximale de café nous pouvons boire, plusieurs agences sanitaires nous donnent des indications de doses seuils de caféine: 200 mg chez la femme enceinte, 400 mg chez l'adulte et 2.5 mg/kg chez l'enfant. Notons toutefois que ces valeurs sont indicatives et qu'une variabilité inter-individuelle marquée modifiera ces quantités selon les personnes concernées.

Bibliographie

Glossaire

-Sites internet

Dictionnaire français. Anotie, [en ligne], <http://www.linternaute.com/dictionnaire/fr/definition/anotie/>, consulté le 15 avril 2016.

Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Atrésie, [en ligne], <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=atr%C3%A9sie>

Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Encéphalocèle, [en ligne], <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=enc%C3%A9phaloc%C3%A8le>, consulté le 15 avril 2016.

Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Hypoplasie rénale, [en ligne], <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=hypoplasie+r%C3%A9nale>, consulté le 15 avril 2016.

Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Microtie, [en ligne], <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=microtie>, consulté le 15 avril 2016.

Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Spina bifida, [en ligne], <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=spina+bifida>, consulté le 15 avril 2016.

Hopitaux Universitaires Genève. Atrésie de l'intestin, [en ligne], <http://www.hugge.ch/chirurgie-pediatrique/atresie-de-lintestin>, consulté le 15 avril 2016.

Orphanet. Agénésie rénale bilatérale, [en ligne], http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=1848, consulté le 15 avril 2016.

Préambule

-Articles de périodiques

Inserm, Afsset. Cancer et environnement. Paris : les éditions Inserm, 2008. Annexe 2, Comment juger la plausibilité d'un lien causal entre un facteur et la survenue d'une pathologie. p. 881-884.

Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B. Comment j'explore... une différence de risque de survenue d'un événement dans les études cliniques. Revue Médicale de Liège. 2012; 67(11):597-602.

-Sites internet

The Association of Faculties of Medicine of Canada. Le biais, [en ligne], <http://phprimer.afmc.ca/fr/Lesmethodesetudierlasante/Chapitre5LvaluationDesPreuvesEtDeL>

146information/Lebiais, consulté le 20 avril 2016.

The Association of Faculties of Medicine of Canada. Les études par observation, [en ligne], <http://phprimer.afmc.ca/Lesmethodesetudierlasante/Chapitre5LvaluationDesPreuvesEtDeL146information/Lestudiesparobservation>, consulté le 10 mars 2016.

Partie n°1 : Généralités sur le café : plante et boisson

-Articles de périodiques

Allred KF, Yackley KM, Vanamala J, *et al.* Trigonelline is a novel phytoestrogen in coffee beans. *Journal of Nutrition*. 2009; 139(10):1833–1838.

Fredholm BB, Bättig K, Holmen J, *et al.* Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological reviews*. 1999; 51(1):83-133.

Harland B F. Caffeine and nutrition. *Nutrition*. 2000 ; 16(7):522-526.

Heckman MA, *et al.* Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *Journal of Food Science*. 2010 ; 75:77-87

Nehlig A. Effets physiologiques du café et santé humaine : une revue. *Cahiers agricultures*. 2012; 21(2):197-207.

Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 81(1):215–217.

-Livres

Allain P. Les médicaments. 3^e éd. CdM Editions; 2000. 500 p.

Debry G. Le café et la santé. Paris: John Libbey Eurotext; 1993. 560 p.

Dupont F, Guignard J. Abreges-botanique: systématique moléculaire. 14^e éd. Issy les moulineaux: Elsevier Masson; 2007. 285 p.

Fredot E. Connaissance des aliments : bases alimentaires et nutritionnelles de la diététique. 3^e éd. Paris : Lavoisier; 2012. 613 p.

Hardy C. Le café: des mots et des saveurs. H287-1^{re} éd. Luçon: Herscher; 1998. 139 p.

Nehlig A. Café et médecine en 20 questions. 3^e éd. Paris: Expressions Santé; 2014. 68 p.

Richard H. Réaction de Maillard : l'aromatisation des produits sucrés. Importance des interactions sucres et arômes. Massy : 2002. Réactions de Maillard et production d'arômes endogènes, 28-34.

Stella A. L'ABCdaire du café. FA259301. Paris: Flammarion; 1998. 119 p.

-Sites internet

Bouchet Bert-Manoz R. L'état supercritique en sciences de la terre, [en ligne], <http://planet-terre.ens-lyon.fr/article/fluide-supercritique.xml>, consulté le 9 février 2016.

Bouquelet S. Réactions de brunissement-introduction, [en ligne], http://biochim-agro.univ-lille1.fr/brunissement/co/ch1_Introduction.html, consulté le 9 février 2016.

Brûlerie des halles. Une torréfaction journalière, [en ligne], <http://www.brulerie-deshalles.fr/brulerie/welcome.html>, consulté le 24 avril 2016.

Cafés le Bonifieur. Les différences entre café Arabica et Robusta, [en ligne], <http://www.cafes-lebonifieur.fr/blog/news/difference-cafe-arabica-robusta-bonifieur>, consulté le 24 avril 2016.

Café privilège. Mais quelle est l'origine du café ?, [en ligne], <https://www.cafe-privilège.com/actu-141-mais-quelle-est-lorigine-du-cafe-.html>, consulté le 24 avril 2016.

Caféologie. Le caféier : l'arbre, ses fleurs, ses fruits, [en ligne], <http://www.toutsurlecafe.fr/culture/p5.htm>, consulté le 22 avril 2016.

Caféologie. Le marché français en 2006/2007, [en ligne], <http://www.toutsurlecafe.fr/economie/p11.htm>, consulté le 19 avril 2016.

Cafés Richard, torréfacteur à la française. Cafés Richard, [en ligne], <http://www.cafesrichard.fr/cafes-richard-torrefaction-tradition-112.html>, consulté le 24 avril 2016.

Comité Français du café. La décaféination, [en ligne], http://www.comitefrancaisducafe.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=14&Itemid=53, consulté le 9 février 2016.

Comité Français du Café. La torréfaction, qu'est-ce que c'est ?, [en ligne], http://www.comitefrancaisducafe.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=42&Itemid=94, consulté le 9 février 2016.

Comité Français du café. Le traitement du café, [en ligne], http://www.comitefrancaisducafe.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=12&Itemid=62, consulté le 9 février 2016.

Connecticut in Style. How to use a French Press, [en ligne], <http://ctinstyle.com/how-to-use-a-french-press/>, consulté le 21 avril 2016.

Consoglobe. Nespresso : capsules compatibles au banc d'essai [en ligne], <http://www.consoglobe.com/nespresso-capsules-compatibles-au-banc-dessai-cg>, consulté le 20 avril 2016.

Ethiquable. Oro verde-Commerce équitable au Pérou-Café, [en ligne], <http://www.ethiquable.coop/fiche-producteur/oro-verde-commerce-equitable-perou-cafe>, consulté le 24 avril 2016.

Imagenes tropicales. Costa Rica : Plantation de café, [en ligne], <http://www.costarica-nature.org/Costa-Rica/cafe/1A.Plantation-cafe-1893.php>, consulté le 24 avril 2016.

International Coffee Organization. Country data on the global coffee trade, [en ligne], http://www.ico.org/profiles_e.asp, consulté le 19 avril 2016.

International Coffee Organization. The current state of the global coffee trade, [en ligne], http://www.ico.org/monthly_coffee_trade_stats.asp, consulté le 19 avril 2016.

International Coffee Organization. Trade statistics tables, [en ligne], http://www.ico.org/trade_statistics.asp?section=Statistics, consulté le 19 avril 2016.

Le bon café. Histoire d'un élixir nommé « café », [en ligne], <http://leboncafe.fr/vertus-du-cafe/histoire-dun-elixir-nomme-cafe.html>, consulté le 24 avril 2016.

Le porte-filtre. Le processus de décaféination, [en ligne], <http://leportefiltre.com/2015/05/21/le-processus-de-decafeination/>, consulté le 9 février 2016.

Les Echos. Cours matière Arabica, [en ligne], <http://investir.lesechos.fr/cours/matiere-premiere-arabica-new-york,wmpcb,kc,kc,opid.html>, consulté le 19 avril 2016.

Les Echos. Cours matière café Robusta, [en ligne], <http://investir.lesechos.fr/cours/matiere-premiere-cafe-robusta-londres,wmpcb,lkd,lkd,opid.html#>, consulté le 19 avril 2016.

Martindale: The Complete Drug Reference. Caffeine, [en ligne], https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/ms-621-x.htm?q=caffeine&t=search&ss=text&tot=2209&p=1#_hit, consulté le 21 avril 2016.

Nehlig A. Café et médecine, [en ligne], http://www.santeetcafe.com/wp-content/uploads/2010/06/cafe_et_medecine_light.pdf, consulté le 23 mars 2016.

Nespresso. Le voyage vers la perfection, [en ligne], <https://www.nespresso.com/fr/fr/coffee-expertise>, consulté le 19 avril 2016.

Planetoscope. Dosettes à café consommées en France, [en ligne], <http://www.planetoscope.com/boisson/394-dosettes-a-cafe-consommees-en-france.html>, consulté le 19 avril 2016.

Société Chimique de France. Caféine, [en ligne], <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/caffeine.html>, consulté le 9 mars 2016.

