

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 21 mars 2014

Par Melle Adeline HUYGHE

Bienfaits et limites
de la consommation
de caféine

Membres du jury :

Président : Monsieur Bailleul François
Professeur de Pharmacognosie, Université Lille 2

Assesseur : Monsieur Dine Thierry
Professeur de Pharmacie clinique, Université Lille 2
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Haubourdin

Membre extérieur: Madame Depelchin Catherine
Pharmacien d'officine à Hazebrouck



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle

M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mlle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie

M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mlle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
----	--------	------------	---------------------------

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Merci à...

Monsieur le Professeur Bailleul, merci d'avoir accepté de me suivre dans l'élaboration de cette thèse, vous avez toujours été disponible. Merci pour vos cours. Je vous souhaite une bonne retraite !

Monsieur le Professeur Dine, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci pour vos cours qui m'ont confirmé l'envie de faire ce métier de pharmacien d'officine.

Madame Depelchin, merci pour votre gentillesse et votre générosité, je suis ravie de vous avoir rencontré tant sur le plan humain que professionnel. Vous m'avez apporté beaucoup durant ces deux années que j'ai passé dans votre pharmacie, je n'en garde que de bons souvenirs ! Je vous en remercie.

Papa et Maman, merci pour tout ! Vous m'avez encouragée à faire le métier dont je rêvais depuis longtemps, vous avez toujours cru en moi. Je vous dois tout. Je vous aime !

Damien, merci mon cœur d'être comme tu es ! Je t'en ai fait baver durant ces années d'examen où j'étais « stresschiante », mais, malgré tout, tu m'as toujours soutenue. Merci à Sony et sa PS ainsi qu'à tes copains pour avoir égayé tes soirées ^^ . Je t'aime !

Zabel, merci pour tout le temps que tu m'as accordé pour me relire, me corriger,... « Ainsi ^^ », j'ai été ravie que tu m'accompagnes, ce fut de bons moments que de lire tes mails et tes commentaires.

Corinne, merci cousine d'avoir résolu mon casse-tête d'analyse du questionnaire et des graphiques associés.

Clémence et Thibaut, merci de m'avoir soutenue durant mes périodes d'examen, et notamment la première année. Je suis fière de vous avoir comme frère et sœur.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	19
CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA CAFEINE	20
I. REPARTITION DE LA CAFEINE DANS LE MONDE VEGETAL	21
A. Le caféier	21
1. Famille	21
2. Géographie	21
3. Morphologie	22
4. Partie utilisée	23
5. Culture	24
6. Composition chimique	25
• Torréfaction.....	27
7. Différences entre les deux principales espèces : coffea arabica/robusta	27
• Coffea arabica	28
• Coffea canephora appelé café robusta	28
8. Café soluble	28
9. Pharmacopée française.....	28
10. Des grains de café a la boisson recherchée	28
➤ Modes de préparation.....	29
➤ Modes de consommation	29
B. Le théier.....	31
1. Famille	31
2. Géographie	31
3. Histoire.....	32
4. Morphologie.....	32
5. Récolte.....	33
6. Partie utilisée	33
• Thé noir.....	34
• Thé vert.....	34
• Thé oolong.....	34
7. Composition.....	34
• Thé vert.....	34
• Thé noir.....	35
8. Utilisations	36
9. Pharmacopée française.....	36
C. Le Cacaoyer	36
1. Famille	37
2. Géographie	37
3. Histoire.....	37
4. Morphologie.....	37
5. Partie utilisée	38
• Fermentation.....	39
• Sechage des graines	39
6. Culture - Variétés.....	39
7. Composition.....	40
8. Utilisations	41
9. Aspects réglementaires : chocolat	41
D. Le Kolatier	42

1.	Famille	42
2.	Géographie	42
3.	Histoire.....	42
4.	Morphologie.....	43
5.	Partie utilisée	43
6.	Composition.....	44
7.	Utilisations	44
E.	Le Maté.....	44
1.	Famille	45
2.	Géographie	45
3.	Morphologie.....	45
4.	Partie utilisée	45
5.	Culture – Récolte.....	45
6.	Composition.....	46
7.	Utilisations	46
8.	Pharmacopée française.....	47
F.	Le Guarana	47
1.	Famille	47
2.	Géographie	47
3.	Morphologie.....	48
4.	Partie utilisée	48
5.	Composition.....	48
6.	Utilisations	49
7.	Pharmacopée française.....	49
II.	LA CAFEINE	50
A.	Propriétés physico chimiques	50
1.	Structure chimique de la caféine	50
2.	Aspect physico chimique de la caféine	51
3.	Masse molaire de la caféine.....	51
4.	Température de fusion	52
B.	Teneurs approximatives en caféine des produits de consommation courante ..	52
C.	Production et Consommation moyenne de caféine à l'échelle mondiale, européenne et française	53
1.	Production mondiale.....	53
2.	Consommation à l'échelle mondiale.....	54
3.	Consommation à l'échelle européenne	56
4.	Cas du canada	56
5.	En France	56
D.	D'un point de vue pharmacinetique	56
1.	Résorption	56
2.	Distribution et métabolisation	57
	➤ Paraxanthine.....	58
	➤ Théobromine.....	58
	➤ Théophylline	59
	• Eléments diminuant la demi-vie.....	59
	• Eléments augmentant la demi-vie	59
3.	Elimination	60
4.	Effets de la grossesse et de l'allaitement sur le métabolisme de la caféine	60
E.	Activités démontrées liées à la présence de caféine.....	60
1.	Mécanisme d'action mettant en jeu l'AMP cyclique	60

• Action antagoniste compétitive des récepteurs A1 et de certains récepteurs A2 de l'adénosine.....	60
➤ L'adénosine	60
➤ ATP.....	61
➤ Effet de la caféine sur les récepteurs de l'adénosine.....	63
✓ Récepteurs A1	63
✓ Récepteurs A2A.....	64
✓ Récepteurs a2B ET A3.....	65
✓ Bilan de l'action de la caféine sur les récepteurs de l'adénosine.....	65
• Inhibiteurs compétitifs mais non sélectifs des phosphodiésterases.....	66
• Bilan.....	66
2. Autres mécanismes.....	67
• Augmentation de la concentration de calcium.....	67
• Vasodilatation	67
• Effet diurétique	68
• Effets sur le système endocrinien	68
• Autres actions	68
3. Conclusion.....	68
F. Action des autres constituants du café.....	68
G. Un point sur le café décaféiné.....	69
➤ Décaféination.....	69
III. LES BIENFAITS SUR L'ORGANISME.....	70
A. Effets de la cafeine sur le système nerveux central.....	70
1. La caféine est-elle un psychotrope ?.....	70
2. Mémoire et concentration	72
3. Stimulant de l'organisme	72
4. Vigilance – sommeil.....	73
5. Stress - Anxiété	76
6. Caféine et Humeur	77
7. Performance	79
8. La cafeine et le sport	79
• Mécanisme	80
• Effets de la caféine sur les performances sportives.....	80
• Etude chez la souris	80
• Caféine et oxygénation tissulaire	81
• La cafeine augmente-t-elle les performances et l'endurance ?	81
B. Effets sur le diabete.....	81
1. Introduction	82
2. Prévention du diabète.....	82
3. Etudes chez les diabétiques.....	84
4. Diabète gestationnel.....	84
5. Mécanisme	84
6. Résistance à l'insuline	85
C. Effets sur le systeme cardiovasculaire.....	85
1. Mécanisme	85
2. Consommation en quantité modérée	87
3. Tachycardie	87
4. Hypertension artérielle.....	87
• A court terme	87
• A long terme	88
5. Arythmie.....	89
• Mécanisme	89

• Implication de la caféine dans l'arythmie.....	89
6. Coronaropathies et infarctus du myocarde	89
7. Accident vasculaire cérébral.....	90
• Effet protecteur	91
• Conséquences de l'Accident Vasculaire Cérébral	91
• Effet de l'association caféine et alcool	91
8. Conclusion.....	92
D. Effets sur le système digestif	93
1. Effets sur la salivation.....	93
2. Effets sur le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO)	93
3. Effets sur la muqueuse gastrique	94
4. Effets sur la vidange gastrique	94
5. Effets sur la motilité intestinale	94
6. Caféine et lithiase biliaire.....	95
E. Effets sur le système hépatobiliaire et sur le pancreas exocrine	96
1. Système hépatobiliaire	96
2. Effets sur le pancréas exocrine	96
• Effets sur les pancréatites	97
F. Effets sur le système respiratoire	97
1. Asthmatique.....	97
2. Utilisation de la caféine dans l'apnée du nouveau-né prématuré	98
G. Effets sur la maladie de Parkinson.....	98
1. Mécanisme	98
2. La caféine protégerait contre la maladie de Parkinson	100
3. La caféine diminuerait les symptômes de la maladie.....	101
H. Effets sur la maladie d'Alzheimer	102
I. Effet sur la sclérose en plaques.....	104
• Etude sur une souris transgénique.....	104
J. Action de la caféine sur les douleurs	104
• Mécanisme	105
• Cas de la migraine.....	105
• Autres douleurs	106
K. Caféine et acide urique.....	106
L. Autres actions du café et de la caféine.....	107
1. Propriétés anticellulitiques et amincissantes.....	107
2. Effet ergogène	108
3. Effets du café sur les glandes endocrines.....	108
IV. EFFETS INDESIRABLES ET LIMITES A LA PRISE DE CAFEINE	109
A. Sensibilité à la caféine.....	109
1. Composante génétique	109
2. Gène du « métabolisme ralenti »	109
3. Paraxanthine.....	110
B. Effets sur le système psychologique et neurologique.....	110
1. La caféine est-elle une drogue?	110
2. Syndrome de caféinisme et intoxication à la caféine	112

•	Toxicité	112
•	Caféinisme.....	112
3.	Hallucinations	113
4.	Dépendance	113
5.	Syndrome de sevrage	114
6.	Tolérance.....	115
7.	Cas des Boissons dites énergisantes (bde)	115
•	Historique et législation	115
•	Effets indésirables	117
•	Association à l'alcool	117
8.	Epilepsie	118
C.	Effets sur la cancérogénèse	118
•	Effets génotoxiques – mutagènes	119
•	Expérimentation chez l'animal.....	119
•	Evaluation sur l'homme	119
1.	Cancers majoritairement féminins	120
➤	Cancer du col de l'utérus.....	120
➤	Cancer de l'endomètre	120
➤	Cancers épithéliaux ovariens	121
➤	Cancer du sein	121
2.	Cancers majoritairement masculins	123
➤	Cancer de la prostate	123
➤	Cancer de la vessie	124
➤	Cancer hépatique	124
3.	Cancers mixtes.....	125
➤	Cancer colorectal.....	125
➤	Cancer du pancréas	126
➤	Gliomes.....	127
➤	Cancers bucco-pharyngés et oesophagiens	127
4.	Bilan.....	127
5.	Molécules en cause.....	128
➤	Effets des diterpènes.....	128
➤	La caféine	128
➤	Autres	129
D.	Effets sur le système cardio-vasculaire.....	129
1.	Effets sur la tension artérielle	129
2.	Fibrillation auriculaire.....	130
3.	La caféine et les lipides	130
E.	Effets sur le système osseux	131
F.	La caféine et le syndrome des jambes sans repos.....	133
G.	Fertilité-Reproduction- Nouveau né	133
1.	Fertilité	133
2.	Effets de la prise de caféine pendant la grossesse sur le nourrisson	134
3.	Effets de la caféine durant la grossesse	134
•	Effets de la caféine chez des rongeurs	134
•	Effets de la caféine sur le nourrisson	135
➤	Poids de naissance	135
➤	Avortements spontanés.....	136
➤	Problèmes cardiaques et respiratoires.....	137
4.	Caféine et allaitement.....	137
V.	RECOMMANDATIONS EN TERMES DE CONSOMMATION ET CONSEILS A L'OFFICINE.....	138

A.	Femmes en âge de procréer	138
B.	Femmes enceintes et allaitantes	138
C.	Enfants	139
D.	Femmes en période de ménopause	139
E.	Intéraction avec les médicaments.....	140
1.	Intéraction Caféine - ATB	140
2.	Intéraction Caféine - clozapine (Léponex®)	140
3.	Intéraction Cafeine – clopidogrel (Plavix®)	140
F.	Conseils à l'officine.....	141
•	Insomnie	141
•	Anxiété.....	141
•	Pathologies cardiaques	141
•	Epilepsie	142
•	Polyarthrite rhumatoïde	142
•	Couples désirant un enfant.....	142
•	Osteoporose	143
•	Maladies de l'œil.....	143
➤	Glaucome	143
➤	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age.....	143
•	Changement fibrokystique du sein	143

CHAPITRE 2 : ENQUETE PERSONNELLE SUR LA CONSOMMATION DE BOISSONS CAFEINEES 145

I. ANALYSE DESCRIPTIVE 146

A. Répartition Hommes/Femmes 146

B. Tranches d'âge de l'échantillon..... 147

II. ANALYSE DES CONSOMMATIONS DE CAFEINE 148

A. Répartition de la consommation..... 148

1. Consommation générale
1. Consommation de café.....
2. Consommation de thé
3. Consommation de boissons au cola
4. Consommation de boissons énergisantes type red bull.....

B. Mode de consommation étudié..... 152

C. Lien entre la consommation de caféine et la consommation de cigarette 153

III. LES EFFETS DE LA CAFEINE..... 154

A. Effets de la caféine sur le sommeil et l'anxiété 154

1. Effets sur le sommeil
2. Effets sur l'anxiété

B. Effets de la caféine sur l'estomac..... 155

C. Caféine et dépendance	156
CONCLUSION	159
ANNEXES	160
Annexe A : Epidémiologie étiologique des cancers épithéliaux ovariens.	160
Annexe B: Questionnaire - Votre lien avec la caféine	161
BIBLIOGRAPHIE	164

Liste des figures :

Figure 1 : Caféier ²	21
Figure 2: Coupe longitudinale d'un fruit de caféier ⁶	23
Figure 3: Coupe transversale d'un fruit de caféier ⁶	24
Figure 4: Caféier sous ombrage d'Eucalyptus au Costa Rica, Gitane St Georges ⁷	25
Figure 5: Feuilles de théier ¹⁵	31
Figure 6: Culture de thé ¹⁷	33
Figure 7: Cacaoyer ²¹	36
Figure 8: Cabosses de Cacaoyer ²³	38
Figure 9: Kolatier ²⁶	42
Figure 10: Noix de kola ²⁸	43
Figure 11: Feuilles de maté ³¹	44
Figure 12: Guarana et ses graines ³⁴	47
Figure 13: Graines de guarana ³⁵	48
Figure 14: Structure de différentes molécules: Xanthine, Caféine, Théophylline, Théobromine ³⁹	50
Figure 15: Molécule de caféine dans l'espace ²⁵	51
Figure 16: Marché mondial du café: flux et inégalités ⁴⁷	54
Figure 17: Consommation de café par an et par habitant pour l'année 2009 ⁴⁸	55
Figure 18: Classement de la consommation de café par an et par habitant d'après le recensement effectué en 2012 excepté pour certains pays ⁴⁷	55
Figure 19: Métabolisation de la caféine ⁵¹	58
Figure 20: Molécule d'adénosine triphosphate ⁵⁴	61
Figure 21: Schéma des voies de synthèse et de dégradation de l'adénosine ⁵⁵	62
Figure 22: Mécanisme d'action de l'adénosine ⁵⁶	62
Figure 23: Mécanisme d'action en présence de caféine ⁵⁶	65
Figure 24: Mode d'action de la caféine	66
Figure 25: Place de la caféine dans la sphère noétique ¹³	71
Figure 26: Principales actions du système nerveux sympathique et parasympathique ⁷⁶	86
Figure 27: Principaux produits amincissants contenant de la caféine ¹¹²	107
Figure 28: La L-Théanine ¹¹⁴	110
Figure 29: Schéma du pancréas ¹⁴⁶	126
Figure 30: Structure moléculaire du cafestol ¹⁴⁹	128

Liste des tableaux :

Tableau 1: Tableau comparatif de composition de <i>Coffea arabica</i> et <i>Coffea robusta</i> ¹³	26
Tableau 2: Composition du chocolat noir, au lait ou blanc ²⁵	41
Tableau 3: Teneurs approximatives en caféine dans les boissons et les aliments ⁴²	52
Tableau 4: Quantités indicatives de caféine dans les produits de consommation courante ⁴³	52

INTRODUCTION

Le café représente la boisson conviviale par excellence. C'est d'ailleurs la seule boisson qui ait donné son nom au repos et à la détente : la pause-café. Le mot « café » désigne également la boisson préparée à partir des graines de l'arbre que l'on appelle caféier depuis 1835. Aujourd'hui, le mot « café » signifie dans un langage courant l'endroit où l'on consomme cette boisson et bien d'autres.

Le café est, après l'eau, la deuxième boisson la plus consommée au monde.

La principale substance active dans la tasse de café est la caféine ; elle est également présente dans d'autres plantes, ainsi que dans des spécialités pharmaceutiques et compléments alimentaires.

Autrefois appelée guaranine, elle a été découverte en 1819 par Runge et décrite en 1821 par deux pharmaciens français: Pelletier et Robiquet. Cependant, l'histoire de la caféine remonte à plusieurs siècles. C'est en Ethiopie que l'on retrouve les plus anciennes traces de culture du café et de sa consommation.

Au départ, la caféine est présente dans les graines, les feuilles et les fruits de différentes plantes où elle agit comme mécanisme de défense naturel. En effet, elle est toxique pour les insectes, paralysant ou tuant ceux qui s'en nourrissent.¹

A l'époque, la caféine était un médicament qui prétendait soigner de nombreux troubles parmi lesquels la dépendance à la morphine, la neurasthénie, les maux de tête... Aujourd'hui, on lui confère notamment des propriétés stimulantes pour le système nerveux central mais également des effets préventifs vis-à-vis de nombreuses pathologies. En revanche, elle fait parfois l'objet de « polémiques » notamment vis-à-vis de certaines populations mais également en ce qui concerne certaines pathologies.

Cette molécule tant appréciée des Français compte déjà près de 21 000 études, c'est dire si l'on connaît des choses sur la caféine. Voyons donc si les nombreux dires existant à son sujet sont vérifiés ou non.

CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA CAFEINE

I. REPARTITION DE LA CAFEINE DANS LE MONDE VEGETAL

La caféine est une substance naturelle que l'on trouve dans les feuilles, les semences et les fruits de près de 63 plantes de par le monde. Parmi elles, nous pouvons citer le caféier, le théier, le cacaoyer, mais également le guarana ou le maté. Nous allons maintenant développer chacune de ces principales plantes.

A. LE CAFEIER



Figure 1 : Caféier²

1. FAMILLE

Le caféier comporte plus de 80 espèces parmi lesquelles les plus connues et les plus utilisées pour la biosynthèse de la caféine sont: *Coffea arabica* L., c'est celui qui est de loin le plus cultivé; et *Coffea canephora* Pierre dont *Coffea robusta* en est une variété.

Ces deux espèces, comme toutes les autres, appartiennent à la famille des Rubiacées.³

2. GEOGRAPHIE

Le Brésil et la Colombie sont les deux principaux pays producteurs mondiaux.

C'est pourtant une plante originaire d'Afrique tropicale et d'Afrique de l'Est, qui est aujourd'hui cultivée dans des endroits chauds parmi lesquels l'Amérique du

Sud, l'Asie Tropicale et aujourd'hui encore en Afrique. Le caféier se cultive entre septembre et novembre.

L'espèce *Coffea arabica* porte mal son nom puisqu'elle n'est pas originaire du sud de l'Arabie comme le prétendait Linné mais elle provient des hauts plateaux de l'Ethiopie (1300 à 1900 mètres d'altitude), ce qui est une altitude favorable au développement de cette espèce.

Ainsi, l'espèce *Coffea arabica* est uniquement cultivée dans les zones d'altitude. On la retrouve en Afrique (Cameroun, Congo, Ethiopie, Kenya, Nyassaland, Rwanda et Tanzanie), en Amérique (Colombie, Costa Rica, Equateur, Guatemala, Honduras, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Pérou, San Salvador, Venezuela), et en Asie (Inde, Indonésie, Laos, Vietnam, Yémen).

L'espèce *canephora*, quant à elle, est originaire du bassin du Congo.

Pour qu'elle puisse se développer, cette plante a besoin de chaleur et d'humidité. C'est pourquoi elle est aujourd'hui cultivée dans les zones de basse et moyenne altitudes. Ainsi, on la retrouve en Afrique (Angola, Côte d'Ivoire, Guinée, République centrafricaine), en Amérique du Sud notamment au Brésil mais également en Asie (Inde, Indonésie, Nouvelle-Calédonie, Philippines).⁴

3. MORPHOLOGIE

C'est un arbre à tronc droit, écorce lisse, avec des branches grêles, horizontales et éventuellement retombantes ; les branches sont disposées par paires, une des caractéristiques de la famille des Rubiacées.