Testavis. Payer moins cher les dosettes Senseo et Nespresso, [en ligne], <http://testavis.fr/dosette-senseo-nespresso-solution-payer-moins-cher/>, consulté le 20 avril 2016.

The National Institute for Occupational Safety and Health. Caffeine, [en ligne], <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0405.html>, consulté le 22 février 2016.

Too beauty food. Tout savoir sur le café, [en ligne], <http://toobeautyfood.canalblog.com/archives/2014/06/23/30126927.html>, consulté le 24 avril 2016.

U.S National Library of Medicine. Caffeine, [en ligne], <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+58-08-2>, consulté le 21 avril 2016.

-Thèses

Bekedam EK. Coffee brew melanoidins: structural and functional properties of brown-colored coffee compounds. 2008. 168 p. Thèse de doctorat. Wageningen University, Pays-Bas.

Hernandez Pérez JA. Etude de la torréfaction : modélisation et détermination du degré de torréfaction du café en temps réel. 2002. 109 p. Thèse de doctorat : sciences du vivant. ENSIA (AgroParisTech).

Partie n°2 : Effets du café sur l'organisme humain

De la procréation à la naissance

- **Café et fertilité**

-Articles de périodiques

Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, *et al.* Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *American Journal of Epidemiology*. 1997; 145(4):324–334.

Casas M, Ferrer S, Calaf J, *et al.* Dopaminergic mechanism for caffeine induced decrease in fertility? *The Lancet*. 1989; 333(8640):731.

Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *American Journal of Epidemiology*. 1997; 146(1):32–41.

Fredricks GR, Kincaid RL, Bondioli KR, *et al.* Ovulation rates and embryo degeneracy in female mice fed the phytoestrogen, coumestrol. *Experimental Biology and Medicine*. 1981; 167(2):237–241.

Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertility and sterility*. 2004; 81(2):384–392.

Hatch EE, Bracken MB. Association of delayed conception with caffeine consumption. *American Journal of Epidemiology*. 1993; 138(12):1082–1092.

Hatch EE, Wise LA, Mikkelsen EM, *et al.* Caffeinated beverage and soda consumption and time to pregnancy. *Epidemiology*. 2012; 23(3):393–401.

Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NHI, *et al.* Caffeine intake and fecundability: a follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 1998; 12(3):289–295.

Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, *et al.* Caffeine intake and semen quality in a

population of 2,554 young Danish men. *American Journal of Epidemiology*. 2010; 171(8):883-891.

Kesmodel U, Christensen M, Degn B, *et al*. Does coffee consumption reduce the chance of pregnancy and live birth in ivf? *Acta obstetricia et gynecologica scandinavica*. 2012 ; 91 :35.

Klonoff-Cohen H, Bleha J, Lam-Kruglick P. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Human Reproduction*. 2002 ; 17(7) :1746-1754.

Lane JD, Steege JF, Rupp SL, *et al*. Menstrual cycle effects on caffeine elimination in the human female. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1992; 43(5):543–546.

London S, Willett W, Longcope C, *et al*. Alcohol and other dietary factors in relation to serum hormone concentrations in women at climacteric. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1991; 53(1):166-171.

Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000–2009 update. *Food and Chemical Toxicology*. 2010; 48(10):2549-2576.

Stanton CK, Gray RH. Effects of caffeine consumption on delayed conception. *American Journal of Epidemiology*. 1995; 142(12):1322–1329.

Svartberg J, Midtby M, Bonaa KH, *et al*. The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromso Study. *European Journal of Endocrinology*. 2003; 149(2):145–152.

Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. *The Lancet*. 1988; 332(8626):1453-1456.

-Livres

Inserm. Les troubles de la fertilité : état des connaissances et pistes pour la recherche 2012.125 p.

Inserm. Pesticides-effets sur la santé. Paris: les éditions Inserm ; 2013.17, Fertilité et fécondabilité, p. 551-581.

-Sites internet

Afssaps, afssa. Sécurité et bénéfices des phyto-oestrogènes apportés par l'alimentation-recommandations, [en ligne], <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>, consulté le 19 avril 2016.

Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Le cycle menstruel [en ligne], <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>, consulté le 4 mars 2016.

Tout savoir sur la fécondation in vitro. Qu'est ce qu'une Fécondation In Vitro ? [en ligne], <http://www.fiv.fr/definition-fecondation-in-vitro/>, consulté le 7 mars 2016.

- **Café et femme enceinte**

-Articles de périodiques

Bakker R, Steegers EA, Obradov A, *et al.* Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 91(6):1691-1698.

Bille C, Olsen J, Vach W, *et al.* Oral clefts and life style factors - A case-cohort study based on prospective Danish data. *European Journal of Epidemiology*. 2007; 22(3):173-181.

Bracken MB. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *American Journal of Epidemiology*. 2003; 157(5):456-466.

Browne ML, Bell EM, Druschel CM, *et al.* Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2007; 79(7):533-543.

Browne ML, Hoyt AT, Feldkamp ML, *et al.* Maternal caffeine intake and risk of selected birth defects in the national birth defects prevention study. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2011; 91(2):93-101.

CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *British Medical Journal*. 2008; 337:1-8.

Chen L, Bell EM, Browne ML, *et al.* Maternal caffeine consumption and risk of congenital limb deficiencies. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2012; 94(12):1033-1043.

Clausson B, Granath F, Ekblom A, *et al.* Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *American Journal of Epidemiology*. 2002; 155(5):429-436.

Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, *et al.* Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(25):1839-1845.

Collier SA, Browne ML, Rasmussen SA, *et al.* Maternal caffeine intake during pregnancy and orofacial clefts. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2009; 85(10):842-849.

Infante-Rivard C, Fernández A, Gauthier R, *et al.* Fetal loss associated with caffeine intake before and during pregnancy. *Journal of American Medical Association*. 1993; 270(24):2940-2943.

Jarosz M, Wierzejska R, Siuba M. Maternal caffeine intake and its effect on pregnancy outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012; 160(2):156-160.

Maslova E, Bhattacharya S, Lin S-W, *et al.* Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 92(5):1120-1132.

Parazzini F, Chatenoud L, Di Cintio E, *et al.* Coffee consumption and risk of hospitalized

miscarriage before 12 weeks of gestation. *Human Reproduction*. 1998; 13(8):2286–2291.

Savitz DA, Chan RL, Herring AH, *et al*. Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiology*. 2008; 19(1):55–62.

Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, *et al*. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2009; 85(11):879–889.

Signorello LB, McLaughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology*. 2004; 15(2):229–239.

Slickers JE, Olshan AF, Siega-Riz AM, *et al*. Maternal body mass index and lifestyle exposures and the risk of bilateral renal agenesis or hypoplasia: the national birth defects prevention study. *American Journal of Epidemiology*. 2008; 168(11):1259–1267.

- **Café et apnée du prématuré**

-Articles de périodiques

Erenberg A, Leff RD, Haack DG, *et al*. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2000; 20(6):644–652.

Laugel V, Beladdale J, Escande B, *et al*. Apnées du nouveau-né prématuré. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2000; 13(2):67–71.

Meade CJ, Dumont I, Worrall L. Why do asthmatic subjects respond so strongly to inhaled adenosine? *Life sciences*. 2001; 69(11):1225–1240.

Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, *et al*. Apnées du prématuré : données récentes. *Archives de Pédiatrie*. 2010; 17(2):186–190.

Rorke S, Holgate ST. Targeting adenosine receptors. *American Journal of Respiratory Medicine*. 2002; 1(2):99–105.

Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drug*. 1995; 49(1):37–50.

Schmidt B. Methylxanthine therapy for apnea of prematurity: evaluation of treatment benefits and risks at age 5 years in the international Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial. *Biology of the Neonate*. 2005; 88(3):208–213.

Schmidt B, Roberts R, Davis P, *et al*. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(20):2112–2121.

Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al*. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(19):1893–1902.

Wessberg P, Hedner J, Persson B, *et al.* Adenosine mechanisms in the regulation of breathing in the rat. *European Journal of Pharmacology*. 1984; 106(1):59–67.

-Sites internet

Pfister R, Bochaton N. Utilisation de la caféine en néonatalogie, [en ligne], http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/cafeine_protocole.pdf, consulté le 25 mars 2016.

Thériaque. Cafeine cpf 25mg/ml inj buv amp 2ml, [en ligne], <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=14076&info=POSO>, consulté le 28 mars 2016.

Système digestif

-Articles de périodiques

Aldoori WH, Giovannucci EL, Stampfer MJ, *et al.* A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the risk of duodenal ulcer in men. *Epidemiology*. 1997; 8(4):420-424.

Boekema PJ. Coffee and gastrointestinal function: facts and fiction: a review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1999; 34(230):35–39.

Brown SR, Cann PA, Read NW. Effect of coffee on distal colon function. *Gut*. 1990; 31(4):450-453.

Eisig JN, Zaterka S, Massuda HK, *et al.* Coffee drinking in patients with duodenal ulcer and a control population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1989; 24(7):796-798.

Elta GH, Behler EM, Colturi TJ. Comparison of coffee intake and coffee-induced symptoms in patients with duodenal ulcer, nonulcer dyspepsia, and normal controls. *American Journal of Gastroenterology*. 1990; 85(10):1339-1342.

Ishizuka H, Eguchi H, Oda T, *et al.* Relation of coffee, green tea, and caffeine intake to gallstone disease in middle-aged Japanese men. *European Journal of Epidemiology*. 2003; 18(5):401-405.

Kang JY, Tay HH, Guan R. Chronic upper abdominal pain: site and radiation in various structural and functional disorders and the effect of various foods. *Gut*. 1992; 33(6):743-748.

Kim J, Oh S-W, Myung S-K, *et al.* Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Diseases of the Esophagus*. 2014; 27(4):311-317.

Koyama R, Kataoka H, Tanaka Y, *et al.* Effect of caffeine on ibuprofen-induced gastric mucosal damage in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1999; 51(7):817-824.

Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, *et al.* Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology*. 2002; 123(6):1823-1830.

Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, *et al.* A prospective study of coffee consumption and

the risk of symptomatic gallstone disease in men. *Journal of the American Medicine Association*. 1999; 281(22):2106-2112.

Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, *et al*. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000; 95(6):1448-1455.

Nandurkar S, Talley NJ, Xia H, *et al*. Dyspepsia in the community is linked to smoking and aspirin use but not to *Helicobacter pylori* infection. *Archives of Internal Medicine*. 1998; 158(13):1427-1433.

Nilsson M. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2004; 53(12):1730-1735.

Ostensen H, Gudmundsen TE, Ostensen M, *et al*. Smoking, alcohol, coffee, and familial factors: any associations with peptic ulcer disease?: a clinically and radiologically prospective study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1985; 20(10):1227-1235.

Pandeya N, Green AC, Whiteman DC, *et al*. Prevalence and determinants of frequent gastroesophageal reflux symptoms in the Australian community: gastroesophageal reflux symptoms in Australians. *Diseases of the Esophagus*. 2012; 25(7):573-583.

Rao SS, Welcher K, Zimmerman B, *et al*. Is coffee a colonic stimulant? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1998 ; 10(2):113-118.

Ruhl CE, Everhart JE. Association of coffee consumption with gallbladder disease. *American Journal of Epidemiology*. 2000; 152(11):1034-1038.

Shimamoto T, Yamamichi N, Kodashima S, *et al*. No association of coffee consumption with gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux esophagitis, and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 8,013 healthy subjects in Japan. *PloS ONE*. 2013; 8(6):1-9.

Sloots CEJ, Felt-Bersma RJF, West RL, *et al*. Stimulation of defecation: effects of coffee use and nicotine on rectal tone and visceral sensitivity. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005; 40(7):808-813.

Thomas FB, Steinbaugh JT, Fromkes JJ, *et al*. Inhibitory effect of coffee on lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology*. 1980; 79(6):1262–1266.

Diabète de type II

-Articles de périodiques

Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2006; 188(2):231-244.

Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, *et al*. Caffeine ingestion elevates plasma insulin response in humans during an oral glucose tolerance test. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2001; 79(7):559-565.

Imatoh T, Tanihara S, Miyazaki M, *et al.* Coffee consumption but not green tea consumption is associated with adiponectin levels in Japanese males. *European Journal of Nutrition*. 2011; 50(4):279-284.

Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, *et al.* Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 2002; 25(2):364–369.

Kotani K, Tsuzaki K, Sano Y, *et al.* The relationship between usual coffee consumption and serum C-reactive protein level in a Japanese female population. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008; 46(10) : 1434-1437.

Legrand D, Scheen A. La consommation reguliere de cafe reduirait le risque de diabete de type 2. *Revue Médicale de Liège*. 2007; 62(9):554-559.

McCarty MF. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk. *Medical Hypotheses*. 2005; 64(4):848-853.

Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *Journal of the Cardiometabolic Syndrome*. 2006; 1(3):107–196.

Nygard O, Refsum H, Ueland PM, *et al.* Coffee consumption and plasma total homocysteine: the hordaland homocysteine study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1997; 65(1):136–143.

Olthof MR, Hollman PC, Katan MB. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *The Journal of Nutrition*. 2001; 131(1):66–71.

Pereira MA, Parker ED, Folsom AR. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: an 11-year prospective study of 28 812 postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine*. 2006; 166(12):1311-1316.

Pimentel GD, Zemdegs JC, Theodoro JA, *et al.* Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2009; 1(1):1-8.

Pizziol A, Tikhonoff V, Paleari CD, *et al.* Effects of caffeine on glucose tolerance: a placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1998; 52(11):846-849.

Salazar-Martinez E, Willett W, Ascherio A, *et al.* Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140(1):1–9.

Thong FSL, Graham TE. Caffeine-induced impairment of glucose tolerance is abolished by β -adrenergic receptor blockade in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2002; 92(6):2347-2352.

Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, *et al.* Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged finnish men and women. *The Journal of the American Medical Association*. 2004; 291(10):1213-1219.

Van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *The Lancet*. 2002; 360(9344):1477–1478.

Van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. The Journal of the American Medical Association. 2005; 294(1):97–104.

Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, *et al.* Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. Diabetes Care. 2006; 29(2):398–403.

Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, *et al.* Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study. Diabetes Care. 2008; 31(3):504-507.

Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, *et al.* Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: the ATTICA study. The American Journal of Clinical Nutrition. 2004; 80(4):862–867.

-Sites internet

Nescafé. Nescafé, green blend, [en ligne], http://www.nescafe.be/product_details_fr_be.axcms?Id=181, consulté le 17 avril.

Métabolisme osseux

-Articles de périodiques

Fumimoto R, Sakai E, Yamaguchi Y, *et al.* The coffee diterpene kahweol prevents osteoclastogenesis via impairment of NFATc1 expression and blocking of Erk phosphorylation. Journal of Pharmacological Sciences. 2012; 118(4):479-486.

Hallstrom H, Byberg L, Glynn A, *et al.* Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. American Journal of Epidemiology. 2013; 178(6):898–909.

Heaney RP. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. Food and Chemical Toxicology. 2002; 40(9):1263–1270.

Heaney RP, Recker RR. Effects of nitrogen, phosphorus, and caffeine on calcium balance in women. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1982; 99(1):46–55.

Holick MF. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine. 2007; 357(3):266–281.

Lai YL, Yamaguchi M. Phytocomponent p-hydroxycinnamic acid stimulates bone formation and inhibits bone resorption in rat femoral tissues in vitro. Molecular and Cellular Biochemistry. 2006; 292(1–2):45–52.

Lee DR, Lee J, Rota M, *et al.* Coffee consumption and risk of fractures: a systematic review and dose–response meta-analysis. Bone. 2014; 63:20-28.

Li X, Xu J. Coffee consumption and hip fracture risk: a meta-analysis. Journal of Nutritional Science. 2013; 2 : 1-8.

Liu SH, Chen C, Yang RS, *et al.* Caffeine enhances osteoclast differentiation from bone marrow hematopoietic cells and reduces bone mineral density in growing rats. *Journal of Orthopaedic Research*. 2011; 29(6):954-960.

Lu P-Z, Lai C-Y, Chan W-H. Caffeine induces cell death via activation of apoptotic signal and inactivation of survival signal in human osteoblasts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2008; 9(5):698-718.

Morrison N, Qi J, Tokita A. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994; 367(6460):284-287.

Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, *et al.* Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74(5):694-700.

Rapuri PB, Gallagher JC, Nawaz Z. Caffeine decreases vitamin D receptor protein expression and 1,25(OH)₂D₃ stimulated alkaline phosphatase activity in human osteoblast cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2007; 103(3-5):368-371.

Sassa S, Kikuchi T, Shinoda H, *et al.* Preventive effect of ferulic acid on bone loss in ovariectomized rats. *In Vivo*. 2002; 17(3):277-280.

Sheng J, Qu X, Zhang X, *et al.* Coffee, tea, and the risk of hip fracture: a meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2014; 25(1):141-150.

Spector T, Keen R, Arden N, *et al.* Influence of vitamin D receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women: a twin study in Britain. *British Medical Journal*. 1995 ; 310(6991):1357-1360.

Tang QY, Kukita T, Ushijima Y, *et al.* Regulation of osteoclastogenesis by Simon extracts composed of caffeic acid and related compounds: successful suppression of bone destruction accompanied with adjuvant-induced arthritis in rats. *Histochemistry and Cell Biology*. 2006; 125(3):215-225.

Tsuang Y-H, Sun J-S, Chen L-T, *et al.* Direct effects of caffeine on osteoblastic cells metabolism: the possible causal effect of caffeine on the formation of osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2006; 1(1):1.

Vernejoul MC, Marie P. Cellules osseuses et remodelage osseux. *Médecine Sciences*. 1993; 9(11):1192-1203.

-Sites internet

Haute autorité de santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf, consulté le 25 février 2016.

Kanis J, Niebler A, Honeyball M, *et al.* Osteoporosis in the European Union in 2008: ten years of progress and ongoing challenges, [en ligne], http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/EU%20Reports/eu_report_2008.pdf, consulté le 13 mars 2016.

Système nerveux central

- **Café et dépression**

-Articles de périodiques

Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(1):55–68.

Bouayed J, Rammal H, Dicko A, *et al.* Chlorogenic acid, a polyphenol from *Prunus domestica* (Mirabelle), with coupled anxiolytic and antioxidant effects. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007; 262(1-2):77–84.

Ferré S. An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *Journal of Neurochemistry*. 2008; 105(4):1067-1079.