Le caféier peut atteindre, à l'état naturel, jusque 10 à 12 mètres de haut pour l'espèce *robusta* ; et 5 à 6 mètres de haut pour l'espèce *arabica* mais il est souvent taillé de telle sorte qu'il ne dépasse pas les 2 à 3 mètres de hauteur, et cela suivant les régions de culture.

Les branches primaires poussent horizontalement et opposées les unes aux autres le long du tronc de l'arbuste. Ces branches portent des branches secondaires, les fleurs et les fruits. Si ces branches primaires sont cassées, elles ne pourront se renouveler contrairement aux branches secondaires.

Les feuilles sont persistantes, coriaces, toujours vertes foncées, allongées et terminées en pointes, opposées deux à deux le long de la tige. La face supérieure est luisante.

A la base des feuilles, sur le bois de l'année, poussent fleurs puis fruits.

Les fleurs du caféier sont disposées en cymes à axe très court ; elles sont regroupées en glomérules plus ou moins fournis. L'épanouissement n'a lieu que durant quelques heures, où elles sont d'un blanc pur. Elles dégagent un parfum proche de celui du jasmin et de la fleur d'oranger d'où leur surnom désuet de jasmin d'Arabie.

Chaque année, on compte deux à trois floraisons.⁵

Le fruit est une drupe ovoïde rougeâtre à maturité, qui ressemble à une cerise allongée.

4. PARTIE UTILISEE

La partie utilisée du caféier, son fruit appelé cerise ou drupe, arrive à maturité après 6 à 12 mois. La drupe est composée de deux graines accolées. Elle passe par différentes couleurs selon son degré de maturité. Ainsi, le fruit est d'abord vert, puis il devient jaune et enfin rouge lorsqu'il est à maturité. On peut noter que sur une variété dite « amarello », les fruits matures sont de couleur jaune.

Les premiers boutons floraux apparaissent au bout de trois à quatre années. Ils restent en attente avant de s'ouvrir. Leur ultime développement dépend des conditions météorologiques. Ainsi, il faut une pluie succédant à une longue période de sécheresse. Ensuite, le caféier peut fleurir quasiment toute l'année.

Sur un même arbre, on trouve donc des feuilles vertes, des fleurs blanches, des fruits verts, rouges ou jaunes selon le degré de maturité et la variété rencontrée.

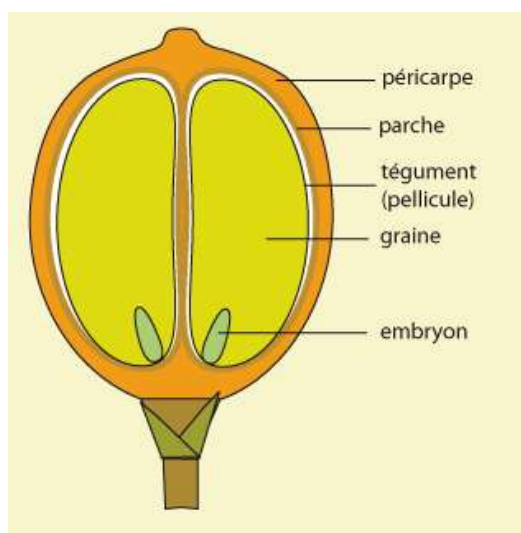


Figure 2: Coupe longitudinale d'un fruit de caféier⁶

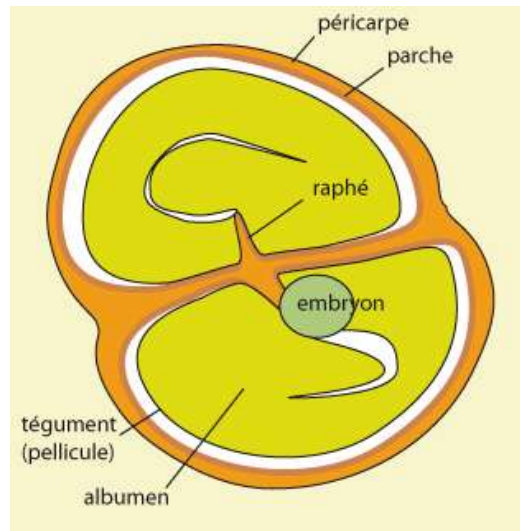


Figure 3: Coupe transversale d'un fruit de caféier⁶

La drupe, le fruit, renferme deux graines ovales aplaties sur une face et séparées par un sillon longitudinal, le hile. Chaque graine est protégée par une membrane nommée la parche. Parfois, il est possible de ne trouver qu'une seule graine à l'intérieur du fruit, cette graine est alors appelée caracoli. Elle est dure, verdâtre, et inodore⁶.

A l'intérieur du fruit, on peut distinguer différentes couches successives de tissus qui composent le péricarpe. Ainsi, la plus extérieure est la peau ou l'épicarpe, qui entoure la pulpe ou mésocarpe, analogue à la chair d'une cerise ; enfin la partie interne du fruit, osseuse et dure, est l'endocarpe ou parche. C'est là qu'est disposée la graine contenant l'albumen et l'embryon, elle-même entourée d'un tégument séminal.

De forme ovale, la graine de l'espèce *arabica* est verte à vert-bleu tandis que celle du *robusta* est plus arrondie et jaunâtre.

5. CULTURE

Le caféier se multiplie par semence. La germination se fait entre 4 et 8 semaines. Ensuite, on repique les jeunes plants dans une pépinière. Dix mois plus tard, les plants atteignent environ 30 centimètres de hauteur. A ce stade, ils sont prêts à être mis en terre pour créer une plantation, l'agrandir ou remplacer les caféiers morts ou trop vieux.

La plantation du caféier, nommée la caféière, se fait de préférence une journée pluvieuse ou nuageuse. L'époque la plus favorable est le début de la saison des pluies.

Des grands arbres de 8 à 10 mètres protègent ainsi les caféiers du soleil et des écarts de température, le but étant de les laisser à l'ombre.



Figure 4: Caf tier sous ombrage d'Eucalyptus au Costa Rica, Gitane St Georges⁷

Les conditions climatiques et la nature du sol sont essentielles pour permettre une forte production de fruits.

La première floraison se produit après 3 ans, la récolte peut commencer après quatre années mais elle est réellement rentable au bout de la 5^{ me} année. La durée de production varie de 10 à 80 ans.

Il faut noter que les plantations sont généralement serr es avec de 1 200 à 10 000 pieds à l'hectare. Ces données concernent essentiellement les grandes exploitations. Les petits propriétaires assurent 70% de la production brésilienne. Souvent men es à l'ancienne, ces cultures se font à mi-ombre, ce qui augmente la biodiversité et la résistance aux parasites en diminuant l'emploi de produits phytosanitaires.

Au Brésil, on estime que 230 000 à 300 000 fermiers vivent du café et utilisent la main d'œuvre de près de trois millions de personnes.

Au total, on estime à 11 millions d'hectares la surfaces cultiv e, et ce, sur les quatre continents ; soit un rendement équivalent à 125 kilos à l'hectare dans des régions à sol pauvre en Afrique et 4 tonnes dans les régions montagneuses riches telles que les pentes du Costa Rica.

Deux maladies sont redout es car elles peuvent détruire les plants de caf tier. Ainsi, on prête une attention particulière à la rouille orang e (maladie des feuilles, due à un champignon) et à l'antracnose des baies (maladie des fruits) qui peuvent considérablement endommager certains plants.⁴⁻⁵

6. COMPOSITION CHIMIQUE

Le grain de café vert est constitué, pour 50 % de glucides, notamment des polysaccharides. Les protéines représentent 11% de la masse sèche du grain de café vert, les lipides sont présents à hauteur de 10 à 18%.

On note une fraction insaponifiable de lipides bruts importante : outre les stérols, les hydrocarbures, les tocophérols, on observe la présence d'alcools diterpéniques (cafestol, kahwéol, et dérivés kauraniques) à l'état libre et surtout, à l'état d'esters d'acides gras. Ils sont libérés au contact de l'eau chaude. Leur concentration diffère selon le mode de préparation du café ; ainsi, un café bouilli contient plus d'alcools diterpéniques qu'un café expresso, qui lui en contient plus qu'un café filtre, ce dernier ayant une concentration proche de zéro.

Les acides phénols représentent environ 5% du grain de café vert : acide quinique, acide caféique, acide chlorogénique.

Une tasse d'environ 200 millilitres de café fournit de 70 milligrammes à 350 milligrammes d'acides phénoliques alors que les fruits les plus riches en acides phénoliques de la même famille que ceux du café en contiennent de 10 à 230 milligrammes par portion de 100 à 200 grammes ; cela concerne la cerise, la prune, la pomme ou encore le kiwi. Des chercheurs avancent que ce serait ces acides caféique et chlorogénique qui seraient en grande partie responsables de l'effet anti oxydant du café.⁸⁻⁹

La présence de caféine varie généralement selon les variétés entre 0,6 et 2% et on compte également des traces de théobromine. Il faut remarquer que l'espèce *Coffea robusta* contient plus de caféine que l'espèce *Coffea arabica*. En ce sens, certains *canephora* (variété *robusta*) ont une teneur en caféine supérieure à 3%.¹⁰

Les études recherchent également la présence de contaminants exogènes (pesticides, paraffine) mais également des contaminants endogènes (hydrocarbures cycliques aromatiques). Ces contaminants sont attentivement surveillés et leurs effets physiologiques étudiés.¹¹⁻¹²

Ci-dessous un tableau évaluant la composition moyenne d'un grain de café vert, les valeurs sont exprimées en pourcentage de masse sèche. Il faut noter qu'on compte 8 à 10% de matière non sèche.

Tableau 1: Tableau comparatif de composition de *Coffea arabica* et *Coffea robusta*¹³

	<i>Coffea arabica</i>	<i>Coffea robusta</i>
Caféine	0,6 - 1,2	1,6 - 2,4
Trigonelline	0,9 - 1,2	0,6 - 0,75
Acides aminés	0,5 - 2	0,5 - 0,8
Protéines	11 - 13	11 - 13
Glucides totaux	55 - 66	40 - 55
Oligosaccharides	6 - 8	5 - 7
Lipides	12 - 18	9 - 13
Acides phénols	5,5 - 8	7 - 10

La trigonelline est un composé azoté, tout comme la caféine. Elle a d'abord été isolée dans le fénugrec (*Trigonella foenum graecum L.*), c'est une base très dissociée, soluble dans l'eau. Elle est très amère ; on retrouve notamment son arôme dans le café vert, mais après la torréfaction, il n'en reste quasiment plus et laisse apparaître des dérivés de la pyridine et du noyau pyrrole.

A travers les glucides totaux, on entend le saccharose et les sucres réducteurs qui, au cours de la torréfaction, interviendront avec certains acides aminés dans la réaction de Maillard, responsable du développement de l'arôme et notamment du brunissement.

• TORREFACTION

La torréfaction est une étape importante. Elle consiste à griller les grains afin de libérer les arômes du café. Les différentes étapes de la torréfaction utilisent les sucres et les protides (notamment les acides aminés) du grain de café.

Le couple température-durée détermine les principales caractéristiques du café. Ainsi, la torréfaction dure de 10 à 20 minutes et s'effectue à des températures comprises entre 200 et 280 degrés.

Les phénomènes physiques présents au cours de la torréfaction sont les suivants. On a tout d'abord, de par la réaction de Maillard, un brunissement des grains. Ensuite, on observe un gonflement (de 60 à 80 %) par la création de pores et de cavités résultant notamment du dégazage. On a une perte de poids de 15 à 20% causée par le départ de l'eau et du gaz carbonique.

Ainsi, en fin de torréfaction, le grain de café (torréfié) a une teneur en eau fortement diminuée (inférieure à 1%), il possède des arômes complexes composés de plusieurs centaines de molécules. La teneur en caféine est un peu diminuée mais de manière peu significative ; on a également des polysaccharides qui ont été hydrolysés.

Plus la torréfaction est douce, plus le café est acide et léger, il développe une richesse de parfums. Plus elle est soutenue, plus le café sera noir, corsé, caramélisé et gagnera en amertume. L'idéal est d'obtenir un compromis entre les deux saveurs.¹⁴

En Allemagne ou aux Etats-Unis, on retrouvera des cafés peu torréfiés avec des grains clairs, blonds. En France, les grains sont bruns, aromatiques ; et en Italie, on trouvera des grains presque noirs, qui ont été fortement torréfiés.

Le café vert désigne le café non torréfié autrement dit il s'agit du fruit mûr du caféier.¹⁰

7. DIFFERENCES ENTRE LES DEUX PRINCIPALES ESPECES : COFFEA ARABICA/ROBUSTA

• COFFEA ARABICA

Cette espèce représente 65% de la production mondiale.

Il existe deux sous espèces :

- arabica présente au Brésil, en Afrique de l'Est et en Asie
- bourbon qui donne un café d'altitude notamment présent à La Réunion.

Sa teneur en caféine ne doit pas dépasser 1,40% pour être commercialisée.

• COFFEA CANEPHORA APPELE CAFE ROBUSTA

Cette espèce représente 30% de la production mondiale. C'est de celui-là qu'on parle lorsqu'on évoque le café instantané.

C'est un café de basse terre présent en Afrique équatoriale. Il est résistant aux maladies.

Sa teneur en caféine est plus élevée que le café arabica. En revanche, il a un arôme et un goût moins prononcés que le café arabica.¹⁰

8. CAFE SOLUBLE

Ce café est préparé industriellement à partir de café moulu, et ce, par extraction solide/liquide. On obtient ainsi un extrait aqueux très concentré, d'aspect sirupeux. Cet extrait est ensuite complètement déshydraté.

9. PHARMACOPEE FRANÇAISE

Selon la Xème édition de la pharmacopée française, la monographie analytique du café vert décrit la drogue comme étant la graine privée du tégument et séchée de *Coffea arabica* L., de *Coffea canephora* Pierre ex Froehner et leurs variétés. Le café vert doit contenir au minimum 1% de caféine par rapport à la drogue desséchée.¹⁰

10. DES GRAINS DE CAFE A LA BOISSON RECHERCHEE

La qualité du café bu va dépendre, indépendamment de l'appareillage, de la qualité des grains choisis et récemment moulus, mais également de la qualité de l'eau. Ainsi, la forte teneur en calcium (notamment dans l'eau dure) ainsi que la présence de produits chimiques oxydants antiseptiques tendent à dégrader la qualité

de la boisson. La granulométrie est également importante pour la qualité de la saveur et de l'arôme.

On conseille, en règle générale, 8,5 grammes de café broyé pour 170 grammes d'eau (soit 170 millilitres). La boisson doit être bue instantanément, et en aucun cas, elle ne doit être réchauffée. Les matières aromatiques sont extraites au début de l'infusion. La caféine, quant à elle, n'est extraite que plus tardivement.

➤ MODES DE PREPARATION

Tout d'abord, le premier procédé conduit au café turc ou café grec. Pour l'obtenir, il faut mélanger un peu d'eau, beaucoup de sucre et une poudre très fine de café ; ensuite, ceci est introduit dans une cafetière arabe ou autre pot au feu. On porte à ébullition et on laisse faire la décoction. Il faut laisser sédimenter la suspension avant de déguster.

Le second procédé est le procédé général d'une infusion qui nécessite l'emploi d'une cafetière à piston munie d'un filtre. Ainsi, l'eau bouillante extrait le café depuis la température de 100 degrés et jusqu'à une température acceptée par le palais. Notons que le marc reste dans le compartiment inférieur. C'est ce procédé qui est utilisé par les experts pour essayer les nouveaux échantillons.

Le troisième procédé consiste en une lixiviation ou une percolation. Ainsi, le café est disposé dans une colonne et l'eau bouillante la traverse lentement en l'épuisant de haut en bas. C'est ce qu'on appelle le café-filtre.

Le quatrième procédé en est une variante avec l'utilisation de la cafetière italienne.

Un cinquième procédé consiste en une percolation sous pression élevée (15 bars), ce qui conduit à l'express ou *expresso*, car, comme son nom l'indique, il est obtenu très rapidement. C'est ce qui existe dans les établissements publics sous le nom de « machines à café », et que l'on retrouve aujourd'hui dans la plupart des foyers français.

Les capsules de cafés italiens moulus sont une variante de ce cinquième procédé, obtenu également par percolation. Elles tendent à augmenter la consommation de café de par la rapidité de leur exécution.

➤ MODES DE CONSOMMATION

Ainsi, le café peut être consommé tel quel, mais également sous forme de café crème (du café auquel on ajoute de la crème ou un nuage de lait).

On peut également consommer un cappuccino qui est le mélange d'un *expresso*, et d'une mousse de lait et de la poudre de cacao.

Le café viennois est également fréquemment consommé. C'est l'ajout de crème fouettée et de chocolat en poudre ou en copeaux au café clair.

De même, le café liégeois est une boisson froide composée de café et de crème glacée avec de la chantilly.

Enfin, parmi les plus fréquemment consommés, on note également le café au lait qui est un mélange de café et de lait à volumes égaux.¹³

B.LE THEIER



Figure 5: Feuilles de théier¹⁵

1. FAMILLE

Le théier de Chine, de son nom latin *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, est un arbre originaire d'Asie appartenant à la famille des Ternstroemiaceae ou encore Théacées, son nouveau nom. *Camellia sinensis* signifie mot à mot « camellia chinois », le théier étant une espèce de camelia.

Il existe une centaine de cultivars ou variétés, mais toutes les formes de thé sont issues de cette même plante. Il existe également différents modes de transformation (fermenté, semi-fermenté) donnant lieu à différents types de thé.

On retrouve principalement deux variétés de théiers : *Camellia sinensis* var. *sinensis* et *Camellia sinensis* var. *assamica*.¹⁰

2. GEOGRAPHIE

Le théier provient des régions montagneuses se situant entre la Chine et l'Inde. Il est adapté aux climats des régions tropicales et subtropicales du globe. Au nord, il supportera le plein soleil et au Sud, il devrait être plutôt à l'ombre. Comme tous les camélias, il préfère les terres acides mais peut supporter une terre légèrement calcaire. Elle doit être riche en humus.

Le théier est aujourd'hui cultivé dans les pays du Sud Est Asiatique, mais également en Afrique, en Turquie ou en Argentine.

- Le *Camellia sinensis sinensis* est notamment présent en Chine, au Japon, en Russie, en Iran ou encore en Turquie
- Le *Camellia sinensis assamica* est cultivé dans le nord-est de l'Inde.

Les thés commerciaux sont issus des deux variétés mais ont des origines géographiques très différentes.

- Le thé de Ceylan provient du Sri Lanka.
- Les thés Assam, Darjeeling et Sikkim proviennent d'Inde.
- Les thés d'Afrique proviennent du Kenya et du Rwanda.
- Les thés de Moyen Orient proviennent de Turquie et d'Iran.
- Les thés d'Amérique du Sud proviennent d'Argentine.¹⁰

3. HISTOIRE

Le thé aurait été découvert 2 700 ans avant Jésus Christ par l'empereur Shên-Nung. Celui-ci se fit apporter une tasse d'eau bouillante, et, assis à l'ombre d'un théier, il s'assoupit. Pendant son sommeil, plusieurs feuilles du théier se détachèrent pour aller se poser dans l'eau bouillante. C'est ainsi qu'est né le thé.¹⁰

4. MORPHOLOGIE

C'est un arbre à feuilles alternes, persistantes, coriaces, luisantes, légèrement dentées et aux pétioles courts. Quand elle est jeune, la feuille est également molle et duveteuse tandis que les feuilles âgées seront plutôt glabres, avec des sclérites.

C'est un arbre pouvant mesurer dix à quinze mètres. Il existe des théiers plusieurs fois centenaires pouvant atteindre trente mètres. Il est souvent taillé de telle sorte à ne pas dépasser le mètre afin de faciliter la récolte. Cela permet en effet de cueillir les feuilles supérieures (les plus jeunes qui sont les riches en substances actives) sans avoir recours à une échelle.

Le théier nécessite un ensoleillement d'au moins cinq heures par jour ; il a également besoin d'humidité (le taux d'humidité doit être compris entre 70 et 90%) ; et, mis à part les thés d'altitude, le théier aura également besoin de pluies abondantes.