Fredholm BB. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacology & Toxicology*. 1995; 76(2):93–101.

Garrett BE, Griffiths RR. The role of dopamine in the behavioral effects of caffeine in animals and humans. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1997; 57(3):533–541.

Guo X, Park Y, Freedman ND, *et al.* Sweetened beverages, coffee, and tea and depression risk among older US adults. *PLoS ONE*. 2014; 9(4):94715.

Lucas M, Mirzaei F, Pan A, *et al.* Coffee, caffeine, and risk of depression among women. *Archives of Internal Medicine*. 2011; 171(17):1571–1578.

Lucas M, O'Reilly EJ, Pan A, *et al.* Coffee, caffeine, and risk of completed suicide: Results from three prospective cohorts of American adults. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2014; 15(5):377-386.

Pham NM, Nanri A, Kurotani K, *et al.* Green tea and coffee consumption is inversely associated with depressive symptoms in a Japanese working population. *Public Health Nutrition*. 2014; 17(3):625-633.

Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T, *et al.* Coffee, tea and caffeine intake and the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Public Health Nutrition*. 2010; 13(8):1215-1220.

-Sites internet

Collège National de Pharmacologie Médicale. Antidépresseurs: les points essentiels, [en ligne], <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>, consulté le 29 janvier 2016.

- **Café et sommeil**

-Articles de périodiques

Arrigoni E, Rainnie DG, McCarley RW, *et al.* Adenosine mediated presynaptic modulation of glutamatergic transmission in the laterodorsal tegmentum. *The Journal of Neuroscience*. 2001; 21(3):1076-1085.

Bartel KA, Gradisar M, Williamson P. Protective and risk factors for adolescent sleep: A meta-analytic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2015; 21:72-85.

Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, *et al.* Adenosine and sleep–wake regulation. *Progress in Neurobiology*. 2004; 73(6):379-396.

Birkett DJ, Miners JO. Caffeine renal clearance and urine caffeine concentrations during steady state dosing. Implications for monitoring caffeine intake during sports events. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1991; 31(4):405–408.

Bonnet M., Arand D. Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep*. 1992; 15:526-36.

Brice C, Smith A. The effects of caffeine on simulated driving, subjective alertness and sustained attention. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2001; 16(7):523-531.

Burke TM, Markwald RR, McHill AW, *et al.* Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro. *Science Translational Medicine*. 2015; 7(305):1-9.

Byrne EM, Johnson J, McRae AF, *et al.* A genome-wide association study of caffeine-related sleep disturbance: confirmation of a role for a common variant in the adenosine receptor. *Sleep*. 2012 ; 35(7):967-975.

Carrier J, Paquet J, Fernandez-Bolanos M, *et al.* Effects of caffeine on daytime recovery sleep: A double challenge to the sleep–wake cycle in aging. *Sleep Medicine*. 2009; 10(9):1016-1024.

European Food Safety Authority. EFSA scientific opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increased. *EFSA Journal*. 2011; 9(4):1-29.

Júdice PB, Magalhães JP, Santos DA, *et al.* A moderate dose of caffeine ingestion does not change energy expenditure but decreases sleep time in physically active males: a double-blind randomized controlled trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2013; 38(1):49–56.

Kamimori GH, Johnson D, Thorne D, *et al.* Multiple caffeine doses maintain vigilance during early morning operations. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2005; 76(11):1046-1050.

Landolt HP, Dijk D-J, Gaus SE, *et al.* Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology*. 1995; 12(3):229-238.

Lieberman H, Tharion W, Shukitt-Hale B, *et al.* Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy SEAL training. *Psychopharmacology*. 2002; 164(3):250-261.

Ohayon M., Malijai C, Pierre P, *et al.* How sleep and mental disorders are related to

complaints of daytime sleepiness. *Archives of Internal Medicine*. 1997; 157(22):2645-2652.

Orbeta RL, Overpeck MD, Ramcharran D, *et al*. High caffeine intake in adolescents: associations with difficulty sleeping and feeling tired in the morning. *Journal of Adolescent Health*. 2006; 38(4):451-453.

Portas CM, Thakkar M, Rainnie DG, *et al*. Role of adenosine in behavioral state modulation: a microdialysis study in the freely moving cat. *Neuroscience*. 1997; 79(1):225-235.

Rétey JV, Adam M, Khatami R, *et al*. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 81(5):692-698.

Rogers PJ, Hohoff C, Heatherley SV, *et al*. Association of the anxiogenic and alerting effects of caffeine with ADORA2A and ADORA1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(9):1973–1983.

Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR. Maternal caffeine consumption and infant nighttime waking: prospective cohort study. *Pediatrics*. 2012; 129(5):860-868.

Sharwood LN, Elkington J, Meuleners L, *et al*. Use of caffeinated substances and risk of crashes in long distance drivers of commercial vehicles: case-control study. *British Medical Journal*. 2013; 346 :1-7.

Shi-Kwang Lin A, Uhde ThW, Slate SO, *et al*. Effects of intravenous caffeine administered to healthy males during sleep. *Depression and Anxiety*. 1997; 5:21-28.

Sin CW, Ho JS, Chung JW. Systematic review on the effectiveness of caffeine abstinence on the quality of sleep. *Journal of Clinical Nursing*. 2009; 18(1):13-21.

Ticho SR, Radulovacki M. Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1991; 40(1):33–40.

-Sites internet

Banque de Schémas - SVT - Académie de Dijon. Hypnogramme : déroulement d'une nuit de sommeil, [en ligne], <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article3044>, consulté le 20 avril 2016.

Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Tout savoir sur le sommeil, [en ligne], <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil>, consulté le 4 février 2016.

Sommeil.org. Les cycles du sommeil, [en ligne], <http://www.sommeil.org/index.php/comprendre-le-sommeil/les-cycles-du-sommeil/>, consulté le 2 février 2016.

Pathologies cardiovasculaires

-Articles de périodiques

Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006; 54(1):229-234.

Ammar R, Song JC, Kluger J, *et al*. Evaluation of electrocardiographic and hemodynamic effects of caffeine with acute dosing in healthy volunteers. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2001; 21(4):437–442.

Arauz J, Moreno MG-, Cortés-Reynosa P, *et al*. Coffee attenuates fibrosis by decreasing the expression of TGF- β and CTGF in a murine model of liver damage: Coffee attenuates experimental liver fibrosis. *Journal of Applied Toxicology*. 2013; 33(9):970-979.

Arauz J, Zarco N, Segovia J, *et al*. Caffeine prevents experimental liver fibrosis by blocking the expression of TGF- β . *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014; 26(2):164-173.

Bonita J, Mandarano M, Shuta D, *et al*. Coffee and cardiovascular disease: In vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacological Research*. 2007; 55(3):187-198.

Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51(8):802-809.

Caldeira D, Martins C, Alves LB, *et al*. Caffeine does not increase the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*. 2013; 99(19):1383-1389.

Cheng M, Hu Z, Lu X, *et al*. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014; 30(4):448-454.

Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, *et al*. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014 ; 129 :643-659.

Donnerstein R., Zhu D, Samson R, *et al*. Acute effects of caffeine ingestion on signal averaged electrocardiograms. *American Heart Journal*. 1998; 136(4):643-646.

Freedman ND, Park Y, Abnet CC, *et al*. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(20):1891–1904.

Geleijnse JM. Habitual coffee consumption and blood pressure: an epidemiological perspective. *Vascular Health and Risk Management*. 2008; 4(5):963.

Graham IM, Daly LE, Refsum HM, *et al*. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project. *Journal of the American Medical Association*. 1997; 277(22):1775–1781.

Guessous I, Eap CB, Bochud M. Blood pressure in relation to coffee and caffeine consumption. *Current Hypertension Reports*. 2014 ; 16(9):1-9.

Kokubo Y, Iso H, Saito I, *et al*. The impact of green tea and coffee consumption on the

reduced risk of stroke incidence in Japanese population the japan public health center-based study cohort. *Stroke*. 2013; 44(5):1369–1374.

Koning Gans JM, Uiterwaal CSPM, van der Schouw YT, *et al*. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010; 30(8):1665-1671.

Larsson SC. Coffee, tea, and cocoa and risk of stroke. *Stroke*. 2014; 45(1):309-314.

Larsson SC, Mannisto S, Virtanen MJ, *et al*. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. *Stroke*. 2008; 39(6):1681-1687.

Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, *et al*. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation*. 2009; 119(8):1116-1123.

Lopez-Garcia E, van Dam RM, Li TY, *et al*. The relationship of coffee consumption with mortality. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 148(12):904–914.

Malerba S, Turati F, Galeone C, *et al*. A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases. *European Journal of Epidemiology*. 2013; 28(7):527-539.

Michel J-B, Arnal J-F. Monoxyde d'azote et hypertension artérielle. *Médecine/sciences*. 1993 ; 9 :1061-1067.

Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, *et al*. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2012; 55(2):429-436.

Mukamal KJ, Hallqvist J, Hammar N, *et al*. Coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction: the Stockholm heart epidemiology program. *American Heart Journal*. 2009; 157(3):495–501.

Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, *et al*. Caffeinated coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2004; 147(6):999–1004.

Nardini M, D'Aquino M, Tomassi G, *et al*. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by caffeic acid and other hydroxycinnamic acid derivatives. *Free Radical Biology & Medicine*. 1995; 19:541-552.

Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, *et al*. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*. 2005; 23(5):921–928.

Nurminen M-L, Niittynen L, Korpela R, *et al*. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999; 53(11):831–839.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, *et al*. The J-shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *The Journal of Nutrition*. 2003; 133(10):3228–3232.

Pase MP, Grima NA, Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial

stiffness: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 93(2):446-454.

Refsum H, Ueland PM, Nygard O, *et al*. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual Review of Medicine*. 1998; 49(1):31-62.

Rustan AC, Halvorsen B, Huggett AC, *et al*. Effect of coffee lipids (cafestol and kahweol) on regulation of cholesterol metabolism in HepG2 Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997; 17(10):2140-2149.

Shi J, Benowitz NL, Denaro CP, *et al*. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of caffeine: tolerance to pressor effects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1993; 53(1):6-14.

Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, *et al*. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2012; 30(12):2245-2254.

Suzuki A, Kagawa D, Fujii A, *et al*. Short and long term effects of ferulic acid on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*. 2002; 15:351-357.

Suzuki A, Kagawa D, Ochiai R, *et al*. Green coffee bean extract and its metabolites have a hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Research*. 2002; 25(1):99-107.

Suzuki A, Yamamoto N, Jokura H, *et al*. Chlorogenic acid attenuates hypertension and improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension*. 2006; 24(6):1065-1073.

Tavani A, Bertuzzi M, Negri E, *et al*. Alcohol, smoking, coffee and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *European Journal of Epidemiology*. 2001; 17(12):1131-1137.

Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1996; 89(11):618-623.

Zhang Z, Hu G, Caballero B, *et al*. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 93(6):1212-1219.

Zhao Y, Wang J, Ballevre O, *et al*. Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids. *Hypertension Research*. 2012; 35(4):370-374.

-Livres

Allain P. Les médicaments. 3^e éd. CdM Editions; 2000. 500 p.

-Sites internet

Sparshott A. A quick guide to ECG, [en ligne], <http://www.ivline.org/2010/05/quick-guide-to-ecg.html>, consulté le 21 janvier 2016.

Taboulet P. L'ECG de A à Z, [en ligne], <http://www.e-cardiogram.com/ecg->

lexique_alpha.php?terme_lex=i&id_lex=414, consulté le 21 avril 2016.

-Thèse

Dubois R. Application des nouvelles méthodes d'apprentissage à la détection précoce d'anomalies en électrocardiographie. 2004. Thèse de doctorat : électronique. Université Paris 6. Paris.

Maladies neurodégénératives

• Café et maladie d'Alzheimer

-Articles de périodiques

Botton PH, Costa MS, Ardais AP, *et al.* Caffeine prevents disruption of memory consolidation in the inhibitory avoidance and novel object recognition tasks by scopolamine in adult mice. *Behavioural Brain Research*. 2010; 214(2):254-259.

Broe GA, Henderson AS, Creasey H *et al.* A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology*. 1990; 40(11):1698-1698.

Butterfield DA, Perluigi M, Sultana R. Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics. *European Journal of Pharmacology*. 2006; 545(1):39-50.

Canas PM, Porciúncula LO, Cunha GMA, *et al.* Adenosine A2A receptor blockade prevents synaptotoxicity and memory dysfunction caused by β -amyloid peptides via p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *The Journal of Neuroscience*. 2009; 29(47):14741-14751.

Cao C, Cirrito JR, Lin X, *et al.* Caffeine suppresses amyloid- β levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009; 17(3):681-697.

Cho J-Y, Kim H-S, Kim D-H, *et al.* Inhibitory effects of long-term administration of ferulic acid on astrocyte activation induced by intracerebroventricular injection of β -amyloid peptide (1-42) in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005; 29(6):901-907.

Dall'igna OP, Porciúncula LO, Souza DO, *et al.* Neuroprotection by caffeine and adenosine A_{2A} receptor blockade of β -amyloid neurotoxicity. *British Journal of Pharmacology*. 2003; 138(7):1207-1209.

Doležal V, Kašparová, J. β -amyloid and cholinergic neurons. *Neurochemical research*. 2003 ; 28(3-4), 499-506.

Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, *et al.* Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009 ; 16(1) : 85-91.

Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, *et al.* Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011 ; 23(4):607-615.

Jarvis, M.J. Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology*. 1993 ; 110 : 45-52.

Johnson-Kozlow M. Coffee consumption and cognitive function among older adults. *American Journal of Epidemiology*. 2002; 156(9):842-850.

Kovac A, Zilka N, Kazmerova Z, *et al*. Misfolded truncated protein induces innate immune response via MAPK pathway. *The Journal of Immunology*. 2011; 187(5):2732-2739.

Kovacech B, Novak M. Tau truncation is a productive posttranslational modification of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*. 2010 ; 7(8):708-716.

Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, *et al*. Coffee drinking in middle age is not associated with cognitive performance in old age. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 90(3):640-646.

Laurent C, Burnouf S, Ferry B, *et al*. A2A adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of tauopathy. *Molecular psychiatry*. 2014; 21:97-107.

Laurent C, Eddarkaoui S, Derisbourg M, *et al*. Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiology of Aging*. 2014; 35(9):2079–2090.

Ng T-P, Feng L, Niti M, *et al*. Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 88(1):224–231.

Rahman A. The role of adenosine in Alzheimer's disease. *Current neuropharmacology*. 2009; 7(3):207–216.

Ritchie K, Carriere I, de Mendonca, A, *et al*. The neuroprotective effects of caffeine: A prospective population study (the three city study). *Neurology*. 2007 ; 69, 536-545.

Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, *et al*. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *International Journal of Epidemiology*. 2001; 30(3):590-597.

Vanboxtel M, Schmitt J, Bosma H, *et al*. The effects of habitual caffeine use on cognitive change: a longitudinal perspective. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2003; 75(4):921-927.

Van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, *et al*. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 61(2):226–232.

Zilka N, Stozicka Z, Kovac A, *et al*. Human misfolded truncated tau protein promotes activation of microglia and leukocyte infiltration in the transgenic rat model of tauopathy. *Journal of Neuroimmunology*. 2009; 209(1-2):16-25.

-Sites internet

Nutriting. Tout savoir sur le thé, [en ligne], <http://www.nutriting.com/conseils-sante/tout->

savoir-sur-le-the/, consulté le 18 avril 2016.

Organisation mondiale de la santé. La démence, [en ligne], <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/>, consulté le 15 février 2016.

• Café et maladie de Parkinson

-Articles de périodiques

Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, *et al.* Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *American Journal of Epidemiology*. 2002; 155(8):732-738.

Cieślak M, Komoszyński M, Wojtczak A. Adenosine A2A receptors in Parkinson's disease treatment. *Purinergic Signalling*. 2008; 4(4):305-312.

Costa J, Lunet N, Santos C, *et al.* Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010; 20(1):221-38.

Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, *et al.* Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *American Journal of Epidemiology*. 2012;175(11):1200-1207.

Palacios N, Gao X, McCullough ML, *et al.* Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Movement Disorders*. 2012; 27(10):1276-1282.

Prediger RD. Effects of caffeine in Parkinson's disease: from neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010; 20(1):205-220.

Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease: Coffee, tea and caffeine and PD risk. *Geriatrics & Gerontology International*. 2014; 14(2):430-439.

Sääksjärvi K, Knekt P, Rissanen H, *et al.* Prospective study of coffee consumption and risk of Parkinson's disease. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 62(7):908-915.

Trinh K, Andrews L, Krause J, *et al.* Decaffeinated coffee and nicotine-free tobacco provide neuroprotection in drosophila models of Parkinson's disease through an NRF2-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience*. 2010; 30(16):5525-5532.

Wirdefeldt K, Gatz M, Pawitan Y, *et al.* Risk and protective factors for Parkinson's disease: a study in Swedish twins. *Annals of Neurology*. 2005; 57(1):27-33.

-Sites internet

Haute autorité de santé. Guide du parcours de soins-Maladie de Parkinson, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf, consulté le 24 avril 2016.

Pubchem. Istradefylline, [en ligne],

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Istradefylline>, consulté le 21 avril 2016.

US National Institutes of Health. An extension of istradefylline in orth American Parkinson's disease patients who have completed study 6002-INT-001, [en ligne], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00199381?term=istradefylline&phase=2&rank=4>, consulté le 21 avril 2016.

- **Sclérose en plaques**

-Article de périodique

Hedström AK, Mowry EM, Gianfrancesco MA, *et al.* High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016; 87(5):454-460.

Café et maladies cancéreuses

-Articles de périodiques

Bøhn SK, Blomhoff R, Paur I. Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2014; 58(5):915-930.

Cardin R, Picciocchi M, Martines D, *et al.* Effects of coffee consumption in chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. *Digestive and Liver Disease*. 2013; 45(6):499-504.

Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, *et al.* Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food and Chemical Toxicology*. 2002; 40(8):1155-1163.

Higgins LG, Cavin C, Itoh K, *et al.* Induction of cancer chemopreventive enzymes by coffee is mediated by transcription factor Nrf2. Evidence that the coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol confer protection against acrolein. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008; 226(3):328-337.

Kono Y, Shibata H, Kodama Y, *et al.* The suppression of the N-nitrosating reaction by chlorogenic acid. *Biochemical Journal*. 1995; 312(3):947-953.

Lee WJ. Inhibition of DNA methylation by caffeic acid and chlorogenic acid, two common catechol-containing coffee polyphenols. *Carcinogenesis*. 2006; 27(2):269-277.

Merighi S, Benini A, Mirandola P, *et al.* Caffeine inhibits adenosine-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1, vascular endothelial growth factor, and interleukin-8 expression in hypoxic human colon cancer cells. *Molecular Pharmacology*. 2007; 72(2):395-406.

Shim SG, Jun DW, Kim EK, *et al.* Caffeine attenuates liver fibrosis via defective adhesion of hepatic stellate cells in cirrhotic model: Caffeine and hepatic fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 28(12):1877-1884.

-Sites internet

Inserm. Dossier de presse-nutrinet, [en ligne], <http://www.inserm.fr/ezfind/research>, consulté le 15 avril 2016.

Institut national du cancer. Les données essentielles, [en ligne], <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles.html>, consulté le 24 avril.

-Thèses

Fourquet S. Regulation redox des facteurs des transcriptions de la famille CNC-bZip Nrf2 et Bach2. 2008. 117 p. Thèse de doctorat : biologie. Université Paris Sud. Paris XI.

• Cancer de la prostate

-Articles de périodiques

Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Coffee consumption and risk of nonaggressive, aggressive and fatal prostate cancer-a dose-response meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2014; 25(3):584-591.

Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, *et al*. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *British Journal of Cancer*. 1999; 80(7):930.

Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2006; 188(2):231-244.

Gann PH, Hennekens CH, Ma J, *et al*. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996; 88(16):1118-1126.

Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2001; 60(1):91-106.

Kaaks R, Lukanova A, Sommersberg B. Plasma androgens, IGF-1, body size, and prostate cancer risk: a synthetic review. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2000; 3(3):157-172.

Liu H, Hu G-H, Wang X-C, *et al*. Coffee consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *Nutrition and Cancer*. 2015; 67(3):392-400.

Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, *et al*. A protective effect of adiponectin against oxidative stress in Japanese Americans: the association between adiponectin or leptin and urinary isoprostane. *Metabolism*. 2005; 54(2):194-199.

Park C-H, Myung S-K, Kim T-Y, *et al*. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *British Journal of Urology International*. 2010; 106(6):762-769.

Roddam AW, Allen NE, Appleby P, *et al*. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 100(3):170-183.

Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, *et al*. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18(4):847.

Svartberg J, Midtby M, Bonna KH, *et al*. The associations of age, lifestyle factors and chronic

disease with testosterone in men: the Tromso Study. *European Journal of Endocrinology*. 2003; 149(2):145–152.

Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, *et al.* Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the health professionals follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103(11):876-884.

Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92(18):1472–1489.

• Cancer du sein

-Articles de périodiques

Baker JA, Beehler GP, Sawant AC, *et al.* Consumption of coffee, but not black tea, is associated with decreased risk of premenopausal breast cancer. *The Journal of Nutrition*. 2006; 136(1):166–171.

Jernstrom H. Predictors of the plasma ratio of 2-hydroxyestrone to 16alpha-hydroxyestrone among pre-menopausal, nulliparous women from four ethnic groups. *Carcinogenesis*. 2003; 24(5):991–1005.

Jiang W, Wu Y, Jiang X. Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: An updated dose–response meta-analysis of 37 published studies. *Gynecologic Oncology*. 2013; 129(3):620-629.

Jin Z, MacDonald RS. Soy isoflavones increase latency of spontaneous mammary tumors in mice. *The Journal of Nutrition*. 2002; 132(10):3186–3190.

Lamartiniere CA. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 71(6):1705–1707.

Li J, Seibold P, Chang-Claude J, *et al.* Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2011; 13(3):49.

Limer JL, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Research*. 2004; 6(3):119–132.

Nkondjock A, Ghadirian P, Kotsopoulos J, *et al.* Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International Journal of Cancer*. 2006; 118(1):103–107.

Olsen A, Knudsen KEB, Thomsen BL, *et al.* Plasma enterolactone and breast cancer incidence by estrogen receptor status. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2004; 13(12):2084–2089.

Wolf from DM, Rao AR, Welsch CW. Caffeine inhibits development of benign mammary gland tumors in carcinogen-treated female Sprague-Dawley rats. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1991; 19(3):269–275.

-Sites internet

Afssaps, afssa. Sécurité et bénéfices des phyto-oestrogènes apportés par l'alimentation-recommandations, [en ligne], <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>, consulté le 19 avril 2016.

Institut national du cancer. Prédispositions génétiques, [en ligne], <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>, consulté le 18 février 2016.

Institut national du cancer. Traitement, [en ligne], <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements>, consulté le 24 avril 2016.

-Thèse

Aubé M. Etude des effets endocriniens produits par les organochlorés en lien avec la carcinogenèse mammaire. 2008. 195 p. Thèse de doctorat : physiologie-endocrinologie. Faculté de médecine de l'Université Laval. Québec.

• Cancer de la peau

-Articles de périodiques

Abel EL, Hendrix SO, McNeeley SG, *et al.* Daily coffee consumption and prevalence of nonmelanoma skin cancer in Caucasian women. *European Journal of Cancer Prevention*. 2007; 16(5):446–452.

Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, *et al.* Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *American Journal of Epidemiology*. 1986; 123(5):894–900.

Huang MT, Xie JG, Wang ZY, *et al.* Effects of tea, decaffeinated tea, and caffeine on UVB light-induced complete carcinogenesis in SKH-1 mice: demonstration of caffeine as a biologically important constituent of tea. *Cancer Research*. 1997; 57(13):2623-2629.

Koo S-W, Hirakawa S, Fujii S, *et al.* Protection from photodamage by topical application of caffeine after ultraviolet irradiation. *British Journal of Dermatology*. 2007; 156(5):957-964.

Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, *et al.* Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015; 107(2):421.

Lou Y-R, Lu Y-P, Xie J-G, *et al.* Effects of oral administration of tea, decaffeinated tea, and caffeine on the formation and growth of tumors in high-risk SKH-1 mice previously treated with ultraviolet B light. *Nutrition and Cancer*. 1999; 33(2):146-153.

Lu Y-P, Lou Y-R, Xie J-G, *et al.* Caffeine and caffeine sodium benzoate have a sunscreen effect, enhance UVB-induced apoptosis, and inhibit UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis*. 2007; 28(1):199-206.

Lu Y-P, Lou Y-R, Xie J-G, *et al.* Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced

skin tumors in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002; 99(19):12455–12460.

Rees JR, Stukel TA, Perry AE, *et al.* Tea consumption and basal cell and squamous cell skin cancer: Results of a case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 56(5):781-785.

Song F, Qureshi AA, Han J. Increased caffeine intake ss associated with reduced risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Research*. 2012; 72(13):3282-3289.

Stensvold MI, Jacobsen BK. Coffee and cancer: a prospective study of 43,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes & Control*. 1994; 5(5):401–408.

Partie n°3 : le pharmacien d'officine et le café

Café et douleur

-Articles de périodiques

Ahlijanian MK, Takemori AE. Effects of (-)-N6-(R-phenylisopropyl)-adenosine (PIA) and caffeine on nociception and morphine-induced analgesia, tolerance and dependence in mice. *European Journal of Pharmacology*. 1985; 112(2):171-179.

Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD009281

Diamond S. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000; 68(3):312-319.

Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L, *et al.* The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*. 2005; 25(10):776-787.

Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annual Review of Neuroscience*. 2001; 24(1):31–55.

Eisenach JC. Muscarinic-mediated analgesia. *Life Sciences*. 1999; 64(6-7):549-554.

Esser MJ, Sawynok J. Caffeine blockade of the thermal antihyperalgesic effect of acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*. 2000; 399(2):131-139.

Fennelly M, Galletly DC, Purdie GI. Is caffeine withdrawal the mechanism of postoperative headache? *Anesthesia & Analgesia*. 1991; 72(4):449–453.

Fiebich BL, Biber K, Lieb K, *et al.* Cyclooxygenase-2 expression in rat microglia is induced by adenosine A2a receptors. *Glia*. 1996; 18(2):152-180.

Fiebich BL, Lieb K, Hüll M, *et al.* Effects of caffeine and paracetamol alone or in

combination with acetylsalicylic acid on prostaglandin E2 synthesis in rat microglial cells. *Neuropharmacology*. 2000; 39(11):2205-2213.

Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Caffeine induces central cholinergic analgesia. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1997; 356(5):590–595.

Guzzo LS, Perez AC, Romero TR, *et al.* Cafestol, a coffee-specific diterpene, induces peripheral antinociception mediated by endogenous opioid peptides. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012; 39(5):412-416.

Holle D, Naegel S, Krebs S, *et al.* Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalalgia*. 2010; 30(12):1435-1442.

Holle D, Obermann M. Hypnic headache and caffeine. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2012; 12(9):1125-1132.

Justice E, Carruthers DM. Cardiovascular risk and COX-2 inhibition in rheumatological practice. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 19(1):1-5.

Kim JY, Jung KS, Jeong HG. Suppressive effects of the kahweol and cafestol on cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *FEBS Letters*. 2004; 569(1-3):321-326.