Les fleurs mesurent environ 2 centimètres de diamètre et apparaissent en milieu d'automne (Octobre-Novembre). Elles sont groupées par bouquets de 3 ou 4 fleurs.¹⁰⁻¹⁶

5. RECOLTE

Habituellement, la récolte ne s'effectue que sur les bourgeons à l'extrémité de la branche et sur les deux feuilles suivantes, les plus jeunes. C'est ce qu'on appelle la règle de « *two leaves and a bud* ».

La récolte s'effectue généralement à l'aide de machines en Afrique. En revanche, au Sri Lanka et en Inde, elle s'effectue toujours à la main. C'est ainsi qu'on obtient un thé de meilleure qualité car les ouvriers agricoles laissent de côté les pousses insuffisamment mûres.

La première production a lieu après trois à quatre années.

En basse altitude, la récolte s'effectue jusque trente fois par an tandis que dans les hauteurs, on dépasse rarement les quinze récoltes, le théier poussant plus lentement.

Le théier obtient un bon rendement durant 50 années. La cueillette des jeunes pousses a lieu tous les quinze jours, et ce, toute l'année, mis à part l'hiver pour les plantations en altitude.

Il n'est pas surprenant de ramasser de six kilogrammes (pour le théier de Chine) jusque dix kilogrammes (pour le théier d'Assam) ce qui correspond à 10 à 20 kilogrammes de feuilles fraîches. Pour obtenir un kilogramme de thé manufacturé sur place, il faut environ cinq kilogrammes de feuilles.¹⁰



Figure 6: Culture de thé¹⁷

6. PARTIE UTILISEE

Ce sont les feuilles du théier qui sont utilisées pour obtenir la boisson connue de tous. Ainsi, les bourgeons et les jeunes feuilles du théier sont ramassés, laissés oxydés à l'air quelques heures et séchés rapidement dans de grands plats chauffés.

La durée de l'oxydation des feuilles couramment appelée la fermentation détermine le type de thé produit. Il existe principalement trois sortes de thé qui proviennent toutes du même arbre : *Camellia sinensis*.

• THE NOIR

Le thé noir est fait de feuilles fermentées, ce qui lui donne une teinte ambrée et un parfum intense. Le procédé d'oxydation diffère de celui du thé vert. Ainsi, dans le cas du thé noir, il a été oxydé durant au moins une nuit. Il sera ensuite roulé, fermenté en atmosphère humide puis séché à l'air chaud.

Ce thé représente 80% du marché mondial. Il est surtout apprécié en Amérique du Nord. 89% des Canadiens consomment un mélange de thé noir de qualité appelé « orange pekoe ».

Le thé noir provient généralement du Théier d'Assam (variété *assamica*).

• THE VERT

Les feuilles du thé vert ne sont pas fermentées, ce qui confère au thé vert une saveur délicate et une légère couleur verte. Contrairement au thé noir, il est seulement oxydé durant quelques heures.

Le thé vert provient généralement du Théier de Chine (variété *sinensis*). Il est très populaire en Chine ou au Japon, où il est consommé en quantité importante. Il faut noter qu'il se développe particulièrement en Europe depuis quelques années.

• THE OOLONG

Les feuilles du thé oolong ne sont que partiellement fermentées ce qui procure à ce thé un arôme et une teinte pouvant marier les qualités des thés vert et noir. Il est oxydé un peu plus longtemps que le thé vert mais moins que le thé noir. De par son caractère, il se situe donc entre le thé vert et le thé noir. Il est également très populaire en Chine.

Nous pouvons noter qu'il existe du thé blanc qui est rare et cher. En effet, il n'est cueilli que quelques jours par an.¹⁸

7. COMPOSITION

La théine, découverte en 1827 par Oudry, a été démontrée, en 1838, identique à la caféine. Quand on parle de théine, on entend donc caféine. On va d'abord parler du thé vert car on ne note pas d'altération de ses constituants lors du séchage.

• THE VERT

Le thé vert contient des protéines, des acides aminés, des acides gras insaturés, glucides, carotènes ainsi que de l'acide ascorbique (ou vitamine C) et des vitamines du groupe B.

Il contient également, ce qui nous intéresse le plus, des bases xanthiques notamment de la caféine avec une teneur comprise entre 2 et 4%, variant selon la variété et les feuilles concernées. De plus, les feuilles de thé comportent, dans une proportion moindre, de la théophylline et de la théobromine.

On note également la présence d'hétérosides d'alcools terpéniques à l'origine de l'arôme de l'infusion.

Enfin, les composés phénoliques sont présents en très grande quantité, pouvant ainsi représenter jusque 30% de la masse sèche de la plante. Leur teneur diffère également selon la variété, l'âge et la saison. Les principaux composés phénoliques présents dans le thé vert sont les dérivés flavaniques et plus précisément des proanthocyanidols de faible masse moléculaire notamment le gallate d'épigallocatechol (EGCG) pour 5 à 12% ; ensuite, les acides phénols et les flavonoïdes font également partie de la composition de ce thé. Ces composés sont de riches antioxydants.

Les polyphénols présents dans le thé vert sont oxydés, on l'observe d'ailleurs via le changement de couleur. L'oxydation entraîne la formation de hauts polymères d'anthocyanidols (théaflavines, théaflagaline et épithéaflagaline). La teneur en monomères flavaniques, les catéchines, va nettement diminuer.¹⁰

La caféine diffusant plus rapidement, il est facile de décaféiner son thé : pour ce faire, il faut infuser son thé pendant 30 secondes dans un peu d'eau chaude puis jeter cette première infusion. Infusé à nouveau, le thé contient alors très peu de caféine.¹⁹

Le contenu en antioxydant est influencé par la température et le temps d'infusion. Pour en tirer le maximum de bénéfices, il est conseillé d'infuser le thé au moins deux minutes à 90 degrés.²⁰

De par le fait que la caféine soit ici liée aux polyphénols, l'action stimulante de la caféine sera moins intense mais plus prolongée dans le temps qu'avec la caféine seule.

De même, les polyphénols non polymérisés du thé vert donneront à ce thé des propriétés protectrices vis-à-vis des cancers digestifs et colorectaux. On observera également, grâce à l'action des polyphénols, une action antioxydante, mais également antibactérienne (notamment en ce qui concerne les caries et le système digestif) et enfin une action antivirale.

• THE NOIR

Le thé noir a été oxydé durant au moins une nuit. Sa composition a donc évolué.

La quantité de bases xanthiques évolue peu ; le taux de caféine reste donc à peu près équivalent à celui du thé vert.

On a, en revanche, un développement de l'arôme grâce à la formation de produits volatiles. Les carotènes, présents dans le thé vert, sont dégradés pour former des dérivés cétoniques ; de même, les acides gras insaturés sont oxydés et un réarrangement des terpènes s'effectue.

8. UTILISATIONS

Le thé est utilisé en phytothérapie. En effet, on trouve des gélules de thé vert (laboratoire Arkogélules, Naturactiv). Celles-ci sont indiquées en complément des régimes amincissants. Le thé favorise ainsi la thermogénèse autrement dit la dépense énergétique de l'organisme.

9. PHARMACOPEE FRANÇAISE

Dans la pharmacopée française, on observe deux monographies : une monographie pour le thé vert et une autre pour le thé noir.

- L'espèce reconnue pour la monographie du thé vert est *Camellia sinensis non fermentata folia*. Ainsi, on utilise la feuille de *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze et de ses variétés, jeune, non fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud puis ensuite séchée. Le thé vert doit contenir au minimum 2% de caféine par rapport à la drogue desséchée.
- En ce qui concerne le thé noir, l'espèce reconnue est *Camellia sinensis fermentata folia*. Ainsi, on utilisera la feuille jeune, fermentée de *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze et de ses variétés cultivées. Le thé noir, quant à lui, contient au minimum 2,5% de caféine par rapport à la drogue desséchée.¹⁰

C. LE CACAOYER



Figure 7: Cacaoyer²¹

1. FAMILLE

Le cacaoyer, de nom latin *Theobroma cacao* L., est un arbre de la famille des Sterculiacées ou Malvacées.¹⁰

2. GEOGRAPHIE

Le cacaoyer est un arbre tropical originaire d'Amérique centrale et plus particulièrement du Mexique.

Aujourd'hui, il est essentiellement cultivé en Equateur, au Brésil, en Afrique Equatoriale (notamment au Cameroun) et en Afrique occidentale avec la Côte d'Ivoire.

On peut noter que le genre cacaoyer (*Theobroma*) compte vingt espèces toutes originaires d'Amérique tropicale.

3. HISTOIRE

Le cacaoyer d'Amérique centrale a été domestiqué il y a plus de 2000 ans par les Mayas. Avec les graines, ils en faisaient une boisson à laquelle ils y ajoutaient des épices ou de la farine de maïs. A leur arrivée en Amérique, les Espagnols ont remplacé les épices par du sucre afin de diminuer l'amertume.

On peut noter, que, chez les Aztèques, il existait un breuvage amer et épicé, nommé *tchocolatl*, réservé à l'empereur, aux nobles et aux guerriers.

Ils l'ont ensuite fait connaître en Europe, où une classe de population parmi les plus aisées l'a rapidement adopté. C'était un produit très cher, le peuple n'y avait alors pas accès.

L'engouement a eu lieu au XVII^{ème} siècle après que Cortès l'ait introduit en Europe.

En 1838, Van Houten invente une presse qui lui permet d'extraire le beurre de la pâte de cacao, c'est ainsi qu'on obtient la poudre de cacao. En 1849 naît le chocolat « en plaque », qui est un mélange de sucre, beurre de cacao et poudre de cacao.

La saveur du cacao varie en fonction des régions et du sol sur lequel pousse le cacaoyer. Ainsi, il existe, comme pour le vin, des grands crus. Nous pouvons notamment citer ceux du Venezuela, de la Tanzanie ou encore de Madagascar. Il existe différentes étapes de transformation pour arriver au produit fini. La qualité dépend justement de la réalisation de ces étapes.¹⁰

4. MORPHOLOGIE

A l'état sauvage, il peut mesurer entre 10 et 15 mètres de hauteur mais il est souvent taillé pour atteindre des hauteurs ne dépassant pas 6 à 8 mètres.

Les feuilles sont grandes, entières, ovales, terminées en pointe et disposées de façon alternes, caractéristiques de la famille des Malvacées.

C'est un arbre cauliflore, autrement dit ses fleurs sont attachées directement au tronc ; elles apparaissent dès la troisième année. Dépourvues de pétales, elles sont de couleur blanche ou rougeâtre.²²

5. PARTIE UTILISEE



Figure 8: Cabosses de Cacaoyer²³

On utilise les fruits ou cabosses, pour obtenir du cacao.

Ainsi, les fruits du cacaoyer, nommés aussi cabosses, sont de grosses baies allongées ressemblant à un petit ballon de football américain. Chaque cabosse peut peser jusqu'à 400 g pour 15 à 20 cm de long. Elles ont la particularité de grossir à la fois sur les branches maîtresses mais aussi directement sur le tronc de l'arbre. L'écorce est coriace et épaisse.

En moyenne, un arbre donne environ 150 cabosses par an, ce qui correspond à près de 6 kg de cacao. Les fèves ou graines de cacao sont contenues dans la cabosse de l'arbre. On en compte 30 à 50 par cabosse, noyées dans une pulpe blanchâtre.

C'est à partir de là qu'est confectionné le cacao. Le cacao est la poudre obtenue après torréfaction et broyage de l'amande des fèves de cacao fermentées. Ainsi, on en retrouve dans le chocolat, le cacao soluble ou les barres chocolatées.

Il faut attendre quatre à cinq années pour obtenir la première récolte. Ensuite, la récolte des fruits, les cabosses, se fait deux fois par an. Une forte humidité est nécessaire à cet arbre exigeant, et de manière logique, une insolation trop vive lui est nuisible.¹⁰⁻²²⁻²⁴

• FERMENTATION

La fermentation dure 5 jours et aboutit à une destruction du pouvoir germinatif de la graine. Elle permet aussi, par la perte de théobromine, à une diminution de l'amertume. Par condensation des polyphénols avec les acides aminés et les protéines, elle diminue l'astringence. Les acides aminés et des sucres réducteurs « précurseurs d'arômes » permet d'obtenir, lors de la torréfaction, des composés aromatiques typiques.

• SECHAGE DES GRAINES

Le séchage des graines permet de passer d'une teneur massique en eau des graines fermentées de 60% à moins de 8%.

Le séchage a lieu, soit de manière naturelle, soit de manière artificielle (séchage mécanique, par air chaud). C'est une fois séchées et nettoyées que les graines portent le nom de « fèves de cacao ».

Pour la fabrication du cacao, il convient de torrifier des fèves, puis d'effectuer une trituration sur une pierre ; on mélange avec de l'eau froide. On ajoute ensuite du sucre de canne au cacao pour obtenir du chocolat.¹⁰

6. CULTURE - VARIETES

Il existe trois variétés principales de cacaoyer, toutes issues de la seule espèce *Theobroma cacao* L., originaire d'Amérique centrale.

Le Criollo est cultivé en Amérique centrale et latine (Caraïbes, Antilles, Mexique, Venezuela, Colombie). Il ne représente qu'1 pour cent de la production mondiale, il produit un cacao fin et aromatique d'excellente qualité et est destiné à la fabrication de chocolats hauts de gamme.

Ensuite, le Forastero, originaire d'Amazonie est aujourd'hui cultivé en Afrique, au Brésil et en Equateur (régions du Sud). Etant plus rustique et plus facile à cultiver, il représente 70 à 75% de la production mondiale.

Le Trinitario, quant à lui, est cultivé partout dans le monde. Il représente 15% de la production mondiale. Il donne des fèves riches en matières grasses et fines. Cette variété est un croisement des deux précédentes. C'est une espèce résistante qui produit un cacao fin.¹⁰

On peut noter qu'il existe une dernière variété qui relate une production très faible, non significative. C'est le National, provenant de la culture des Andes (andine), qui est un cacao très fin mais une espèce fragile.¹⁰

Par exemple, les industriels Lindt ou Nestlé allient les trois variétés en un mélange qui varie le goût.

7. COMPOSITION

Les composés azotés majoritaires sont des xanthines avec la théobromine et la caféine. La poudre de cacao contient de la caféine en faible quantité. Ainsi, selon le type de fermentation et le type de fèves de cacao, la teneur en caféine varie entre 0,1 et 0,5 %.

En ce qui concerne le chocolat, dans une barre de chocolat classique, soit 40 grammes de chocolat, tout comme dans une tasse de chocolat au lait, on trouve une teneur en caféine équivalente à une tasse de café décaféiné soit 10 à 15 milligrammes. La teneur en caféine est légèrement supérieure dans le chocolat noir.

On retrouve de la théobromine dans les fèves et la poudre de cacao, dans une proportion variant de 0,1 à 0,2% de théobromine dans le chocolat au lait et de 0,4 à 1,6 % dans le chocolat noir. En revanche, le chocolat blanc ne contient pas de théobromine.

On note également la présence de polyphénols qui sont à l'origine de la coloration de la cabosse (et donc de la couleur brune du chocolat) et de ses produits dérivés et qui, comme les xanthines, leur confèrent un rôle pharmacologique. Parmi les polyphénols, on relève les catéchines dont l'épicatéchine, et des leucoanthocyanes.

Parmi les composés actifs sur le plan pharmacologique, il y a également la phényléthylamine, et l'anandamide, ce dernier étant un neurotransmetteur cannabinoïde endogène.

En ce qui concerne les fèves, leurs réserves énergétiques sont surtout lipidiques avec environ 30% de beurre de cacao. On compte peu de protéines.

La théobromine ou diméthyl 3,7 xanthine possède les mêmes effets que la caféine mais sur un mode moins intense et plus durable. De plus, elle posséderait des effets aphrodisiaques.¹⁰

Tableau 2: Composition du chocolat noir, au lait ou blanc²⁵

Composition du chocolat (100 g)	Chocolat noir	Chocolat au lait	Chocolat blanc
Théobromine <small>(Alcaloïde stimulant proche de la caféine)</small>	0,6 g	0,2 g	-
Glucides	60,3 g	57,0 g	52,0 g
Lipides	33,5 g	32,3 g	37,0 g
Protides	3,2 g	7,6 g	7,5 g
<i>Vitamines :</i>			
A	0,012 mg	0,090 mg	0,066 mg
B1	0,06 mg	0,1 mg	0,1 mg
B2	0,06 mg	0,3 mg	0,4 mg
C	1,14 mg	3,0 mg	3,0 mg
D	0,0013 mg	0,0018 µg	0,0004 mg
E	2,4 mg	1,2 mg	traces
<i>Sels minéraux :</i>			
Calcium	20 mg	220 mg	250 mg
Magnésium	80 mg	50 mg	30 mg
Phosphore	130 mg	210 mg	200 mg
<i>Oligo-éléments :</i>			
Fer	2,0 mg	0,8 mg	traces
Cuivre	0,7 mg	0,4 mg	traces

8. UTILISATIONS

Le cacao est évidemment connu pour ses propriétés gustatives ; on le trouve ainsi dans la composition des plaquettes de chocolat et ce, avec des teneurs en cacao diverses, ou également dans les barres chocolatées. Le cacao est également utilisé sous forme de poudre.

La théobromine agit comme un stimulant doux du système nerveux central. Elle présente également une action diurétique, vasodilatatrice et cardiostimulante. C'est autant de propriétés qu'il est possible d'attribuer au cacao et aux produits alimentaires en contenant.

9. ASPECTS REGLEMENTAIRES : CHOCOLAT

Le chocolat est le produit obtenu à partir de cacao en grains, de cacao en pâte, de cacao en poudre ou de cacao maigre en poudre et de saccharose, avec ou sans adjonction de beurre de cacao, et contenant au moins 35% de matière sèche totale de cacao, au moins 14% de cacao sec et dégraissé et au moins 18% de beurre de cacao.¹⁰

D. LE KOLATIER



Figure 9: Kolatier²⁶

1. FAMILLE

Le kolatier, dont les deux principales espèces sont *Cola nitida* (Vent.) Schott & Endl. et *Cola acuminata* (P. Beauv.) Schott & Endl. est un arbre de la famille des Sterculiacées.

2. GEOGRAPHIE

Originaire des régions chaudes et humides de l'Afrique tropicale orientale, il est aujourd'hui cultivé au Brésil, aux Antilles ou encore en Indonésie.

3. HISTOIRE

Originaire d'Afrique, le kolatier a été apporté aux Antilles et en Amérique par les esclaves Africains. Ces derniers le mâchent pour augmenter leurs forces et fournir ainsi un meilleur rendement dans les plantations. Il est, également grâce à la caféine, connu pour ses propriétés aphrodisiaques.

C'est en Amérique que la noix de kola est devenue célèbre. Ainsi, c'est en 1886 que le pharmacien d'Atlanta, Docteur John Pemberton, inventa la célèbre boisson : le Coca-Cola.

En 1886, cette boisson contenait un extrait de noix de cola, un extrait de feuilles de coca (utilisées pour combattre la fatigue et dont on tire maintenant la cocaïne) ainsi que du vin.

Sept ans plus tard, en 1893, ce pharmacien changea sa formule en supprimant le vin afin d'obtenir une boisson sans alcool mais dont l'action est toujours de stimuler l'organisme. C'est ainsi que six ans plus tard, il concède la licence de production Coca-Cola d'où il tire le nom.²⁷

4. MORPHOLOGIE

C'est un arbre à croissance lente. Cet arbre peut mesurer jusque 10 à 15 mètres de hauteur. Les feuilles, ovales et pointues, sont de couleur vert foncé. Il possède de grandes feuilles entières et oblongues (allongées), ainsi que de petites fleurs mâles ou femelles, rassemblées en grappes. Les fleurs, sans pétales mais munies de sépales blancs, veinées de pourpre, produisent des fruits pouvant peser jusqu'à deux kilogrammes, nommés cabosses.

Ces fruits, typiques, bosselés, sont formés de 2 à 6 follicules d'environ dix centimètres de long disposés en étoiles. C'est ce fruit qui contient 5 à 10 graines blanches ou rosées appelées noix de kola.

La récolte a lieu à partir de la quinzième année. Elle s'effectue en décembre et janvier.²⁷

5. PARTIE UTILISEE

La partie utilisée est la graine du fruit (ou noix de kola).



Figure 10: Noix de kola²⁸

Les fruits sont récoltés à maturité puis, quand le tégument, autrement dit la peau, qui les recouvre est retiré, ils sont séchés au soleil. Les fruits sont ensuite broyés sous forme de poudre. C'est cette poudre qui est ensuite utilisée, soit sous forme totale, soit sous forme d'extraits.

6. COMPOSITION

Les noix de cola contiennent des xanthines parmi lesquelles la caféine à hauteur de 1 à 2,5% et, à plus faible concentration, de la théobromine.

La caféine est associée à la théobromine afin d'obtenir l'effet recherché des noix de kola (autre alcaloïde à propriété stimulante sur le système nerveux central et au niveau musculaire). Elle contient également des tanins, de l'amidon et des sucres.¹²⁻²⁹

7. UTILISATIONS

La noix de kola est, aujourd'hui, la principale source de caféine dans les pays africains.

Il faut noter qu'aujourd'hui le « coca-cola » ne contient plus d'extrait de coca. De plus, la noix de kola a été remplacée par de la caféine naturelle ou de synthèse.

Les compléments de phytothérapie associent généralement la noix de kola avec d'autres plantes stimulantes parmi lesquelles le ginseng, l'éleuthérocoque ou le gingembre. Ainsi, ces produits associant les effets stimulants de chacun sont d'autant plus efficaces mais ne sont pas toujours dépourvus d'effets indésirables.¹³⁻¹⁹⁻³⁰

E.LE MATE



Figure 11: Feuilles de maté³¹

1. FAMILLE

Le yerba mate ou mate, de son nom latin *Ilex paraguariensis* St Hilaire, est un arbre appartenant à la famille des Aquifoliacées.

2. GEOGRAPHIE

C'est un arbre originaire d'Amérique du Sud (Paraguay, Nord de l'Argentine, Sud du Brésil, Uruguay).³²

3. MORPHOLOGIE

C'est un arbre à feuilles persistantes qui pousse naturellement aux bords des ruisseaux ou dans les forêts montagneuses entre 500 et 700 mètres d'altitude. A l'état naturel, il peut atteindre 20 mètres de hauteur mais en culture, il est taillé de façon à ne pas dépasser 4 à 8 mètres.

C'est une espèce hermaphrodite à fleurs insignifiantes. Ses fruits sont d'un rouge pourpre et mesurent 5 à 7 millimètres.

Il existe deux types de maté :

- Le maté vert est un maté dont les rameaux feuillus seront simplement séchés.
- Le maté brun, quant à lui, est un maté dont les rameaux feuillus seront légèrement torréfiés après leur récolte sur feu de bois.¹³

4. PARTIE UTILISEE

La partie utilisée est la feuille. Les feuilles sont alternes, ovales, elliptiques, persistantes, de couleur vert sombre. Leur taille se situe entre 3 et 20 centimètres de long et elles mesurent 5 à 9 centimètres de large.³³

5. CULTURE – RECOLTE

Cet arbre a besoin d'une pluviométrie abondante pour se développer, soit entre 1000 et 1500 millimètres. C'est pourquoi il est présent en altitude dans l'actuel état du Paraguay et dans les Etats du sud du Brésil.

La production ne s'effectue qu'après quatre à cinq années et elle a lieu entre les mois de mai et d'octobre. On pourra ainsi cueillir durant environ dix années puis on observera un déclin progressif.¹³

6. COMPOSITION

Le pourcentage de bases xanthiques dans le maté est compris entre 0,9 et 2,2 % en ce qui concerne la caféine. La teneur en caféine contenue dans le Yerba maté se situe donc entre celle contenue dans le thé et dans le café.

Il faut noter qu'une tasse d'infusion de maté, constituée à partir de cinq grammes de feuilles séchées dans un litre d'eau bouillante, apporte 70 milligrammes de caféine.

On note également la présence de théobromine ainsi que de la théophylline.

Le maté contient également des acides phénols à hauteur de 5 à 10%, dont des acides chlorogéniques, ainsi que des tanins. On note également la présence de sucres, d'acides aminés.¹³

7. UTILISATIONS

Son utilisation est ancienne. C'est une boisson traditionnellement consommée en Amérique du Sud (Argentine, Chili, Paraguay, Uruguay). Dans ces pays, la consommation de yerba maté est importante: elle peut atteindre 30 grammes de feuilles par jour pour certains consommateurs. Cela dépasse la consommation de café ou de thé.

Pour obtenir la boisson, il faut laisser infuser 5 grammes de feuilles séchées dans un litre d'eau bouillante. On obtient ainsi une boisson stimulante.

De par sa teneur en bases xanthiques et notamment en caféine (0,9 à 2,2%), le maté est utilisé comme stimulant du système nerveux central et comme diurétique.

En phytothérapie, le maté, consommé sous forme de tisane (en infusion) ou en gélule, est indiqué en cas d'excès de poids (en complément d'un régime) ou en cas de fatigue. Les autres usages traditionnels du maté sont : les rhumatismes, l'anémie, la dépression, les ulcères de peau (dans ce cas, il est utilisé en cataplasme).

L'Agence Européenne lui reconnaît un usage traditionnel pour lutter contre la fatigue et la faiblesse, mais aussi comme diurétique dans les traitements complémentaires des problèmes urinaires mineurs. La Commission Européenne du ministère de la santé allemand reconnaît son usage contre la fatigue physique et psychique.

En Amérique du Sud, une consommation élevée de yerba maté a été corrélée à un grand nombre de cancers de la gorge et de l'œsophage mais il semblerait que cela soit dû à l'ingestion directe et répétée de la boisson brûlante.¹⁰⁻¹³⁻³²

8. PHARMACOPEE FRANCAISE

Il existe une monographie analytique pour le maté vert.

Dans la pharmacopée française, la partie utilisée du maté est la feuille de *Ilex paraguariensis* St Hilaire soumise à une dessiccation rapide à chaud, puis incisée.

Le maté vert contient au minimum 1% de caféine par rapport à la drogue desséchée.
10

F. LE GUARANA



Figure 12: Guarana et ses graines³⁴

1. FAMILLE

Le guarana, de nom latin *Paullinia cupana* Kuntze ex H.B.K., est un arbuste appartenant à la famille des Sapindacées.

2. GEOGRAPHIE

C'est un arbuste originaire du Brésil et d'autres pays de l'Amazonie.

Le guarana était très populaire en France au XIXe siècle et, lors de son identification chimique, la caféine fut d'abord appelée guaranine.

3. MORPHOLOGIE

C'est un arbuste, de croissance rapide, sarmenteux et grimpant, à feuilles alternes munies de vrilles. Les fleurs, verdâtres, sont disposées en grappes à l'extrémité du pédoncule axillaire.

Le fruit est une capsule membraneuse à trois loges qui contiennent chacune une graine ovale. Il est petit, rond, d'un rouge lumineux. Pendant qu'il mûrit, ce fruit se dédouble et une graine noire émerge donnant au fruit l'aspect d'un œil. Les fruits mûrs sont rouges et s'ouvrent partiellement laissant apparaître 1 à 3 graines noires, dont la partie inférieure est recouverte d'une cuticule blanche. La cueillette doit s'effectuer à ce stade, avant que les coques ne soient entièrement ouvertes.

4. PARTIE UTILISEE

La partie utilisée est l'amande de la graine obtenue après passage sur une source de chaleur.



Figure 13: Graines de guarana³⁵

5. COMPOSITION

Les graines de guarana contiennent des bases xanthiques parmi lesquelles on retrouve surtout de la caféine à hauteur de 2,5 à 7%, ce qui est 2 à 3 fois plus important que ce que contiennent les grains de café. C'est la plante contenant la plus forte teneur en caféine. De plus, on note une faible quantité de théophylline et de théobromine.

Ensuite, on retrouve d'autres composés actifs avec les composés phénoliques, notamment les tanins catéchiques de l'ordre de 6%. On retrouve ainsi des catéchols et dérivés catéchiques mais également l'acide catécutannique.

On note également la présence de saponines, qui agissent comme pesticides envers les poissons.

Enfin, on observe des traces de vanilline, mais aussi des vitamines et oligo-éléments.¹²⁻³⁶

6. UTILISATIONS

Le guarana était déjà utilisé par les communautés amazoniennes comme antimalarique (traitement contre le paludisme), stimulant et comme « coupe-faim ».

Le guarana peut être consommé directement en graine séchée, ou on peut diluer dans de l'eau ou du jus de fruit la poudre obtenue des graines décortiquées et moulues. Cette poudre de graine a une saveur légèrement amère, astringente comparable à celle du chocolat.

Il est aujourd'hui utilisé comme stimulant physique et intellectuel, mais aussi comme coupe-faim. Il entre ainsi dans la composition de produits vendus en pharmacie et parapharmacie (4321 Minceur solution buvable, Gmax taurine ampoules...).

Etant donné la forte teneur en caféine, on pourra facilement observer des effets indésirables suite à la prise de guarana.³⁷

7. PHARMACOPEE FRANÇAISE

Dans la pharmacopée française, on note deux monographies.

- la graine issue de *Paullinia sorbilis semen* ; c'est la graine soumise à une dessiccation rapide à chaud. Elle comporte au minimum 3,5% de caféine par rapport à la drogue desséchée.
- la pâte de *Paullinia sorbilis contriti siccative nuclei*; c'est la pâte desséchée obtenue par écrasement de l'amande et soumise à une dessiccation rapide, à chaud et humidifiée. Elle comporte au minimum 3% de caféine par rapport à la drogue desséchée.¹⁰

II. LA CAFEINE

A. PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES

1. STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CAFEINE

La caféine ou 1,3,7-triméthylxanthine ou 1,3,7-triméthyl-1H-purine-2,6-dione, de formule chimique $C_8H_{10}N_4O_2$, est un pseudo-alcaloïde d'origine végétale appartenant à la famille des bases puriques ou plus précisément des méthylxanthines. Ce n'est pas un alcaloïde au sens strict car, bien qu'étant azotée, elle n'est pas biogénétiquement dérivée d'un acide aminé.

Ainsi, trois groupes méthyl $-CH_3$ remplacent les atomes d'hydrogène placés au niveau de l'atome d'azote de la xanthine.

Cette molécule est proche de la théophylline et de la théobromine. Ces trois molécules (caféine, théophylline, théobromine) appartiennent au groupe des méthylxanthines et possèdent ainsi de grandes parentés chimiques.³⁸

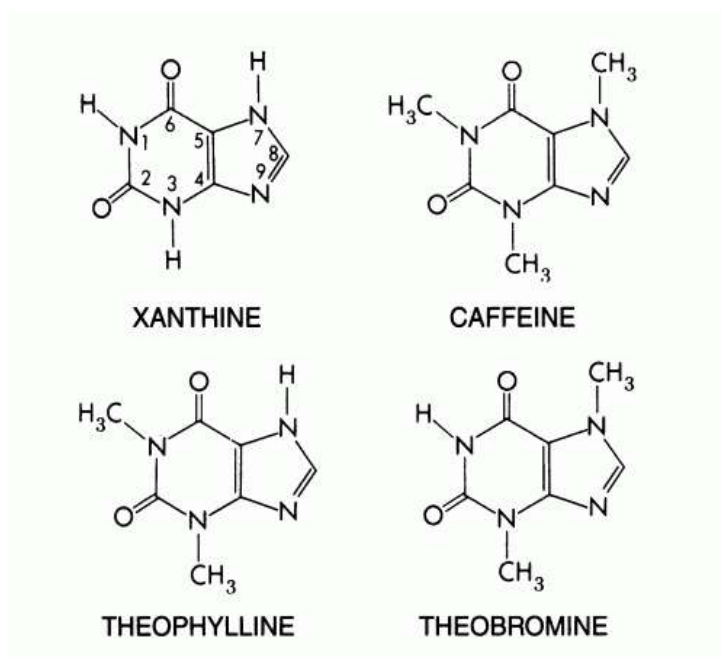


Figure 14: Structure de différentes molécules: Xanthine, Caféine, Théophylline, Théobromine³⁹

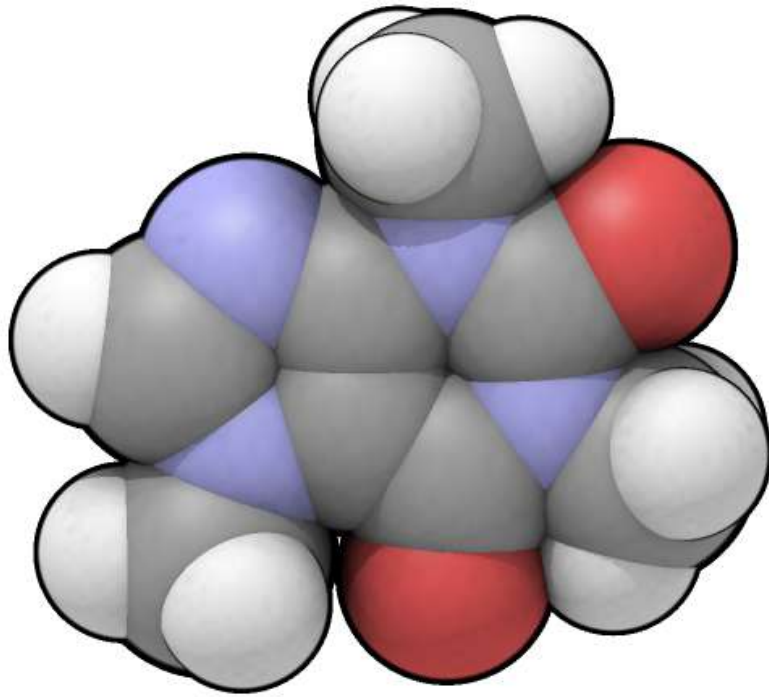


Figure 15: Molécule de caféine dans l'espace²⁵

2. ASPECT PHYSICO CHIMIQUE DE LA CAFEINE

Dans sa forme pure, la caféine est une poudre blanche ayant un goût extrêmement amer.⁴⁰

Il faut noter qu'elle peut être extraite des plantes comme on l'a vu précédemment, mais elle peut également être synthétisée de manière chimique.

3. MASSE MOLAIRE DE LA CAFEINE

Sachant que la formule chimique est $C_8H_{10}N_4O_2$, si l'on décompose chaque élément, la masse molaire de la caféine est égale à :

$$8 \times 12,0 + 10 \times 1,0 + 4 \times 14,0 + 2 \times 16,0 = 194 \text{ g/mol.}$$

La masse de la caféine est découpée de cette manière (en pourcentage de la masse d'une molécule de caféine) :

- Hydrogène = $10 \times 100 / 194 = 5,16 \%$
- Carbone = $49,48 \%$
- Azote = $28,86 \%$
- Oxygène = $16,50 \%$

4. TEMPERATURE DE FUSION

La température de fusion de la caféine est de 234 à 236,5 °C.⁴⁰

B. TENEURS APPROXIMATIVES EN CAFEINE DES PRODUITS DE CONSOMMATION COURANTE

On va pouvoir observer plusieurs tableaux indiquant la teneur approximative en caféine de différentes boissons ou aliments. On peut noter qu'il est difficile de connaître les teneurs exactes étant donné que, selon les sources, les données varient.⁴¹

Tableau 3: Teneurs approximatives en caféine dans les boissons et les aliments⁴²

Produit	Volume	Teneur
Café filtre, moulu et espresso	15cl	90–150mg
Café instantané soluble	15cl	55–65mg
Café décaféiné	15cl	1–5mg
Thé (feuilles ou sachets)	15cl	40–70mg
Thé glacé	33cl	60–70mg
Boissons au cola	33cl	45–65mg
Boissons au cola <i>light</i>	33cl	45–65mg
Boissons au cola « décaféinées »	33cl	Traces
Chocolat chaud	15cl	5–15mg
Barre chocolatée (au lait)	60gr	5–30mg
Barre chocolatée (noir)	60gr	10–60mg

Tableau 4: Quantités indicatives de caféine dans les produits de consommation courante⁴³

	Quantité du produit concerné	Teneur en caféine (en milligrammes)
Café torréfié moulu (Robusta)	70 ml	150 mg
Café torréfié moulu (arabica)	70 ml	100 mg
Café espresso	1 tasse (40-60ml)	70 mg
Café soluble	70 ml	50 – 80 mg
Thé	200 ml	30 – 50 mg
Café décaféiné	70 ml	10 mg
Coca-Cola	330 ml	46 mg
Red Bull	250 ml	80 mg
Energy Monster	250 ml	85 mg
Guronsan, Claradol caféine...	1 comprimé	50 mg

On constate que les teneurs en caféine varient évidemment selon le mode de préparation du café (moulu des grains, temps d'infusion, température de l'eau...) ; de même, la caféine sera plus ou moins libérée selon la provenance du café, sa variété...

Ainsi, on note une différence entre le café robusta et le café arabica. Ce dernier est moins concentré en caféine que le robusta.⁴⁴

B. Durantet avance que l'expresso est moins riche en caféine que le café obtenu de la cafetière. En effet, le temps de passage de l'eau est moindre ce qui empêche à la caféine de se dissoudre.⁴⁵

C. PRODUCTION ET CONSOMMATION MOYENNE DE CAFEINE A L'ECHELLE MONDIALE, EUROPEENNE ET FRANÇAISE

1. PRODUCTION MONDIALE

L'Organisation Internationale du Café (OIC) indique que la production mondiale de café est de 145,2 millions de sacs de 60 kg (Ms) sur la campagne 2012/2013.

Cela représente 9,6 % de plus de café au niveau mondial par rapport à la saison 2011/2012. Cette campagne permet d'atteindre le record de volume depuis que les données publiques sont recensées (1990/1991).

Ainsi, la production générale de Robusta augmente de 11,6 % pour atteindre 56,4 millions de sacs de 60 kilogrammes.

De même, la production d'Arabica augmente de 8,4 % pour atteindre 88,8 millions de sacs en 2012/2013.

Au Brésil, la production a augmenté de 16,9 %.

Le premier producteur mondial est, encore aujourd'hui, la Colombie avec 10 millions de sacs de 60 kilogrammes.

En Afrique, dans quasiment chaque pays, la production n'a fait qu'augmenter. Le premier producteur africain est l'Ethiopie.

En Amérique Centrale et au Mexique, la production a diminué ; en cause, la maladie de la Rouille, maladie due à un champignon et faisant du tort à de nombreux plants de caféiers.⁴⁶

Le marché mondial du café : flux et inégalités

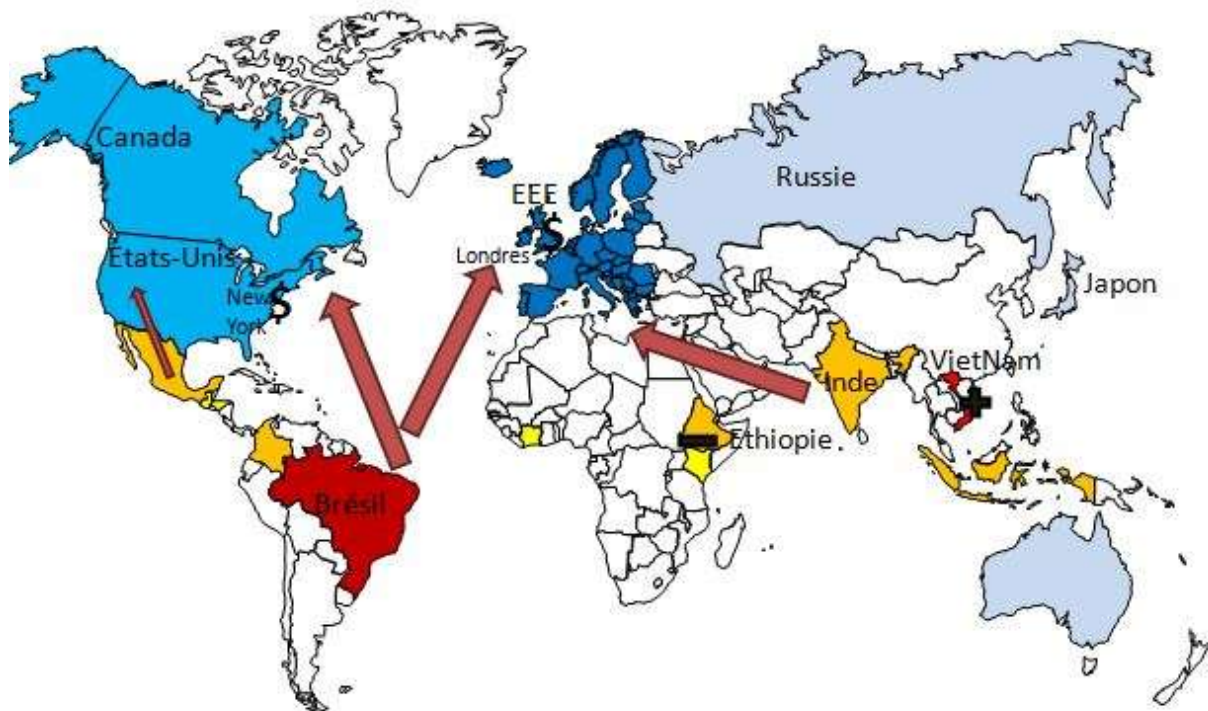


Figure 16: Marché mondial du café: flux et inégalités⁴⁷

2. CONSOMMATION A L'ECHELLE MONDIALE

Le café est la deuxième boisson la plus consommée dans le monde, après l'eau.