Laska EM, Sunshine A, Mueller F, *et al.* Caffeine as an analgesic adjuvant. *The Journal of American Association*. 1984; 251(13):1711–1718.

Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, *et al.* Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1994; 56(5):576–586.

Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*. 2002; 66(6):355–474.

Misra AL, Pontani RB, Vadlamani NL. Potentiation of morphine analgesia by caffeine. *British Journal of Pharmacology*. 1985; 84(4):789–791.

Radhakrishnan R, Sluka KA. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Neuropharmacology*. 2003; 45(8):1111–1119.

Renner B, Clarke G, Grattan T, *et al.* Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 47(6):715-726.

Sawynok J. Caffeine and pain. *Pain*. 2011; 152(4):726-729.

Sawynok J, Reid AR, Doak GJ. Caffeine antinociception in the rat hot-plate and formalin tests and locomotor stimulation: involvement of noradrenergic mechanisms. *Pain*. 1995; 61(2):203-213.

Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacological Reviews*. 1993; 45(1):43–85.

Tomić MA, Vučković SM, Stepanović-Petrović RM, *et al.* The anti-hyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepine are attenuated by treatment with adenosine receptor

antagonists. *Pain*. 2004; 111(3):253-260.

Weber JG, Ereth MH, Danielson DR. Perioperative ingestion of caffeine and postoperative headache. *Mayo Clinic Proceedings*. 1993 ; 68(9):842–845.

-Livres

Nehlig A. Coffee, tea, chocolate, and the brain. Boca Raton: CRC Press; 2004. 237 p.

Sawynok J. Methylxanthines. Berlin : Springer Berlin Heidelberg; 2011. 11, Methylxanthines and Pain. p.311-329.

Café et sport

-Articles de périodiques

Armstrong LE, Pumerantz AC, Roti MW, *et al.* Fluid, electrolyte, and renal indices of hydration during 11 days of controlled caffeine consumption. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2005; 15(3):252-265.

Bridge CA, Jones MA. The effect of caffeine ingestion on 8 km run performance in a field setting. *Journal of Sports Sciences*. 2006; 24(4):433-439.

Burke LM. Caffeine and sports performance. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2008; 33(6):1319-1334.

Cohen BS, Nelson AG, Prevost MC, *et al.* Effects of caffeine ingestion on endurance racing in heat and humidity. *European Journal of Applied Physiology*. 1996; 73(3-4):358-363.

Cox GR, Desbrow B, Montgomery PG, *et al.* Effect of different protocols of caffeine intake on metabolism and endurance performance. *Journal of Applied Physiology*. 2002; 93(3):990-999.

Doherty M, Smith PM. Effects of caffeine ingestion on exercise testing: a meta-analysis. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2004; 14(6):626-646.

Doherty M, Smith PM. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2005; 15(2):69–78.

Ganio MS, Casa DJ, Armstrong LE, *et al.* Evidence-based approach to lingering hydration questions. *Clinics in Sports Medicine*. 2007; 26(1):1–16.

Hogervorst E, Bandelow S, Schmitt J, *et al.* Caffeine improves physical and cognitive performance during exhaustive exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2008; 40(10):1841-1851.

Hunter A, St CGA, Collins MR, *et al.* Caffeine ingestion does not alter performance during a 100-km cycling time-trial performance. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2002; 12:438-452.

Jacobson TL, Febbraio MA, Arkinstall MJ, *et al.* Effect of caffeine co-ingested with carbohydrate or fat on metabolism and performance in endurance-trained men. *Experimental Physiology*. 2001; 86(1):137–144.

Killer SC, Blannin AK, Jeukendrup AE. No evidence of dehydration with moderate daily coffee intake: a counterbalanced cross-over study in a free-living population. *PLoS ONE*. 2014; 9(1):1–8.

Kovacs EMR, Stegen JHCH, Brouns F. Effect of caffeinated drinks on substrate metabolism, caffeine excretion, and performance. *Journal of Applied Physiology*. 1998; 85(2):709-715.

Maughan RJ, Griffin J. Caffeine ingestion and fluid balance: a review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2003; 16(6):411–420.

Nehlig A, Debry G. Caffeine and sports activity: a review. *International Journal of Sports Medicine*. 1994; 15(5):215-223.

Strupler M, Perret C. Les substances dopantes et la lutte contre le dopage dans le sport- quelques informations sur la problématique du dopage. *Forum Medical Suisse*. 2012; 12(8):165-169.

Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Kovacs EMR. The effect of two sports drinks and water on GI complaints and performance during an 18-km run. *International Journal of Sports Medicine*. 2005; 26(4):281-285.

Wiles JD, Bird SR, Hopkins J, *et al.* Effect of caffeinated coffee on running speed, respiratory factors, blood lactate and perceived exertion during 1500-m treadmill running. *British Journal of Sports Medicine*. 1992; 26(2):116–120.

-Sites internet

Agence mondiale antidopage. À propos, [en ligne], <https://www.wada-ama.org/fr/a-propos>, consulté le 27 mars 2016.

Agence mondiale antidopage. Bref historique de l'antidopage, [en ligne], <https://www.wada-ama.org/fr/a-propos/bref-historique-de-lantidopage>, consulté le 18 février 2016.

Encyclopédie Larousse. CIO sigle de Comité international olympique, [en ligne], <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/CIO/136095>, consulté le 11 avril 2016.

Publicdomainpictures. Anneaux olympiques, [en ligne], <http://www.publicdomainpictures.net/view-image.php?image=37972>, consulté le 23 avril 2016.

Sénat. Lutte contre le dopage: avoir une longueur d'avance [en ligne], <http://www.senat.fr/rap/r12-782-1/r12-782-18.html>, consulté le 11 avril 2016.

Dépendance, sevrage et surdosage

-Articles de périodiques

Kerrigan S, Lindsey T. Fatal caffeine overdose: two case reports. *Forensic Science International*. 2005; 153(1):67-69.

Nehlig A, Boyet S. Dose-response study of caffeine effects on cerebral functional activity with a specific focus on dependence. *Brain research*. 2000; 858(1):71-77.

Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annual Review of Neuroscience*. 1995; 18(1):463-495.

Silverman K, Evans SM, Strain EC, *et al.* Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *New England Journal of Medicine*. 1992; 327(16):1109-1114.

Thelander G, Jönsson AK, Personne M, *et al.* Caffeine fatalities -do sales restrictions prevent intentional intoxications? *Clinical Toxicology*. 2010; 48(4):354-358.

-Livres

American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 5^e éd. Arlington : American Psychiatric Pub; 2013. 991 p.

Griffiths RR, Mumford GK. Pharmacological aspects of drug dependence. Springer Berlin Heidelberg; 1996. 9, Caffeine reinforcement, discrimination, tolerance and physical dependence in laboratory animals and humans, p. 315-341.

World health organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Genève : World health organization, 2009. 362 p.

-Sites internet

Organisation mondiale de la santé. Syndrome de sevrage, [en ligne], http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/, consulté le 23 février 2016.

Café et interactions médicamenteuses

-Articles de périodiques

Abernethy DR, Todd EL. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1985; 28(4):425-428.

Balogh A, Henschel L, Klinger G, *et al.* Influence of ethinylestradiol-containing combination oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel on caffeine elimination. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1995; 48(2):161-166.

Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, *et al.* Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1998; 18(4):311-316.

Cysneiros RM, Farkas D, Harmatz JS, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic

interactions between zolpidem and caffeine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 82(1):54–62.

Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, *et al.* Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2000; 49(1):59–63.

Haller C. Enhanced stimulant and metabolic effects of combined ephedrine and caffeine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 75(4):259-273.

Lake CR, Rosenberg DB, Gallant S, *et al.* Phenylpropanolamine increases plasma caffeine levels. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1990; 47(6):675-685.

Mattila MJ, Nuotto E. Caffeine and theophylline counteract diazepam effects in man. *Medical Biology*. 1983; 61(16):337-343.

Mattila MJ, Nurminen ML, Vainio P, *et al.* Zolpidem 10 mg given at daytime is not antagonized by 300 mg caffeine in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998; 54(5):421-425.

Mattila MJ, Vainio P, Nurminen ML, *et al.* Midazolam 12 mg is moderately counteracted by 250 mg caffeine in man. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2000; 38(12):581-587.

Pollock BG, Wylie M, Stack JA, *et al.* Inhibition of caffeine metabolism by estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1999; 39(9):936–940.

Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, *et al.* Effect of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentrations in hospitalised patients. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2004; 94(1):13–18.

-Livres

Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. Londres: Pharmaceutical Press; 2009. 423 p.

-Sites internet

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions, [en ligne], <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/%28language%29/fre-FR>, consulté le 17 mars 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-ciprofloxacine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229595.htm>, consulté le 22 mars 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-enoxor, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219609.htm>, consulté le 22 mars 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-floxyfral, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0228404.htm>, consulté le 22 mars 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-norfloxacin, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0204038.htm>, consulté le 22 mars 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-peflacine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223985.htm>, consulté le 4 avril 2016.

Martindale: The Complete Drug Reference. Caffeine [en ligne], https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/ms-621x.htm?q=caffeine&t=search&ss=text&tot=2209&p=1#_hit, consulté le 4 avril 2016.

EurekaSanté. Caféine, [en ligne], <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/caffeine-theine.html>, consulté le 4 avril 2016.