Sur la campagne 2012/2013, d'après les premiers chiffres, la consommation mondiale aurait atteint 142 millions de sacs de 60 kilos, ce qui représente une progression de 2,1 % sur une année.

Ainsi, sur les quatre dernières années, la consommation a augmenté de 2,5 % dans les pays exportateurs ; elle a augmenté de 4,6% dans les pays émergents. Elle n'a augmenté que de 1% dans les marchés traditionnels.

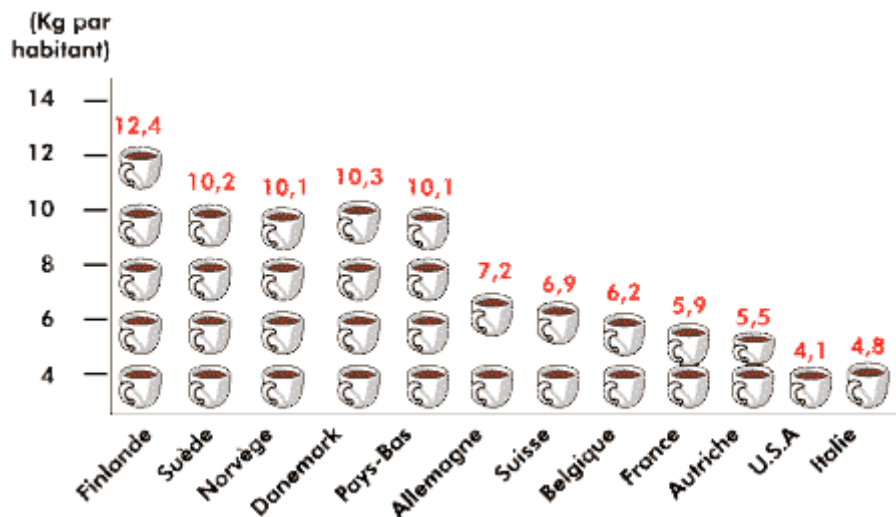


Figure 17: Consommation de café par an et par habitant pour l'année 2009⁴⁸

Rank	Country	Coffee Consumption
1	Finland	12.0 kg
2	Norway	9.9 kg
3	Iceland	9.0 kg (2006 data)
4	Denmark	8.7 kg
5	Netherlands	8.4 kg
6	Sweden	8.2 kg
7	Switzerland	7.9 kg
8	Belgium Luxembourg	6.8 kg
9	Bosnia and Herzegovina	6.2 kg
10	Austria	6.1 kg
11	Italy	5.9 kg
12	Slovenia	5.8 kg
13	Brazil	5.8 kg (2009 data)
14	Canada	5.7 kg (2006 data)
15	Germany	5.5 kg (2006 data)
16	Greece	5.5 kg
17	France	5.4 kg
18	Croatia	5.1 kg
19	Cyprus	4.9 kg
20	Lebanon	4.8 kg (2006 data)

Figure 18: Classement de la consommation de café par an et par habitant d'après le recensement effectué en 2012 excepté pour certains pays⁴⁷

Les plus gros consommateurs mondiaux de café sont les Finlandais avec une moyenne d'environ 12 kilos de café par an et par habitant.

Les Suédois sont également des gros consommateurs de café ; ils se situent en deuxième position avec 10 kilos de café par an et par habitant.

La France se situe en 17^{ème} position avec près de 5,4 kilos de café consommés par an et par habitant. Cependant, les derniers chiffres affichés ne sont pas forcément exacts puisque les recensements n'ont pas été faits en même temps pour tous les pays du monde.

3. CONSOMMATION A L'ECHELLE EUROPEENNE

Les adultes consomment en moyenne 200 mg de caféine par jour (entre 100 et 400 mg).³⁸

Dans les pays du nord de l'Europe, la consommation est plus forte ; au Danemark, en Finlande, en Norvège ou en Suède, elle atteint 400 mg par jour. Les Finlandais consomment près de 12 kg de café vert par personne et par an, tandis que les Suisses en consomment 7,9, les Italiens 5,9 les Espagnols 4,4.

Les Français ont une consommation intermédiaire avec 5.4 kg par personne et par an.

4. CAS DU CANADA

De nombreuses études portant sur la consommation de caféine et les effets en résultant ont eu lieu au Canada.

Ainsi, les experts de Santé Canada estiment qu'environ 60 % de la caféine que consomment les Canadiens provient du café, tandis que le thé y contribuerait dans une proportion de 30 %. Les boissons gazeuses, le chocolat et les médicaments représenteraient le reste, soit environ 10 % de la consommation totale.

5. EN FRANCE

La consommation quotidienne varie entre 80 et 400 milligrammes par jour, ce qui correspond à des concentrations sanguines de caféine de l'ordre de 5 à 25 micromoles soit 1,5 milligramme par litre.

D. D'UN POINT DE VUE PHARMACINETIQUE

1. RESORPTION

La résorption, ou absorption en anglais, dépend bien sûr de la voie d'administration.

La caféine est introduite dans l'organisme essentiellement sous forme digestive.

La caféine sera dissoute au niveau de l'estomac, après son ingestion, grâce à la concentration élevée d'acide chlorhydrique présent à cet endroit. Sa résorption, autrement dit son passage du tube digestif vers le milieu intérieur, ici le sang et la lymphe, ne sera pas facilitée puisqu'elle se trouve sous forme ionisée. Ainsi, la résorption sera favorable au niveau du duodénum et de l'intestin grêle, lieu où la caféine est moins ionisée. P. Girard avance que la caféine est absorbée à 80 % au niveau du duodénum et de l'intestin grêle et à 20% au niveau de l'estomac.⁴⁹

Le pic plasmatique, autrement dit la concentration maximale de caféine dans le sang, est atteint après un temps entre 15 minutes et 2 heures selon les personnes, les doses et selon la présence ou non d'aliments dans l'estomac.

Chez l'homme à jeun, la résorption s'effectue en 40 minutes. En revanche, elle sera différée si l'estomac est rempli d'aliments ou s'il est soumis à un agent qui ralentit sa vidange, ou si la caféine est apportée via des boissons gazeuses, plus acides que le café ou le thé. Au contraire, elle sera plus rapide en cas d'association à des médicaments gastro-kinétiques.

En ce qui concerne la voie percutanée, la caféine est utilisée de façon peu fréquente, essentiellement sous forme de gels indiqués pour mincir. La caféine a ainsi pour but de faire fondre la graisse, d'éliminer ces masses disgracieuses, d'activer la lipolyse, autrement dit l'hydrolyse des triglycérides. Ainsi dix grammes de ce gel contiennent 500 milligrammes de caféine, en solution dans l'alcool avec un excipient gélifiant. De ce fait, les concentrations sanguines de caféine sont faibles, inférieures à celles d'une seule tasse de café (80 milligrammes de caféine).¹³⁻⁵⁰

2. DISTRIBUTION ET METABOLISATION

La caféine est ensuite distribuée par l'eau, métabolisée puis éliminée par voie urinaire.

Elle traverse toutes les membranes biologiques y compris la barrière hémato-encéphalique, et ce, grâce à ses propriétés lipophiles. La concentration dans le liquide céphalo-rachidien atteint la moitié de celle du plasma en quelques minutes. Cela explique la rapidité de son action psychotrope. La caféine parvient au cerveau dès la cinquième minute après son ingestion.

Le métabolisme de la caféine est très variable selon l'âge. La demi-vie de la caféine, autrement dit la durée nécessaire à l'organisme pour éliminer la moitié de la quantité initiale de caféine, varie beaucoup selon les individus et selon les doses ingérées. Ainsi, elle est de l'ordre de 4 à 6 heures chez le sujet en bonne santé ne prenant aucun médicament.

Il existe des variations individuelles très importantes de l'ordre de 80 % chez l'adulte.

La caféine est métabolisée, au niveau du foie, par le système enzymatique du cytochrome P450 plus particulièrement les isoenzymes 1A2 et 3A4 de ce cytochrome. Les cytochromes P450 sont une famille d'enzymes présentes au niveau hépatique ; ce sont eux qui métabolisent une grande partie des molécules, aussi diverses soient elles.

Le processus de métabolisation passe notamment par trois étapes : l'oxydation, la déméthylation et enfin l'acétylation.

Chez l'adulte, le cytochrome P450 hépatique provoque sa déméthylation et son oxydation, favorisant son élimination urinaire, alors que chez le nouveau-né et le nourrisson, suite à l'immaturation de ce cytochrome P450, la caféine est éliminée très

lentement (1/2 vie variable de 36 à 145 heures) dans les urines sous forme essentiellement inchangée.¹¹

Ainsi, les métabolites jouent un rôle important car ils confèrent une partie des propriétés de la caféine. Pour 84 %, la caféine va être métabolisée en paraxanthine. Pour 12 %, elle sera transformée en théobromine et enfin le reste (4 %) sera métabolisé en théophylline.

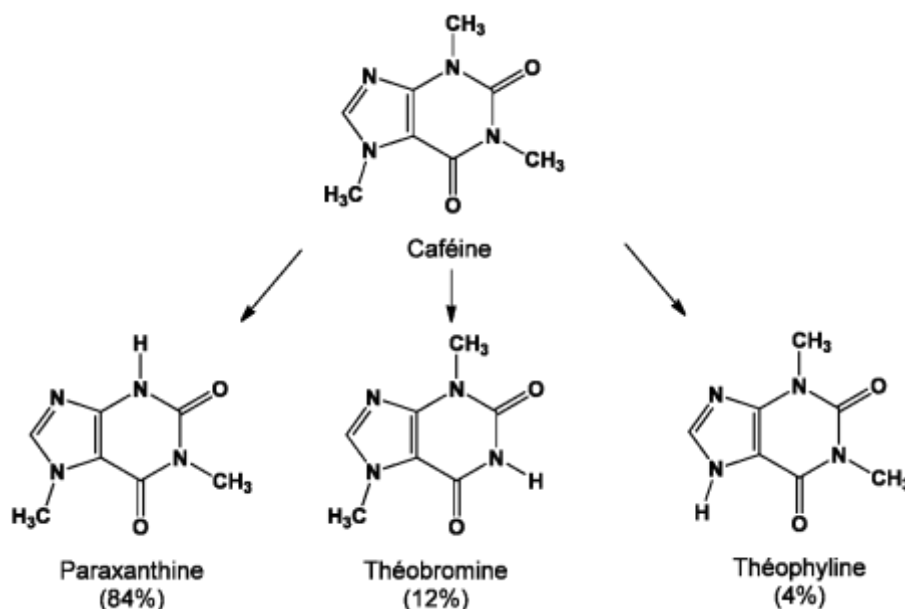


Figure 19: Métabolisation de la caféine⁵¹

➤ PARAXANTHINE

C'est une méthylxanthine que le végétal ne peut produire. Elle provient de la dégradation de la caféine par le foie et ce, par l'intermédiaire du cytochrome P450 1A2. Il faut noter que l'activité de cette isoenzyme diffère d'un individu à un autre. Cela dépend notamment de facteurs génétiques, mais également de facteurs d'induction ou d'inhibition, et enfin de l'exposition isolée ou répétée à certaines substances avec bien évidemment la caféine elle-même et les autres constituants du café.

La paraxanthine, métabolite plus important de la caféine, augmente la lipolyse, autrement dit la dégradation des lipides, et ainsi entraîne des concentrations élevées de glycérol et d'acides gras dans le plasma sanguin.

➤ THEOBROMINE

La théobromine, quant à elle, dilate les vaisseaux et augmente la diurèse, autrement dit le volume d'urines.

Comme on l'a vu précédemment, la théobromine fait partie des alcaloïdes principaux contenus dans le cacao et le chocolat.

➤ THEOPHYLLINE

Enfin, la théophylline provient de la dégradation de 4% de la caféine. Elle a notamment une action au niveau respiratoire. En effet, elle dilate les fibres musculaires bronchiques. Elle a donc une action dans le traitement de l'asthme, où elle est utilisée en thérapeutique.⁵²

Ainsi, le métabolisme hépatique de la caféine croît d'une façon proportionnelle à la dose, et ce, tant que le cytochrome 1A2 n'est pas saturé de substrat. Pour une certaine dose de caféine, qui varie d'un individu à un autre, en fonction de son équipement en cytochrome 1A2, le point de saturation du métabolisme sera atteint ; au-delà, elle apparaîtra alors à 100 % de toute dose supplémentaire dans le sang.

Les voies métaboliques sont saturées par des doses variant de 1 à 4 milligrammes par kilogramme selon les individus.

• ELEMENTS DIMINUANT LA DEMI-VIE

L'exercice physique, le tabac ou encore la vitamine C vont raccourcir la demi-vie de la caféine, de même que les choux, brocolis ou haricots verts. En d'autres termes, en présence de ces éléments, la caféine sera plus vite éliminée de l'organisme.

Fumer a pour effet d'induire le cytochrome 1A2. La présence du tabac raccourcit de 30 à 50 % la demi-vie, ce qui la porte aux environs de 3 heures et demi.

• ELEMENTS AUGMENTANT LA DEMI-VIE

De même, la demi-vie peut être augmentée. C'est notamment le cas pour une consommation associée à l'alcool, en cas d'obésité, d'affection hépatique, de grossesse, la prise concomitante de contraceptifs oraux ou de certains médicaments. Dans le cas des femmes sous contraceptifs oraux, le temps de demi-vie peut atteindre 10 heures, soit près du double du temps de demi-vie normal.

En d'autres termes, chez ces sujets, le temps nécessaire à l'élimination de la caféine sera augmenté. De ce fait, la caféine restera plus longtemps dans l'organisme.

Chez l'adulte, le vieillissement n'affecte pas notablement la pharmacocinétique de la caféine.

La caféine interfère avec le métabolisme et les effets de plusieurs médicaments. Les médicaments concernés sont la Cimétidine - Tagamet®, médicament traitant les ulcères gastro-duodénaux ; la Fluvoxamine - Floxyfral®, antidépresseur ; l'Enoxacine - Enoxor®, antibiotique ; Ticlopidine - Ticlid®, antiagrégant plaquettaire.

En ce qui concerne les sujets atteints d'une maladie du foie, hépatopathie, le temps de demi-vie est très augmenté ; en effet, il peut atteindre 96 heures. Dans la deuxième moitié du cycle menstruel, l'élimination de la caféine serait de 25 % plus lente que lors de la première moitié du cycle.

Une étude de 2006 a constaté, chez des volontaires sains, un Tmax, une Cmax (Concentration maximale) et un temps de demi-vie plus élevée chez ceux qui déclarent leur sommeil perturbé par la consommation de caféine que chez ceux déclarant leur sommeil non perturbé par cette même consommation. Ainsi, dans

cette étude, le temps de demi-vie de la caféine est de 3,8 heures chez les sujets insensibles aux effets insomniants de la caféine tandis qu'il est de 7,2 heures chez les sujets qui y sont sensibles.¹¹⁻¹³⁻⁴⁹⁻⁵²

3. ELIMINATION

L'élimination se fait par voie rénale. Il faut noter qu'elle est faible. Cela s'explique par le fait que la caféine est fortement métabolisée, mais également par le fait qu'elle soit fortement réabsorbée par le tubule rénal.

Les métabolites seront éliminés dans les urines sous forme de di- et monométhylxanthine, des dérivés de l'acide urique.

La clairance, déterminant le temps d'élimination des produits, est augmentée par le tabac.

4. EFFETS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT SUR LE METABOLISME DE LA CAFEINE

La grossesse ralentit le métabolisme de la caféine ce qui explique que durant la grossesse, le taux de caféine reste élevé plus longtemps dans l'organisme. Comme on l'a vu précédemment, la demi-vie chez les femmes enceintes peut atteindre onze heures alors qu'elle n'est que de quatre à six heures chez un adulte sain.

La caféine traverse la barrière hémato-placentaire.

Le passage dans le lait maternel est également important. En effet, la concentration y représente entre 50 % et 75 % de sa concentration plasmatique.

E. ACTIVITES DEMONTREES LIEES A LA PRESENCE DE CAFEINE

1. MECANISME D'ACTION METTANT EN JEU L'AMP CYCLIQUE

- ACTION ANTAGONISTE COMPETITIVE DES RECEPTEURS A1 ET DE CERTAINS RECEPTEURS A2 DE L'ADENOSINE
-

➤ L'ADENOSINE

L'adénosine est une substance chimique naturellement sécrétée par l'organisme. C'est un médiateur endogène et ubiquiste. Elle agit comme un messenger dans la régulation de l'activité cérébrale, c'est elle qui module l'état d'éveil

et de sommeil. Elle joue le rôle d'un « signal de fatigue ». Ainsi, l'adénosine présente des effets sédatifs et hypnotiques.

L'adénosine est un nucléoside constitué de l'adénine, une base purique, auquel est ajouté un sucre (ribose). Il faut noter que l'adénosine est présente de manière systématique et abondante dans le noyau de toutes les cellules.

L'adénosine circule dans les veines où elle joue un rôle de frein pour le système nerveux central. En d'autres termes, elle a une activité relaxante.

Le taux d'adénosine augmente au fur et à mesure de la journée. C'est l'adénosine qui va nous ralentir pour finalement au bout de la journée nous endormir. En se fixant sur ses récepteurs, l'adénosine inhibe la libération de neurotransmetteurs, autrement dit des messagers chimiques qui contrôlent les fonctions musculaires et cérébrales.

53

➤ ATP

L'adénosine triphosphate ou ATP est un nucléotide formé d'un nucléoside (l'adénosine) dont la fonction alcool a été estérifiée par une chaîne comportant trois molécules d'acide phosphorique unies entre elles par deux liaisons dites pyrophosphoriques, qui vont, lors de leur hydrolyse, libérer beaucoup d'énergie.

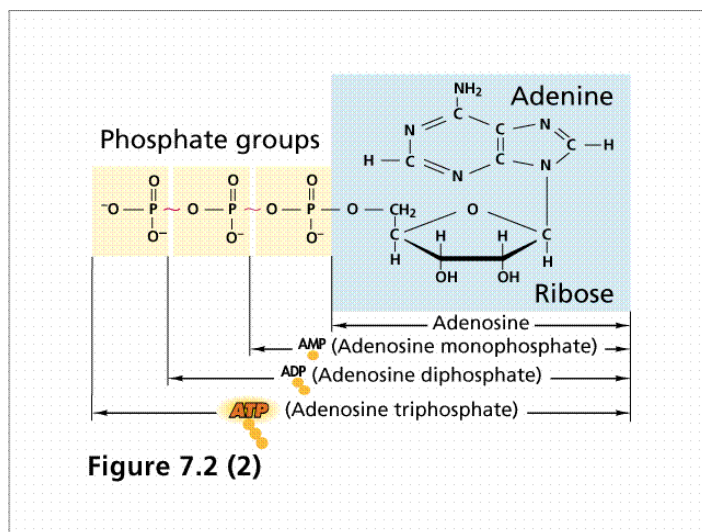


Figure 20: Molécule d'adénosine triphosphate⁵⁴

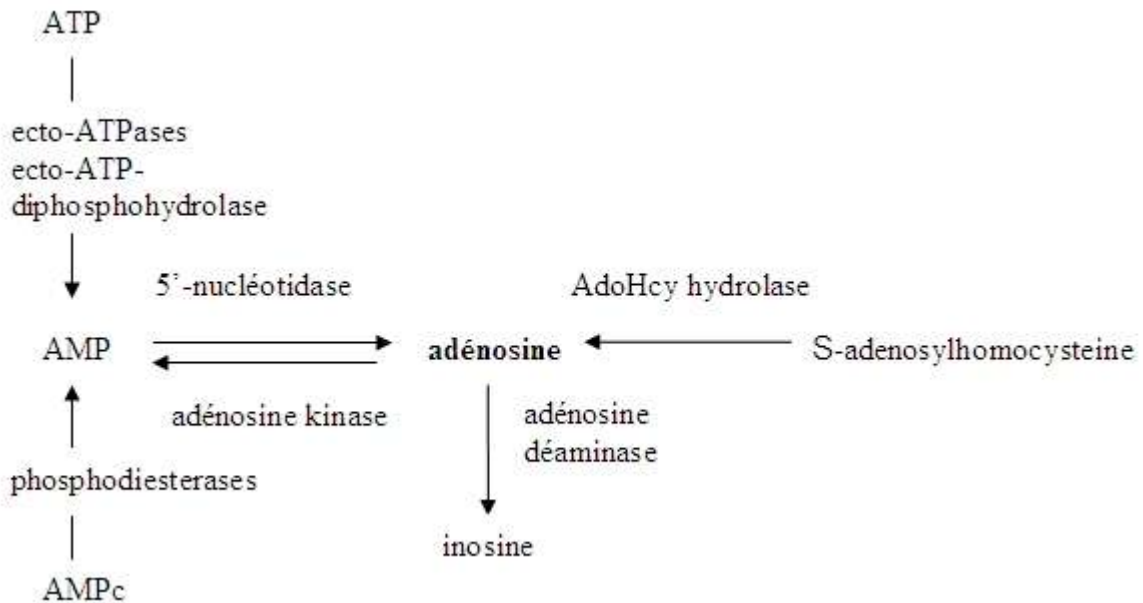


Figure 21: Schéma des voies de synthèse et de dégradation de l'adénosine⁵⁵

L'ATP, par une enzyme ectonucléotidase, se transforme en ADP puis en AMP pour enfin former de l'adénosine.