Vidal. Ephédrine, [en ligne], <https://www.vidal.fr/substances/1354/ephedrine/>, consulté le 3 avril 2016.

Médicaments à base de caféine

-Articles de périodiques

Lupi O, Semenovitch IJ, Treu C, *et al.* Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2007; 6(2):102–107.

Velasco MVR, Tano CTN, Machado-Santelli GM, *et al.* Effects of caffeine and siloxanetriol alginate caffeine, as anticellulite agents, on fatty tissue: histological evaluation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2008; 7(1):23–29.

-Sites internet

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Produits cosmétiques, [en ligne], <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques>, consulté le 5 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-actron, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62040674&typedoc=R&ref=R0130104.htm>, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-alepsal, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131780.htm>, consulté le 3 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-citrate de caféine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131778.htm>, consulté le 3 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-claradol cafeine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227725.htm>, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-guronsan, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61889660&typedoc=R&ref=R0199562.htm>, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-gynergene cafeine, [en ligne], http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194886.htm#Rcp_5_2_PropPharmacocinetique_7, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-lamaline, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0177679.htm>, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-lipofeine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0138444.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-mercalm, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68461541&typedoc=R>, consulté le 3 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-migralgine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206192.htm>, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-percutafeine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206695.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit -sédaspir, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68673035&typedoc=R>, consulté le 11 avril 2016.

Produits dérivés à base de caféine

-Article de périodique

Zucconi S, Volpato C, Adinolfi F, *et al.* Gathering consumption data on specific consumer groups of energy drinks. External Scientific Report for European Food Safety Authority. 2013; 190.

-Sites internet

Anses. Caféine et santé, [en ligne], <https://www.anses.fr/fr/content/cafe%C3%A9ine-et>

sant%C3%A9, consulté le 13 avril 2016.

Anses. Evaluation des risques liés à la consommation de boissons dites « énergisantes », [en ligne], <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0212.pdf>, consulté le 13 avril 2016.

Eureka santé. Caféine [en ligne], <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/cafeine-theine.html>, consulté le 13 avril 2016.

Annexe 1

-Sites internet

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-actron, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62040674&typedoc=R&ref=R0130104.htm>, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-alepsal, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131780.htm>, consulté le 3 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-algodol cafeine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67524202&typedoc=R&ref=R0218614.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-antigrippine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0217302.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-aspro cafeine, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60493619&typedoc=R>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-cefaline hauth, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61964091&typedoc=R>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-cephyl, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68419955&typedoc=R>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-citrate de caféine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131778.htm>, consulté le 3 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-claradol cafeine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131778.htm>, consulté le 3 avril 2016.

prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227725.htm, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-excedrinil, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67084685&typedoc=R&ref=R0233125.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-GCform, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0217533.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-guronsan, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61889660&typedoc=R&ref=R0199562.htm>, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-gynergene caféine, [en ligne], http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194886.htm#Rcp_5_2_PropPharmacocinetique_7, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-lamaline, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0177679.htm>, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-lipoféine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0138444.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-mercalm, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68461541&typedoc=R>, consulté le 3 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-metaspirine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0226071.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-migralgine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206192.htm>, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-percutafeine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206695.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-prontalgine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61644230&typedoc=R&ref=R0166333.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des

caractéristiques du produit –sédaspir, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68673035&typedoc=R>, consulté le 11 avril 2016.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-theinol, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66929183&typedoc=R>, consulté le 13 avril 2016.

Annexe 1 : Spécialités médicamenteuses contenant de la caféine

Spécialité	Composition	Indication
Claradol caféiné®⁵⁵² Comprimés ou effervescents	Paracétamol : 500 mg Caféine : 50 mg	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Prontalgine®⁵⁵³ Comprimés	Paracétamol : 400 mg Caféine : 50 mg Codéine : 20 mg	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.
Sedaspir®⁵⁵⁴ Comprimés	Acide acétylsalicylique : 500 mg Caféine : 50 mg Codéine : 20 mg	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.
Aspro Accel®⁵⁵⁵	Acide acétylsalicylique : 500 mg	Traitement

⁵⁵² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-claradol cafeine, *Op.cit.*

⁵⁵³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-prontalgine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61644230&typedoc=R&ref=R0166333.htm>, consulté le 13 avril 2016.

⁵⁵⁴ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-sédaspir, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68673035&typedoc=R>, consulté le 11 avril 2016.

⁵⁵⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-aspro cafeine, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60493619&typedoc=R>, consulté le 13 avril 2016.

Comprimés et comprimés effervescents	Caféine : 50 mg	symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Céfaline Hauth® ⁵⁵⁶ Poudre et comprimés	Paracétamol : 500 mg Caféine : 50 mg	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Actron® ⁵⁵⁷ Comprimés effervescents	Acide acétylsalicylique : 267 mg Paracétamol : 133 mg Caféine : 40 mg	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Lamaline® ⁵⁵⁸ Comprimés et suppositoires	Comprimés : Paracétamol 300 mg Poudre d'opium : 10 mg Caféine : 30 mg Suppositoires : Paracétamol : 500 mg Extrait sec d'opium : 15 mg Caféine : 50 mg	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.
Algodol caféiné® ⁵⁵⁹	Paracétamol : 500 mg	Traitement

⁵⁵⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-cefaline hauth, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61964091&typedoc=R>, consulté le 13 avril 2016.

⁵⁵⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-actron, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62040674&typedoc=R&ref=R0130104.htm>, consulté le 11 avril 2016.

⁵⁵⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-lamaline. *Op.cit.*

⁵⁵⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-algodol cafeine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67524202&typedoc=R&ref=R0218614.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Comprimés	Caféine : 50 mg	symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Antigrippine®⁵⁶⁰ Comprimés	Acide acétylsalicylique : 500 mg Acide ascorbique : 100 mg Caféine : 10 mg	Traitement symptomatique des affections douloureuses et des affections fébriles.
Excedrinil®⁵⁶¹ Comprimés	Acide acétylsalicylique : 250 mg Paracétamol : 250 mg Caféine : 65 mg	Traitement des céphalées et des crises de migraine avec ou sans aura.
Metaspirine®⁵⁶² Comprimés	Acide acétylsalicylique : 475 mg Caféine : 25 mg	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et / ou des états fébriles.
Migralgine®⁵⁶³ Gélules	Paracétamol : 400 mg Caféine : 62.5 mg Codéine : 20 mg	Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.
Théinol®⁵⁶⁴	Pour une cuillère à soupe :	Traitement

⁵⁶⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-antigrippine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0217302.htm>, consulté le 13 avril 2016.

⁵⁶¹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-excedrinil, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67084685&typedoc=R&ref=R0233125.htm>, consulté le 13 avril 2016.

⁵⁶² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-metaspirine, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0226071.htm>, consulté le 13 avril 2016.

⁵⁶³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-migralgine. *Op.cit.*

Solution buvable	Paracétamol : 405 mg Caféine : 36.45 mg	symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Cephyl® ⁵⁶⁵ Comprimés	Acide acétylsalicylique : 330 mg Caféine : 36.600 mg Belladone (teinture): 0.004 µg Spigélie anthelmintique (teinture) : 0.004 µg Gelsemium (teinture) : 0.004 µg Noix vomique (teinture) : 0.004 µg Iris (teinture) : 0,004 µg	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Mercalm® ⁵⁶⁶ Comprimés	Diménhydrinate : 50 mg Caféine : 10 mg	Prévention et traitement du mal des transports.
Alepsal® ⁵⁶⁷ Comprimés	Phénobarbital : 15, 50, 100, 150 mg Caféine : 3.75, 12.5, 25, 37.5 mg	Traitement des épilepsies généralisées et partielles.
Gynergène caféiné® ⁵⁶⁸ Comprimés	Caféine : 100 mg Ergotamine : 1 mg	Traitement de la crise de migraine.
Guronsan® ⁵⁶⁹ Comprimés effervescents	Glucuronamide : 400 mg Acide ascorbique : 500 mg Caféine : 50 mg	Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.
GCform® ⁵⁷⁰	Acide ascorbique : 500 mg	Traitement d'appoint de

⁵⁶⁴ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-theinol, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66929183&typedoc=R>, consulté le 13 avril 2016.

⁵⁶⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-cephyl, [en ligne], <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68419955&typedoc=R>, consulté le 13 avril 2016.

⁵⁶⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-mercalm. *Op.cit.*

⁵⁶⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-alepsal, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131780.htm>, consulté le 3 avril 2016.

⁵⁶⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-gynergene caféine. *Op.cit.*

⁵⁶⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-guronsan. *Op.cit.*

⁵⁷⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-GCform, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0217533.htm>, consulté le 13 avril 2016.

Comprimés effervescents	Glucuronamide : 400 mg Caféine : 50 mg	l'asthénie fonctionnelle.
Citrate de caféine ⁵⁷¹ Solution injectable et buvable	Citrate de caféine : 25 mg/ml	Traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré.
Lipoféine® ⁵⁷² Gel	Caféine : 5%	Traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées localisées.
Percutafeine® ⁵⁷³ Gel	Caféine : 5%	Traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées localisées.

⁵⁷¹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-citrate de caféine. *Op. cit.*

⁵⁷² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-lipoféine. *Op. cit.*

⁵⁷³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit-percutafeine. *Op. cit.*