De même, l'AMPc, via une phosphodiesterase puis une ectonucléotidase, forme de l'adénosine.

L'adénosine est porteuse d'information qu'elle va communiquer aux cellules alentours en s'adressant aux récepteurs de l'adénosine. L'ATP est également une substance de communication essentielle.

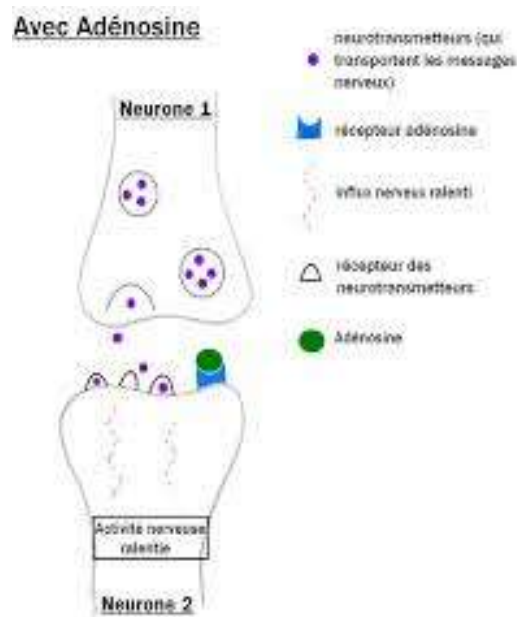


Figure 22: Mécanisme d'action de l'adénosine⁵⁶

L'adénosine a une action sur nos récepteurs membranaires. C'est un neuromodulateur du système nerveux central qui possède des récepteurs spécifiques.

Il faut rappeler que les récepteurs ont pour fonction de reconnaître spécifiquement une molécule déterminée, qui va se lier à eux (« ligand ») et qui, de par leur liaison, va transmettre un message à la cellule.

Comme on peut le voir sur la figure 23, l'adénosine fixée sur son récepteur agit comme un frein. Elle s'accumule dans le cerveau tout au long de la journée. Ainsi, après fixation de l'adénosine sur son récepteur, l'activité nerveuse est ralentie. L'adénosine facilite donc le sommeil et elle dilate les vaisseaux sanguins, ce qui permet d'assurer une bonne oxygénation.⁵⁷

➤ EFFET DE LA CAFEINE SUR LES RECEPTEURS DE L'ADENOSINE

La caféine est un antagoniste des récepteurs à l'adénosine. Elle se fixe donc sur les mêmes récepteurs que l'adénosine, mais sans réduire l'activité neuronale. Ainsi, lorsque la caféine est fixée aux récepteurs de l'adénosine, cette dernière n'est plus active. Avec le couple caféine-récepteur à l'adénosine, on observe une activation des neurones postsynaptiques et ainsi, on obtient un effet « coup de fouet » de la caféine, autrement dit le système nerveux central est stimulé.

La caféine et les méthylxanthines en général, comme toutes les drogues, agissent en bloquant deux des quatre types de récepteurs de l'adénosine. Ainsi, les méthylxanthines bloquent les récepteurs A1 et A2a.

Ces récepteurs comportent 7 hélices transmembranaires et sont couplés à des protéines G (RCPG).

En revanche, les méthylxanthines n'affectent ni les récepteurs A2b, ni les récepteurs A3.¹³

✓ RECEPTEURS A1

Les récepteurs A1 sont présents sur les terminaisons des neurones dopaminergiques.

Les récepteurs A1 sont notamment présents en quantité importante dans le cortex cérébral, le cervelet, l'hippocampe, la corne dorsale de la moelle, la rétine et la médullo-surrénale. A la périphérie, ils sont notamment présents dans les oreillettes du cœur, dans les muscles striés squelettiques, les reins, le foie, les glandes salivaires, l'œsophage, le côlon, les testicules, le tissu adipeux.

La stimulation de ces récepteurs via l'adénosine entraîne une mobilisation d'une protéine G de type Gi et ainsi réduit la formation endoneuronale d'AMP cyclique (AMPC). On observe au final une diminution de la libération de dopamine.

Leur stimulation aboutit, entre autres, à une bradycardie, une diminution de la pression artérielle, une inhibition de la mobilisation des triglycérides au niveau des adipocytes, une diminution de la filtration du plasma au niveau du filtre rénal pour former l'urine, une analgésie.

En revanche, les méthylxanthines entraînant un blocage de ces récepteurs A1, on observe une augmentation de la transmission dopaminergique en présence de ces molécules.

De par l'inhibition des récepteurs A1 de l'adénosine, on observe une accélération du rythme cardiaque avec parfois des palpitations, une stimulation du système nerveux avec augmentation de la vigilance et parfois de l'anxiété, une bronchodilatation ou plus précisément un effet antagoniste de la bronchoconstriction chez l'asthmatique où l'adénosine paraît jouer un rôle prépondérant et enfin une stimulation respiratoire par action centrale, d'où son utilisation pour la prévention de l'apnée du nouveau-né.⁵⁸

✓ RECEPTEURS A2A

Dans le cerveau, ces récepteurs sont abondamment exprimés sur certains neurones ainsi que sur des cellules microgliales. Ils sont très présents dans le striatum et dans le noyau accumbens. Leur répartition est ubiquiste, exceptée au niveau de la moelle épinière. A la périphérie, ils sont présents au niveau du thymus, de la rate, des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes et des plaquettes, et, avec une moindre densité, sur les vaisseaux, dans le cœur et les poumons.

Les récepteurs A2a sont présents dans le noyau accumbens, en position postsynaptique. Ces récepteurs jouxtent les récepteurs dopaminergiques D2. Il existe d'ailleurs des associations hétérodimériques entre les récepteurs A2a et les récepteurs D2 dopaminergiques. Ainsi, quand l'un des récepteurs est stimulé, cela retentit sur l'autre récepteur. L'adénosine produit des effets du même type que les antagonistes des récepteurs D2 de la dopamine, et les antagonistes des récepteurs A2a renversent l'effet des agents diminuant la transmission dopaminergique.

La stimulation de ces récepteurs A2a via l'adénosine entraîne une diminution de l'affinité de la dopamine pour ses récepteurs D2.

En revanche, les méthylxanthines entraînent un blocage de ces récepteurs A2 ce qui augmente l'affinité des récepteurs D2 pour la dopamine. En ce sens, la caféine a une affinité un peu meilleure pour les récepteurs A2a que pour les récepteurs A1.

On observe donc une intensification de la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens.

Via la dopamine, on remarque une sensation de plaisir après la prise de caféine ou de méthylxanthines en général. Ayant envie de renouveler le plaisir observé, c'est ainsi qu'on observe le substrat de la dépendance psychique.

Une étude a eu lieu sur des souris. On les a privées de récepteurs A2a par une manipulation génétique. Les chercheurs ont constaté que la mutation était viable puisque les souris peuvent se reproduire et se développer normalement. On a remarqué que les mâles apparaissaient plus agressifs entre eux. Ces souris sont plus anxieuses, moins sensibles à la douleur, hypertendues. De plus, leur tolérance à l'ischémie est augmentée, l'agrégabilité des plaquettes est diminuée et la réponse aux effets stimulants de la caféine est supprimée.⁵⁹

C'est pourquoi les antagonistes des récepteurs A2a parmi lesquels la caféine augmentent l'activité locomotrice et diminuent les troubles de type parkinsoniens.

Chez les rongeurs, ils diminuent la catalepsie induite par les antipsychotiques (qui inhibent la libération de dopamine) ou par les neuroleptiques, antagonistes des récepteurs D2 de la dopamine.

Lors de crises d'angoisse aiguës ou d'attaques de panique qui ont lieu suite à la prise de caféine, ce sont essentiellement les récepteurs A2a qui sont impliqués, mais on ne peut éliminer l'action des récepteurs A1.¹³

✓ RECEPTEURS A2B ET A3

Nous n'allons pas développer ce type de récepteurs puisque la caféine n'a pas d'action à ce niveau excepté à des doses extra physiologiques.

✓ BILAN DE L'ACTION DE LA CAFEINE SUR LES RECEPTEURS DE L'ADENOSINE

En bloquant les récepteurs de l'adénosine dans les tissus nerveux et notamment dans le cerveau, la caféine maintient donc l'organisme dans un état d'éveil. Grâce à ce mécanisme, la caféine peut améliorer la capacité à fournir un effort physique et mental avant la survenue de la fatigue.

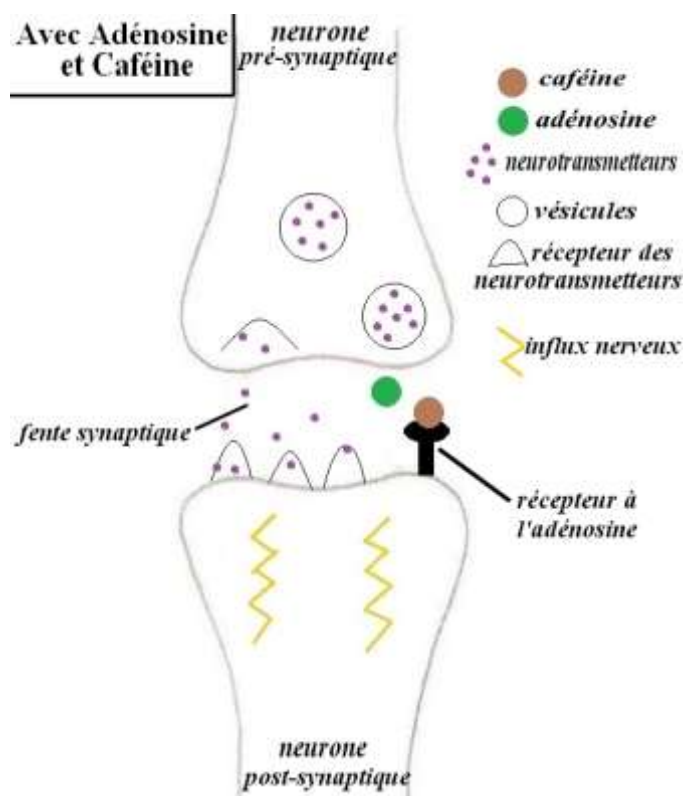


Figure 23: Mécanisme d'action en présence de caféine⁵⁶

On observe, d'après la figure 24, qu'en présence de caféine, cette dernière prend la place de l'adénosine et bloque ainsi les récepteurs de l'adénosine pour maintenir l'organisme dans un état d'éveil.

- **INHIBITEURS COMPETITIFS MAIS NON SELECTIFS DES PHOSPHODIESTERASES**

La caféine agit également par l'intermédiaire des phosphodiesterases. Ainsi, c'est une enzyme qui dégrade l'AMP cyclique.

La caféine a pour action d'inhiber cette phosphodiesterase. On observera une augmentation de l'AMPc. De ce fait, la caféine prolonge les effets sympathomimétiques.

On observe un relâchement des fibres musculaires lisses bronchiques et digestives, mais également un effet inotrope et chronotrope positif sur le muscle cardiaque, un effet diurétique et enfin une stimulation et un renforcement de la contraction des muscles striés.¹¹⁻⁵⁸

- **BILAN**

L'AMP cyclique (cAMP) est une molécule extrêmement active, qui stimule de nombreuses enzymes intracellulaires.

L'adénylcyclase la forme aux dépens de l'ATP

La phosphodiesterase la dégrade en AMP

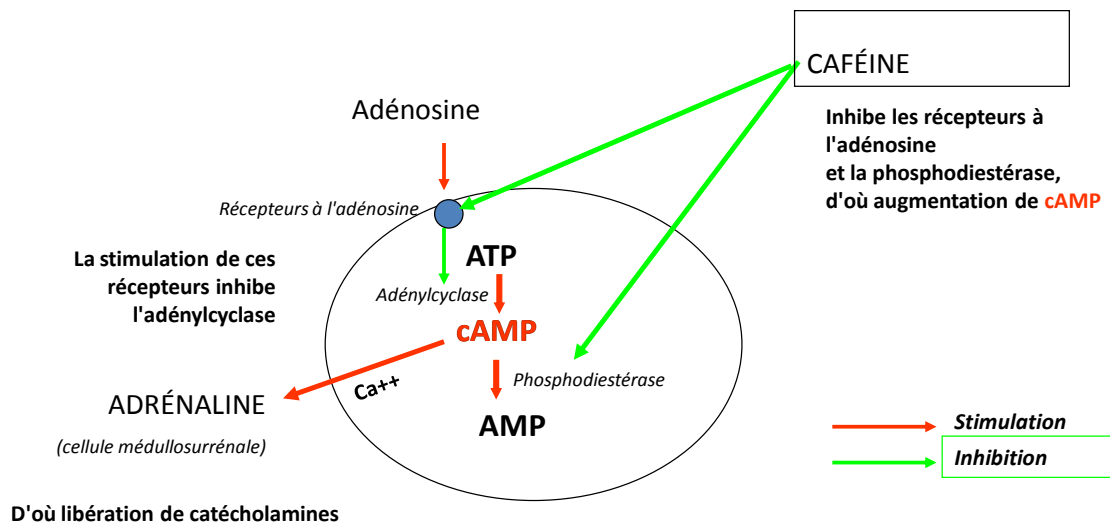


Figure 24: Mode d'action de la caféine

Ce schéma nous montre les deux principaux mécanismes d'action de la caféine. Ainsi, elle inhibe les récepteurs de l'adénosine, ce qui contribue à l'action de l'adénylate cyclase, transformant l'ATP en AMPc ; de ce fait, on observe une augmentation de cet AMPc.

De plus, la caféine inhibe la phosphodiesterase qui permet la dégradation de l'AMPc ; on observe donc une augmentation de l'AMPc à nouveau.

Du fait de l'activation de plusieurs circuits neuronaux par la caféine, l'hypophyse va relâcher des hormones qui vont amener à produire davantage d'adrénaline aux glandes surrénales. Grâce à l'adrénaline, hormone de la lutte, elle va augmenter le niveau d'attention et ainsi, entraîner un pic d'énergie à l'organisme.⁵⁷

2. AUTRES MECANISMES

• AUGMENTATION DE LA CONCENTRATION DE CALCIUM

La mobilisation calcique du réticulum endoplasmique s'effectue au niveau des cellules nerveuses, des neurotransmetteurs et est à l'origine de la contraction musculaire.

Il existe un canal, nommé « récepteur de la ryanodine », qui permet aux ions calcium, séquestrés à haute concentration dans un compartiment cellulaire, le réticulum endoplasmique, d'en sortir. Ainsi, la ryanodine est un alcaloïde de structure comparable à l'adénosine. Elle ouvre des canaux calciques du réticulum endoplasmique, canaux appelés récepteurs à la ryanodine.

De par ses récepteurs A1, présynaptiques et postsynaptiques, l'adénosine diminue l'afflux de calcium dans les neurones. L'adénosine protégerait les neurones car elle évite l'intrusion massive des ions calcium dans la cellule.

Les antagonistes des récepteurs de l'adénosine semblent donc être neurotoxiques via l'intrusion massive d'ions dans la cellule. Cependant, cela n'a pas été validé par les études.

Cette augmentation du calcium aura pour effet une augmentation de la contraction musculaire.

Grâce à l'augmentation de l'AMPC et à la présence de calcium dans la cellule, le taux d'adrénaline va augmenter au niveau de la cellule médullosurrénale, ce qui permet de libérer des catécholamines, neurotransmetteurs à l'origine des effets de la caféine. On observe de ce fait une augmentation de la dopamine et de sérotonine. Ces catécholamines pourront également favoriser la transmission dopaminergique D2 par blocage des récepteurs A2a.

A faible dose, la caféine exerce un effet excitateur généralisé sur le système nerveux central, notamment au niveau du cortex cérébral. Ainsi, elle permet d'améliorer la concentration.⁵⁷

• VASODILATATION

La caféine bloque les récepteurs de l'adénosine présents dans le tissu vasculaire, ainsi elle stoppe la vasoconstriction.

Par ses effets vasodilatateurs, la caféine permet de soulager les maux de tête et de mieux diffuser certaines molécules. On la retrouve dans des analgésiques à des doses comprises entre 20 et 80 milligrammes. Le paracétamol associé à la caféine aurait une action 1,29 à 11,92 fois plus élevée que le paracétamol pris seul.

Les effets vasodilatateurs sont utilisés dans des médicaments traitant l'asthme (théophylline).¹¹

• EFFET DIURETIQUE

De par une diminution de la réabsorption tubulaire du sodium et également par l'augmentation de la vitesse de filtration glomérulaire, la caféine présente une légère action diurétique.

Il faut noter que le café augmente la contraction des muscles intestinaux et de la vessie.¹

• EFFETS SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN

Les effets sur le système endocrinien sont trop peu connus pour les inclure dans le mécanisme d'action.¹¹

• AUTRES ACTIONS

La caféine joue également une action stimulante sur les systèmes cardiovasculaires et respiratoires. Elle favorise également la concentration et la mémorisation. Elle augmente la dépense énergétique. Enfin, elle a une action lipolytique par voie externe. (P. Girard)

3. CONCLUSION

En conclusion, l'effet pharmacologique inclut une stimulation du système nerveux central, une inhibition des muscles lisses, une stimulation des muscles squelettiques, un faible effet diurétique ainsi que des changements métaboliques pouvant conduire à la dysglycémie et à l'hypokaliémie.⁴⁹

F. ACTION DES AUTRES CONSTITUANTS DU CAFE

Pour être commercialisé, le café vert doit contenir une teneur en acides phénols et en acide chlorogénique, à l'origine de l'amertume, comprise entre 7 et 8 %.

On trouve également 10% de matières grasses dans le café robusta tandis qu'il y en a 15 % dans le café arabica. Les matières grasses sont des fixateurs d'arômes.

Une étude norvégienne s'est intéressée à l'origine des apports en antioxydants chez 61 adultes. Le café arrive en tête. Une tasse de café renfermerait autant d'antioxydants que trois oranges. Il existerait environ 300 sortes d'antioxydants dans une tasse de café et dans les vapeurs de café. Ainsi, 150 ml de café en contiendraient 200 à 550 mg (contre 150 à 200 mg pour la même quantité de thé). Ces composés donnent au café son arôme et son goût. Les antioxydants neutralisent les radicaux libres et préviennent les maladies liées au vieillissement.⁵³

Une étude réalisée en 2008 a cherché l'impact du degré de torréfaction des grains de café sur son pouvoir antioxydant. Quel que soit le degré de torréfaction, le café le plus noir (torréfié aux plus hautes températures) présente, comme le café vert, un fort pouvoir antioxydant. On peut essentiellement expliquer ceci par la réaction de Maillard lors de la torréfaction. Rappelons que la torréfaction est le fait d'exposer un aliment à un feu direct. Cela lui permet d'acquérir un arôme. La réaction de Maillard est justement la réaction qui permet la détermination de cet arôme.

Le café est également composé de nombreux oligo-éléments tels que du potassium, du magnésium, du zinc ou encore du cuivre.

G. UN POINT SUR LE CAFE DECAFEINE

La norme française, en ce qui concerne le café décaféiné, est stricte. En effet, le café vert décaféiné doit contenir moins de 0,09 % de caféine et le café torréfié décaféiné doit avoir une teneur en caféine inférieure à 0,1 %.

Le café décaféiné contient en moyenne quinze fois moins de caféine que le café arabica.¹⁰⁻⁴⁵

➤ DECAFEINATION

La décaféination s'effectue toujours sur le café vert car on souhaite généralement ne retirer que la caféine et conserver les composés volatiles aromatiques. De plus, on souhaite bénéficier de la chaleur de la torréfaction afin de sécher le café humidifié par la décaféination.

Il existe trois méthodes de décaféination.

Tout d'abord, la décaféination peut s'effectuer à l'eau. Elle consiste en un lessivage à chaud de grains sous pression suivi d'un séchage à l'air chaud puis d'une torréfaction.

Ensuite, la décaféination par solvant chloré utilise le CH_2Cl_2 ; c'est un lessivage par des solvants chlorés des grains chauds pré-humidifiés. Ensuite, on élimine les solvants chlorés par évaporation, puis par entraînement à la vapeur. On procède ensuite au séchage des grains à l'air chaud puis on termine par la torréfaction.

Enfin, il existe la décaféination par CO_2 supercritique ; elle s'effectue sur des grains verts préalablement humidifiés.¹⁰

III. LES BIENFAITS SUR L'ORGANISME

Lors de l'interprétation des enquêtes épidémiologiques concernant la relation entre la consommation de caféine et les effets sur la santé, il serait judicieux de prendre en compte la consommation associée d'alcool et de tabac afin de tirer des conclusions claires et d'éviter de fausses déductions.

La caféine est la substance psycho active la plus consommée devant l'alcool et la nicotine.

A. EFFETS DE LA CAFEINE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Il est très difficile d'étudier les effets sur le système nerveux central. En effet, il existe une grande variabilité individuelle. De plus, il existe une grande subjectivité. Enfin, les études effectuées sur les animaux ne sont pas toujours extrapolables vers les humains du fait de la nécessité d'administrer de fortes doses de caféine.

Les effets sur le système nerveux central sont essentiellement liés aux effets qu'a la caféine sur les récepteurs de l'adénosine.

Selon plusieurs études, il semblerait que certains effets positifs sur le système nerveux central semblent plus être liés à l'augmentation de la vigilance et à la diminution de l'ennui qu'aux réels effets pharmacologiques de la caféine.¹¹

1. LA CAFEINE EST-ELLE UN PSYCHOTROPE ?

Il faut rappeler qu'un psychotrope est une substance naturelle ou de synthèse qui, après son administration dans l'organisme par voie générale (ingérée, fumée, injectée...), accède au cerveau où elle modifie à la fois de façon quantitative et qualitative certaines activités cérébrales, suscitant des modifications psychiques et comportementales.

Les psychotropes agissent au niveau de deux sphères. La première est la sphère noétique, autrement dit elle concerne l'intérêt que l'on porte aux événements dans l'instant, à l'environnement ; notre disponibilité au monde extérieur : observer, analyser, répondre, données stratégiques, réactions.... Les molécules qui stimulent ces fonctions sont des psychoanaleptiques, ou nooanaleptiques. Les substances qui diminuent ces fonctions sont les psycholeptiques ou nooleptiques.

La deuxième sphère est la sphère thymique ; elle concerne la tonalité affective, l'humeur, l'élan vital, le plaisir ou le déplaisir, l'empathie, la sympathie ou l'antipathie.

Les thymoanaleptiques ou antidépresseurs ont pour rôle de redresser l'humeur déprimée tandis que les thymoleptiques sont dépressogènes, autrement dit, ils tirent l'humeur vers le bas.

Les méthylxanthines, tout comme les amphétamines, les cocaïniques, les psychostimulants légers, appartiennent aux nooanaleptiques ; elles font donc partie des molécules qui stimulent certaines fonctions notamment tournées vers le monde extérieur...

De ce fait, les méthylxanthines ont des connivences avec la transmission dopaminergique. Comme on l'a vu précédemment, en bloquant les récepteurs A1 correspondant aux terminaisons des neurones dopaminergiques, la caféine s'oppose au freinage de la libération de dopamine par l'adénosine.

De même, en bloquant les récepteurs A2a, au niveau post synaptique, qui jouxtent les récepteurs dopaminergiques D2 de la dopamine, la caféine augmente l'affinité de ces récepteurs D2 pour leurs médiateurs.

Ainsi, on a une action nettement positive sur l'éveil. Les méthylxanthines sont « eugrégoriques », ou éveillantes. (M. Jouvet)

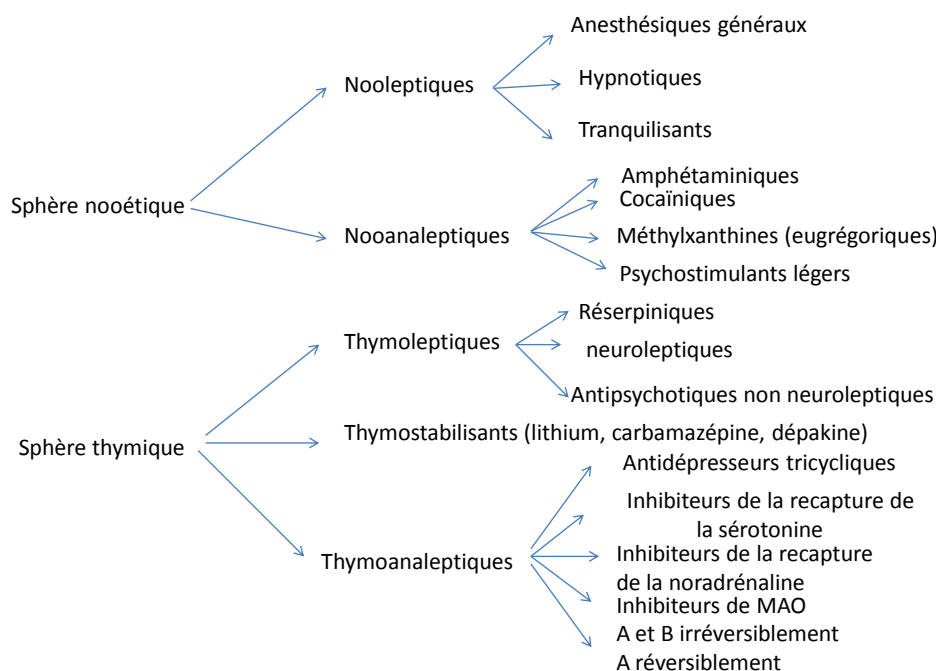


Figure 25: Place de la caféine dans la sphère nooétique¹³

La sphère noétique désigne la motricité ou psychomotricité. La sphère thymique, en revanche, correspond à l'état affectif.

La caféine est une méthylxanthine appartenant à la sphère noétique ; c'est une molécule nooanaleptique ce qui signifie qu'elle augmente la vigilance.

2. MEMOIRE ET CONCENTRATION

Une étude, publiée en mars 2013, a étudié le comportement des abeilles après l'ingestion de caféine. Ainsi, la caféine doperait la mémoire des abeilles qui les rendrait plus efficace pour la pollinisation. Des chercheurs britanniques ont nourri ces insectes avec une solution sucrée contenant de la caféine naturellement présente dans le nectar des fleurs de caféiers, citronniers.... Ils ont constaté qu'après leur prise de caféine, elles étaient trois fois plus aptes que les autres à se souvenir du parfum des fleurs et retourner vers elles. La caféine les aiderait à mémoriser où se trouvent les fleurs. De plus, elles réalisent une meilleure pollinisation après l'ingestion de caféine, même à doses très faibles.

P. Stevenson, professeur à l'Institut des Ressources Naturelles de l'université de Greenwich et co-auteur de l'étude, déclare que ces travaux aident à comprendre comment la caféine affecte notre cerveau et cela pourrait expliquer pourquoi les humains préfèrent boire du café quand ils étudient.⁶⁰

Au niveau du cerveau, rapidement après l'absorption de la caféine, on observe la libération de dopamine. Or, la dopamine est un neuromédiateur qui stimule une partie du cerveau responsable de la vigilance, du plaisir. C'est la dopamine également qui va nous aider à mieux nous concentrer et parfois ainsi, nous aider à régler certains problèmes. C'est pourquoi, grâce à la dopamine, après l'absorption de caféine, nous avons la sensation d'être plus actifs, plus vifs et plus concentrés. On observe également un léger effet positif sur l'humeur.

La caféine stimule la concentration, augmente la mémorisation ou l'association d'idées (créativité), elle stimule l'état d'esprit positif. Cela reposerait sur le blocage de l'adénosine.

3. STIMULANT DE L'ORGANISME

P. Girard déclare que les stimulants regroupent les substances qui agissent comme agonistes du système sympathique. Parmi eux, la caféine est le stimulant le plus utilisé et le plus accessible (avant l'éphédrine). Elle serait la « drogue » à laquelle les athlètes ont le plus recours.⁴⁹

La dose minimale efficace pour ressentir un effet stimulant est estimée à 60 mg de caféine pour un adulte. Chez les personnes très dépendantes à la caféine, cette dose peut atteindre 200 mg. On comprend donc pourquoi certaines personnes se limiteront à une petite quantité et d'autres personnes, plus dépendantes, auront besoin de plusieurs tasses pour obtenir le même effet.¹⁹

Une étude autrichienne montre qu'il existe un impact direct de la caféine sur l'activité cérébrale. Ainsi, après la prise de 100 milligrammes de caféine, le cerveau est stimulé durant une période de 45 minutes.

L'adénosine stimule les récepteurs A2a et ainsi inhibe l'activité d'un système d'éveil ou stimule l'activité d'un système de sommeil, qui siège dans la partie ventrolatérale de l'aire préoptique. Ce système via l'acide gaba aminobutyrique (GABA) et par un neuropeptide, la galanine, envoie des messagers inhibiteurs.

C'est ainsi qu'en bloquant les récepteurs A2a, on bloque ce système et ainsi, on stimule l'organisme.

B. Durant avance que la caféine, de par son effet stimulant, augmente la vigilance, quelque soit l'état de fatigue. Elle retarde également les troubles cognitifs liés à l'âge (maladie de Parkinson ou d'Alzheimer) et ce, quelle que soit la dose ingérée. De même elle diminue les risques de dépression. Nous le développerons d'ailleurs par la suite.

Les études ont montré que la prise unique de 140 à 400 milligrammes de caféine 30 à 60 minutes avant l'exercice physique peut améliorer la rapidité et l'endurance et faciliter cet exercice. Cependant, pour obtenir ce résultat, on s'est aperçu qu'il fallait absorber une pilule de caféine ou un soda très fortement enrichi en caféine. En effet, dans le café, différentes molécules viennent interagir avec la caféine et ainsi diminuer son activité. En revanche, certaines boissons, notamment les *Energy drinks*, ont l'intérêt d'être très concentrées en caféine.

4. VIGILANCE – SOMMEIL

Il faut remarquer que l'adénosine est très importante pour induire le sommeil. Ainsi, on note une concentration extracellulaire importante dans la journée, et cette concentration diminue pour induire le sommeil. En d'autres termes, l'adénosine induit le sommeil, soit en inhibant l'activité d'un système d'éveil, soit en stimulant l'activité d'un système de sommeil.

De nombreuses études mettent en relation la prise de caféine et la vigilance. Des études ont eu lieu sur des soldats privés ou non de sommeil. Ainsi, une dose de caféine augmente la vigilance quelle que soit l'action demandée. Une étude montre qu'après l'ingestion d'une dose de 200 à 300 milligrammes de caféine, les exercices demandés aux soldats sont mieux et plus rapidement effectués.

Cela s'explique par le fait que la caféine agit en franchissant la barrière hémoméningée et en activant des récepteurs à l'adénosine.⁶¹

La caféine augmente le niveau de vigilance et de performance neurocognitive. Cet effet pourrait être provoqué par son action antagoniste sur les récepteurs de l'adénosine A1 situés sur l'hippocampe, le thalamus ainsi que le cortex cérébral et cérébelleux et par une hausse de température. (P. Girard)⁴⁹

La caféine à libération prolongée dosée à 300 milligrammes permet de maintenir des performances cognitives et la vigilance à un niveau optimal pendant six heures, et ce, à compter d'une période de 90 minutes suivant la prise de caféine. Les effets indésirables de type tachycardie, tremblements et diurèse n'ont pas été décrits. L'intérêt est notamment très recherché en cas de travail prolongé, travail posté ou même de décalage horaire. (*Médecine du sommeil*)

Une étude portant sur l'ingestion de caféine à libération prolongée permet de montrer le réel effet de la caféine. Ainsi, avec ce type de caféine, on observe un pic de concentration maximal de caféine circulante retardé et diminué.

Cette étude portant sur 120 jeunes hommes, marins, volontaires, caucasiens, permet d'étudier la tolérance d'une dose unique de 600 milligrammes de caféine à libération

prolongée en dehors de toute privation de sommeil. Ainsi, on observe une altération au niveau de la quiétude et de la qualité d'endormissement.

Dans l'étude, on administre ensuite une dose unique de 600 milligrammes de caféine à libération prolongée à 100 jeunes hommes et un placebo aux 20 jeunes hommes restants.

Après une nuit normale, donc sans privation de sommeil, on observe que les habitudes de consommation de caféine et le phénotype d'acétylation (acétyleurs lents/ acétyleurs rapides) ne sont pas influencés par les paramètres pharmacocinétiques de la caféine à libération prolongée. En revanche, on observe que les fumeurs de tabac ont un taux salivaire de caféine significativement diminué comparé aux non-fumeurs. On ne note pas d'action sur la vivacité et le bien-être. En revanche, les sujets sous placebo ont un niveau de quiétude supérieur, avec un taux salivaire de caféine, de manière logique, plus faible, mais indépendamment de la vivacité et du bien-être. Le niveau d'endormissement est supérieur pour le groupe placebo. En revanche, la qualité du sommeil, le nombre de réveils nocturnes et la qualité d'endormissement ne sont pas influencés par la caféine à libération prolongée.

Une seconde étude, portant sur 12 hommes et 12 femmes (toutes sous contraceptifs oraux) en privation de sommeil, cherche à déterminer les effets sur la vigilance et les performances suite à l'ingestion de différentes doses de caféine à libération prolongée (150 mg, 300 mg, 600 mg) par rapport à un placebo.

On observe ainsi que la vivacité et les performances des sujets ont été améliorées par l'ingestion de caféine à libération prolongée. On a une sensibilité particulière chez les femmes avec un taux de caféine circulant plus élevé. Cela est corrélé à un poids, en moyenne, inférieur à celui des hommes mais également par la prise de contraceptifs oraux. En ce qui concerne le temps d'endormissement, on observe un temps retardé, d'autant plus que la dose de caféine augmente. Il en est de même pour les performances qui augmentent avec la dose de caféine ingérée.

En ce qui concerne le sommeil, sous caféine, le réveil sera plus précoce mais pas plus difficile que sous placebo.

En conclusion, la caféine à libération prolongée, en situation de privation de sommeil, offre une bonne tolérance, et ce, grâce à sa formulation à libération prolongée. La récupération des sujets n'est pas perturbée.

La performance et la vigilance se voient améliorées avec un effet plus prononcé pour les tâches complexes et retardées par rapport à la perception de l'augmentation de la vigilance. L'amélioration des performances est corrélée au taux de caféine circulant.

Les femmes sont plus sensibles. Du fait de leur plus faible poids et de la prise concomitante de contraceptifs oraux, les taux circulants de caféine sont plus élevés.

Ainsi, une dose de 300 milligrammes de caféine à libération prolongée est suffisante pour allier un maintien de la vigilance et des performances en situation de privation de sommeil. De plus, on note une bonne tolérance clinique.

Cette forme de caféine à libération prolongée est une contre mesure pharmacologique efficace pour lutter contre les troubles de la vigilance en situation de privation de sommeil.

Dans tous les cas, une dose de 300 mg de caféine à libération prolongée améliore les performances et la tolérance.⁶²

L'acceptation est certainement supérieure aux autres types de psychostimulants (amphétamines...)

Le retard d'endormissement est plus net si le café a été pris tardivement. De plus, la caféine rend le sommeil plus léger.¹¹

Il faut rappeler que la caféine est éveillante, psychoanaleptique.

Chez le rongeur, lorsqu'elle est administrée à doses croissantes, elle stimule leur locomotion, et ce, jusqu'à une dose égale à 50 mg/kg. Ensuite, avec des doses plus élevées, l'activité locomotrice diminue pour atteindre celle des témoins. Pour des doses encore plus élevées, peut être toxiques, la distance parcourue diminue en dessous de celle des témoins.

Cela est évidemment lié au blocage des récepteurs A2a de l'adénosine par la caféine. On remarque que, pour des souris privées de leurs récepteurs A2a de l'adénosine, il n'existe plus d'effets excito-locomoteurs de la caféine, et on observe des effets dépresseurs de la locomotion aux doses élevées.

En ce qui concerne l'homme, l'effet éveillant de la caféine s'observerait plus facilement pour le sexe féminin que pour le sexe masculin. Cet effet éveillant est plus prononcé lorsque l'individu est fatigué. Dans le cas de personnes bien éveillées, il semblerait qu'il y ait l'effet inverse. Ainsi, la caféine pourrait réduire les performances psychiques.

La caféine maintient l'attention, que ce soit dans le milieu professionnel ou ailleurs. De même, elle réduit le phénomène d'habituation, générateur de désintérêt.

Les effets sur les performances intellectuelles de la caféine varient naturellement selon la dose, qui diffère selon qu'il s'agit de consommateurs réguliers ou occasionnels de caféine. En ce sens, les consommateurs réguliers verront leurs performances accrues pour des doses comprises entre 80 et 160 milligrammes.

Les différences en termes d'effet de la caféine vis-à-vis des performances psychiques varient selon la personnalité du consommateur.

On remarque que les grands consommateurs de café, lorsqu'ils arrêtent cette forte consommation, présentent un sommeil plus intense durant les nuits qui suivent cet arrêt.

Il faut noter qu'une tasse de café apporte entre 40 et 150 milligrammes de caféine, selon son mode de préparation.

Les propriétés que l'on confère à la caféine sont vérifiées pour des doses comprises entre 80 à 200 milligrammes par jour.

Ainsi, à de telles doses, la caféine s'oppose à la somnolence en diminuant la sensation de fatigue ; elle élève le niveau de l'humeur, elle stimule l'éveil et en améliore sa qualité, elle augmente la productivité et l'efficacité. De même, elle accélère le cours de la pensée, améliore la clarté des idées, et facilite un effort intellectuel prolongé.

En ce qui concerne le sommeil, elle combat, de manière efficace, la somnolence diurne comme la somnolence nocturne ; de même, elle aide les personnes qui ont un réel déficit de sommeil. C'est en ce sens que la caféine, absorbée quelques heures avant le coucher, interfère de manière négative avec le sommeil normal.

Une étude australienne datant de 2007 s'est intéressée à la différence de sensibilité individuelle aux effets éveillant et insomniant de la caféine. L'étude portait sur 1800 « vrais » jumeaux (monozygotes) et 2010 « faux » jumeaux (dizygotes), adultes. Les résultats ont montré que l'héritabilité du caractère insomniant de la caféine ne concernait que 40% des individus et que les gènes en cause n'étaient pas ceux connus comme associés à des troubles du sommeil. La partie longue des chromosomes de la deuxième paire était associée à cette hérédité du caractère insomniant de la caféine.⁶³

5. STRESS - ANXIETE

Selon les études, on peut observer de nombreuses différences en ce qui concerne les effets de la caféine sur l'humeur, l'éveil ou encore l'anxiété. De plus, ces différences sont fortement variables selon l'âge, le sexe, la dose de caféine administrée, l'état physique et psychique de l'individu, mais également selon les habitudes de consommation ou non, les heures de consommations...

La caféine fait l'effet d'un évènement stressant. En effet, une à deux heures après la prise de deux à trois tasses de café, on voit augmenter les hormones du stress (adrénaline, noradrénaline et cortisol). La fatigue diminue et la pression artérielle s'élève durant plusieurs heures. Cependant, la caféine n'est pas contre indiquée aux personnes souffrant d'hypertension artérielle car cette élévation reste transitoire.⁶¹

J. Costentin et P. Delaveau, deux membres de l'Académie de médecine et de pharmacie, avancent que la caféine est anxiogène mais la paraxanthine, produit de dégradation, est une substance anxiolytique. Ainsi, les personnes produisent différemment cette substance. Ceux qui en fabriquent à haute dose observeront facilement les effets anxiolytiques. La paraxanthine est d'ailleurs le seul psychostimulant/psychanalytique avec des propriétés anxiolytiques.

Comme on l'a vu précédemment, c'est notamment le cytochrome 1A2 hépatique qui transforme la caféine anxiogène en paraxanthine anxiolytique.

De ce fait, on peut émettre l'hypothèse que ceux qui aiment la caféine sont ceux qui la métabolisent facilement, alors que ceux qui ne l'apprécient guère sont ceux qui convertissent plus difficilement cette caféine en paraxanthine, et ainsi ressentent plus les effets anxiogènes de la caféine anxiogènes que ceux de son métabolite anxiolytique. On comprend alors plus facilement pourquoi certaines personnes seront des fervents du café et d'autres moins.

Cette hypothèse a été testée. On a vérifié que les concentrations de caféine et de paraxanthine étaient équivalentes dans le sang et dans la salive, ou plutôt que le rapport caféine/paraxanthine était le même dans le sang et dans la salive. Cela facilita notamment le recrutement des volontaires sains buveurs ou non de café. Cette étude fut donc formée de deux groupes de dix personnes chacun, un des groupes regroupant des buveurs réguliers de café tandis que l'autre regroupa des personnes n'aimant pas le café et ne le consommant pas ou que très peu. On a

administré à chaque individu une dose de café soluble calculée à partir du poids de chacun et on a ainsi recueilli, au moyen d'une salivette (bout filtre de cigarette en ouate de cellulose) gardée quelques minutes dans la bouche, la salive avant, 2 heures, 4 heures et 6 heures après l'ingestion d'une tasse de café.

Les résultats ont montré que le rapport caféine/paraxanthine était nettement plus élevé chez les non buveurs de café comparé aux buveurs de café. En d'autres termes, le taux de caféine était plus élevé chez les non buveurs de café. Cependant, il est possible que la consommation de caféine induit le cytochrome 1A2, auquel cas les buveurs de café convertissent mieux la caféine et là, on se retrouve dans un cercle vicieux.

On a ensuite effectué des tests expérimentaux sur des souris. Ainsi, on a sélectionné des souris plus ou moins anxieuses. Les souris avaient à leur disposition des biberons remplis d'une solution de solvant, et d'autres avec une solution contenant de la caféine, et ce, durant les quelques jours d'apprentissage en alternant un jour sur deux ces deux biberons. Les embouts des biberons différaient, tout comme la saveur des liquides de telle sorte que l'animal pouvait identifier ce qu'il buvait et les effets qu'il ressentait. Ensuite, l'animal avait le choix entre les deux biberons. Ainsi, les souris non anxieuses se dirigeaient directement sur les biberons de caféine tandis que les souris anxieuses avaient une consommation moindre de caféine, et il a fallu attendre 8 jours pour que la solution de caféine l'emporte sur la solution de solvant. En d'autres termes, les souris anxieuses manifestaient d'emblée un moindre attrait, une moindre appétence pour la caféine que les souris non anxieuses. En revanche, après 8 jours, la différence s'était atténuée.¹³

La caféine peut constituer un modèle d'anxiété généralisé. D'ailleurs, chez plus de 60% des personnes souffrant de crises d'angoisse, il est fort probable que le seul fait de supprimer le café ou les boissons à base de caféine suffirait à faire disparaître ces troubles, puisqu'il est montré que la caféine aggrave ces troubles (Lader et Bruce, 1986).⁶⁴

Chez les sujets prédisposés, la caféine augmente l'anxiété et ce, même à des doses modérées. Une consommation élevée de caféine peut aggraver les manifestations psychiatriques.¹¹

Pour conclure, malgré les résultats contradictoires, les dernières études laissent à penser qu'une consommation élevée de caféine (doses supérieures à 1000 milligrammes/jour) est anxiogène. En revanche, en ce qui concerne des doses modérées, (entre 100 et 300 milligrammes), ce qui représente la majorité des consommations individuelles, il existe une grande variabilité individuelle. Alors que certains ressentiront des effets anxiolytiques et auront donc tendance à augmenter leur consommation, d'autres ressentiront des effets anxiogènes, et auront donc, logiquement, tendance à ne pas consommer ce type de substance.¹³

6. CAFEINE ET HUMEUR

Les troubles de l'humeur sont très fréquents dans notre société.

Ainsi, l'humeur ou thymie désigne l'élan vital, cette envie d'entreprendre des projets.... Mais elle peut également être négative avec des personnes qui se sentent

inutiles, sans force, très fatiguées, coupables, ridicules. Cela correspond à la dépression avec des conséquences importantes sur la vie sociale, le sommeil...

On dénombre qu'une personne sur 4 a ou aura, dans sa vie, au moins un épisode dépressif. Les services d'urgences de nos hôpitaux français comptent 120 000 tentatives de suicides chaque année, dont 10% soit 12 000 terminent tragiquement.

Il peut être intéressant de situer la caféine dans les troubles anxieux.

L'évolution du syndrome dépressif considère l'éveil, l'attention, le tonus hédonique (du plaisir). Par conséquent, une molécule qui agit favorablement sur ces trois notions peut être considérée comme antidépresseur. Les vrais médicaments antidépresseurs agissent au niveau du noyau dépressif. Bien que la caféine n'agisse pas à ce niveau, elle tend à exprimer une telle action.

Il faut remarquer que, chez le sujet déprimé, la caféine et son action anxiogène tendent à en limiter cette consommation. En revanche, le produit de dégradation de la caféine, la paraxanthine, comporte une action anxiolytique. Cependant, la capacité à transformer la caféine en paraxanthine est très différente selon les personnes. En effet, comme on l'a vu précédemment, cela dépend de la puissance d'activité d'un cytochrome hépatique 1A2, et ce, de manière génétique.

La consommation régulière de caféine stimule la formation de l'enzyme principale de son métabolisme. De ce fait, au plus on consomme de la caféine, au plus sa transformation en paraxanthine s'effectue de manière aisée et ainsi le consommateur ressent d'autant plus facilement l'effet anxiolytique de cette dernière.⁶⁵

Il serait intéressant d'étudier, dans un groupe de personnes dépressives, l'effet obtenu suite à la prise de café avec ou sans caféine et l'absence de prise de café afin de savoir si la caféine comporte réellement un effet antidépresseur ou s'il s'agit d'un autre composant du café.

Il faut également noter que les sujets les plus âgés ainsi que les plus fatigués semblent être plus sensibles aux effets positifs de la caféine vis-à-vis de l'humeur.

Une ancienne étude a montré qu'il existe un lien inversement proportionnel entre la consommation de café et le risque de suicide. En effet, en prenant un risque relatif de 1 chez les personnes ne consommant pas de café, le risque relatif de suicide est de 0,7 chez ceux qui buvaient une à trois tasses de café par jour. Il est de 0,6 chez ceux qui buvaient quatre à six tasses par jour et il descend à 0,2 chez ceux qui en consomment plus de 6 tasses par jour. Il semblerait qu'il existe d'autres études qui relient une augmentation du risque de suicide avec la consommation de café. Cependant, il faut noter que cela dépend fortement du niveau de dépression au préalable.⁶⁶

On a remarqué, d'après des études expérimentales sur les animaux que l'adénosine et les substances pharmacologiquement apparentées induisent, chez le rongeur, des manifestations qui semblent équivalentes à des manifestations de dépression humaine. Après diverses études expérimentales, il semblerait que le récepteur A2a soit mis en jeu, et que les récepteurs A2a semblent une cible efficace pour développer de nouveaux antidépresseurs. Ainsi, en inhibant ces récepteurs, on semble observer une amélioration de la dépression.

En ce sens, deux molécules antidépressives, la Nortriptyline et la Fluoxétine, inhibent, après des administrations chroniques, l'hydrolyse des ATP, ADP, AMP. Or, on sait que l'adénosine apparaît à partir de ces trois molécules. De ce fait, on note, après l'administration de ces deux molécules, une diminution de la concentration d'adénosine et ainsi on observe un comportement non déprimé.

Cependant, il ne faut pas oublier que les récepteurs A1 de l'adénosine sont présents sur les terminaisons de plusieurs types de neurones monoaminergiques. Ainsi, l'adénosine en stimulant ses récepteurs A1, réduit la libération de trois monoamines : la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. Or, ces trois molécules possèdent une action essentielle sur l'humeur et sont à l'origine du mécanisme d'action d'une partie des molécules antidépresseurs. Ainsi, après la prise de caféine, on observe un blocage des récepteurs A1 qui augmente la concentration et la vitesse de renouvellement de ces monoamines.

En aparté, nous pouvons parler du chocolat connu pour ses vertus antidépressives. Cela est lié à la présence de théobromine, méthylxanthine présentant les mêmes propriétés pharmacologiques que la caféine, mais également par la présence de phényléthylamine et anandamide.

On peut citer une étude qui a analysé les effets de la prise de café associée à celle du thé sur l'humeur, l'anxiété, l'attention, l'agitation anxieuse ainsi que la mesure de la pression artérielle. Alors que la caféine augmente le niveau des quatre derniers paramètres, l'association à la théanine (principe actif du thé) antagonisait les effets de la caféine sur la pression artérielle sans modifier les autres effets.

Dans tous les cas, selon une étude portant sur 2000 Finlandais, on associe une consommation quotidienne de thé à une moindre incidence de dépression.¹³

7. PERFORMANCE

Une amélioration de la performance a été signalée dans des épreuves de vigilance visuelle, de stimulation de conduite, de temps de réaction, d'attention partagée et soutenue, de calcul mental, de mémoire, de logique et de recherche (P. Girard).⁴⁹

8. LA CAFEINE ET LE SPORT

On a toujours conféré des propriétés « dynamisante », « dopante »... à la caféine mais qu'en est-il vraiment ?

On sait qu'elle possède des effets éveillant, excitant, qu'elle accélère le rythme cardiaque. Ce sont autant de propriétés qui peuvent intéresser les sportifs durant leurs entraînements mais également et surtout pour des compétitions sportives...

C'est pourquoi le Comité International Olympique (CIO) a fixé une limite supérieure à l'élimination urinaire tolérée qui est de 12 mg/l pour les consommateurs potentiels.

• MECANISME

Il existe différents mécanismes qui expliquent une amélioration des performances chez les sportifs.

Tout d'abord, la caféine entraîne un relâchement des fibres musculaires lisses qui entourent les bronches et les bronchioles. Ceci aboutit donc à une bronchodilatation qui facilite ainsi la respiration.

De plus, de par la stimulation psychique, la caféine peut aider les sportifs à se surpasser.

Enfin, la caféine entraîne une mobilisation des graisses de réserve, ce qui augmente la teneur en acides gras non estérifiés, ceci étant bénéfique pour les muscles durant l'effort physique.⁶⁷

• EFFETS DE LA CAFEINE SUR LES PERFORMANCES SPORTIVES

Il existe différentes études à ce sujet. Elles n'aboutissent pas toutes à de mêmes conclusions.

Certaines études ont montré que la prise de caféine avant des épreuves très courtes (90 secondes) ou courtes (8 à 20 minutes) n'améliorent pas les performances.

D'autres études montrent un bénéfice quand on observe une concentration urinaire de caféine inférieure à 12 mg/l d'urine. C'est pourquoi certains responsables sportifs ont voulu interdire la consommation de caféine durant les compétitions sportives ce qui les oblige à arrêter leur consommation 48 à 72 heures avant l'effort.

Le rythme cardiaque peut notamment être augmenté lors des regains d'activité suite à la prise de caféine avant un effort physique. Cependant, il n'y aura pas forcément de modifications en ce qui concerne les performances physiques, ou alors celles-ci seront très peu significatives.

• ETUDE CHEZ LA SOURIS

Il a été mené une expérience sur la souris avec un effet différent sur la locomotion selon la dose.

Ainsi, après une faible dose, on observera une stimulation de l'activité locomotrice. En revanche, à doses élevées, on observera une dépression de celle-ci.

Les effets stimulants s'expliquent par le blocage des récepteurs A2a de l'adénosine. En effet, les souris privées de ces récepteurs, après manipulation génétique, ne montrent plus d'effet stimulant. En revanche, elles présentent encore des effets dépresseurs aux doses élevées. On a pu montrer que les effets dépresseurs étaient, quant à eux, liés au blocage des récepteurs A1 de l'adénosine. Ces expériences ont été réalisées avec des souris d'une certaine souche, mais elles n'ont pas montré les mêmes résultats avec des souris consanguines.¹³

• CAFEINE ET OXYGENATION TISSULAIRE

H. Kauffman démontre qu'une dose de caféine équivalente à trois tasses de café, chez des personnes privées de caféine depuis une trentaine de minutes et qui se livraient à une épreuve d'effort, perturbait leur adaptation à l'effort, en diminuant de 22 % l'afflux sanguin au cœur. La caféine semble donc diminuer l'oxygénation tissulaire.⁶⁸

• LA CAFEINE AUGMENTE-T-ELLE LES PERFORMANCES ET L'ENDURANCE ?

Ses effets stimulants sont liés, comme on l'a vu précédemment, quasi exclusivement au blocage des récepteurs A2a de l'adénosine.

Une étude chez la souris montre une courbe dose-effet en forme de U inversé. Ainsi, les faibles doses (5mg/kg) stimulent la locomotion. Cet effet augmente jusqu'à la dose de 45mg/kg de caféine. Pour des doses plus élevées, on observe une diminution de la locomotion.

En revanche, un autre mécanisme intervient aux doses élevées. Des effets périphériques seraient en relation avec une augmentation de la concentration de calcium dans le cytoplasme des fibres musculaires striées squelettiques mais également d'effets métaboliques en relation avec la préservation de la dégradation de l'AMPc, second messenger. Ainsi, dans la cellule musculaire striée, cela concerne la transformation du glycogène. Or, on sait que le muscle utilise le produit raffiné qu'est le glucose.

Il faut tout de même noter que les actions musculaires de la caféine ne sont pas très significatives. La caféine ne pourra être, en ce sens, comparée à certaines substances « dopantes ».

La caféine peut augmenter l'endurance à l'effort lors d'épreuves cardiovasculaires et de contractions isométriques soutenues.

P. Girard déclare qu'elle retarde la perception de fatigue liée à un même effort. Cet effet est possiblement attribuable à son action analgésique. Cela serait lié à l'action inhibitrice de la caféine sur les récepteurs de l'adénosine A2a localisés sur les terminaisons nerveuses sensibles des muscles.¹³⁻⁴⁹

B. EFFETS SUR LE DIABETE

Le métabolisme des glucides n'est pas modifié par la consommation de café sauf chez les sujets obèses ou présentant un diabète de type 2 car la caféine possède une action inhibitrice sur la sécrétion d'insuline.¹¹

1. INTRODUCTION

L'insuline est une hormone indispensable à l'utilisation du glucose par de nombreuses cellules.

Le diabète sucré de type 1 est lié à une insuffisance de la sécrétion d'insuline, corrélée à une incapacité du pancréas à sécréter cette insuline. En revanche, le diabète de type 2 est lié à une insensibilité à l'insuline de certains tissus, et notamment du muscle squelettique.

Les études sont partagées quant à l'effet que procurent le café et la caféine sur le diabète. Il faut noter que les études concernent essentiellement le diabète de type 2 qui est influencé par notre alimentation.

Le diabète de type 2 ne cesse d'augmenter, ceci à cause de la diminution de l'exercice physique dans les nouvelles générations mais également la nourriture mise à disposition de la population, plus calorique, plus sucrée... On compte aujourd'hui, en France, plus de deux millions de cas de diabète de type 2 diagnostiqués et on estime à près de 600 000 cas, le nombre de personnes non encore diagnostiquées.

Son diagnostic s'effectue par la mesure de la glycémie (taux de glucose dans le sang) à jeun et par la recherche de glucose dans les urines.

Ainsi, une personne est diabétique si sa glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/l lors de deux prélèvements successifs, ou si sa glycémie à n'importe quel moment de la journée est supérieure à 2g/l .

Cette maladie est très bien supportée. Cependant les complications peuvent se développer chez une personne se trouvant en bonne santé. Ainsi, les principales complications sont l'atteinte des petits vaisseaux et des gros vaisseaux débouchant sur des pathologies cardiovasculaires, atteinte de la rétine, neuropathie, atteinte des membres inférieurs...

Il existe un mécanisme génétique à l'origine de ce diabète de type 2. Cependant, une alimentation équilibrée et une activité sportive intense contribuent à repousser l'apparition de la maladie jusqu'à 15 ans, et ainsi, à différer ses complications.

Voyons les résultats des études faisant le lien entre la consommation de café et le diabète.

2. PREVENTION DU DIABETE

Les études portant sur le lien entre la prise de caféine et le diabète divergent. Ainsi, on peut distinguer les études portant sur la prévention du diabète chez des personnes non atteintes de cette pathologie, d'autres études portent sur des personnes atteintes de diabète de type 2.

D'après de nombreuses études sur les facteurs de risque du diabète de type 2: le café protégerait.

Ainsi, 14 000 Finlandais ont été suivis durant 10 ans. Les résultats sont clairs : les buveurs réguliers de café sont moins touchés par le diabète de type 2 que les autres. En revanche, la dose efficace pour prévenir cette maladie est encore inconnue. Il semblerait qu'elle se situe entre trois et plus de cinq tasses par jour. De même, le mode d'action n'est pas encore clairement élucidé mais la caféine réduirait l'intolérance au glucose.⁶⁹

D'après une étude néerlandaise, les personnes buvant plus de sept tasses de café par jour ont 50 % moins de chances de développer ce diabète que les personnes qui en boivent deux ou moins.⁷⁰

A. Pereira avance qu'une consommation de plus de cinq tasses de café tend à diminuer l'incidence du diabète. Durant onze années, 29 000 femmes ménopausées, non diabétiques, au début de l'étude, ont été suivies en considérant leur consommation de café, avec ou sans caféine. On compte 1 400 femmes parmi elles qui sont atteintes de diabète à la fin de cette étude. Dans cette étude de 2006, on observe que les femmes qui buvaient plus de cinq tasses de café par jour ont eu une incidence diminuée de 22 % vis-à-vis de celles qui ne consommaient pas du tout de café.

Cependant, la caféine ne semble pas véritablement en cause puisque la diminution de l'incidence du diabète est plus prononcée chez les personnes qui ont consommé du café non caféiné. En effet, la diminution était de 33 % chez ce groupe de femmes tandis qu'elle était de 21 % avec du café caféiné.

Une importante étude finlandaise, datant de 2006, a suivi 175 000 individus des deux sexes, âgés de 35 à 64 ans. Elle a suivi durant douze années l'incidence du diabète de type 2. Les résultats, issus des 380 cas déclarés, ont montré une relation inverse entre la consommation de café et l'incidence du diabète.¹³

Une étude destinée à voir l'incidence de survenue du diabète de type 2 a suivi 88 000 femmes âgées de 26 à 46 ans, en fonction de la consommation de café normal ou décaféiné. Le risque de développer ce diabète a été estimé à 0,87 chez les femmes qui ne buvaient pas ou très peu (une tasse) de café. Ce même risque était diminué chez les consommateurs de deux à trois tasses de café par jour puisqu'il était à 0,58. Et il était seulement de 0,53 pour les femmes consommant au moins quatre tasses de café par jour.

On peut donc conclure, de par cette étude, que la consommation de café normal ou décaféiné permet de diminuer le risque de développer un diabète de type 2 chez les femmes jeunes ou d'âge moyen.⁷¹

Une méta analyse de 2005, issue de neuf études, regroupait 194 000 personnes. On a diagnostiqué 8 400 cas de diabète de type 2 durant la période des études. Cela a permis de conclure que la consommation de café diminuait, de manière significative, l'incidence du diabète de type 2.⁷²

3. ETUDES CHEZ LES DIABETIQUES

Dans une autre étude finlandaise, on s'est intéressé à la mortalité cardiovasculaire des diabétiques de type 2, et ceci, en fonction de leur consommation de café. Cette étude a suivi 3 800 diabétiques de type 2, âgés de 25 à 74 ans.

Au cours des 21 ans qu'a durés cette étude, on a comptabilisé environ 1 470 décès, dont la cause était essentiellement cardio-vasculaire, et 210 d'entre eux sont décédés d'un accident vasculaire cérébral.

Le risque de décès était de 1 chez les non buveurs de café ; Ce même risque était de 0,77 chez les gros consommateurs de café, avec plus de sept tasses de café par jour. De même, le risque de mort par cause cardiovasculaire était diminué de 29 % (risque de 1 chez les non buveurs, risque de 0,71 chez les gros consommateurs), il diminue de 37% en ce qui concerne le risque de mortalité coronarienne (risque de 1 chez les non buveurs, risque de 0,63 chez les gros consommateurs). La mortalité par accident vasculaire diminue de 36 % chez les consommateurs de cinq à six tasses de café par jour et il diminue de 10 % chez les gros consommateurs. En effet, le risque relatif étant de 1 chez celui qui ne boit pas de café, il descend à 0,77 chez celui qui boit trois à quatre tasses de café par jour et à 0,64 chez celui qui boit cinq à six tasses de café par jour. En revanche, le risque remonte à 0,9 chez les gros consommateurs de plus de sept tasses par jour.⁷³

4. DIABETE GESTATIONNEL

En ce qui concerne le diabète gestationnel, la consommation de café normal, non décaféiné, avant la grossesse, permet de réduire l'incidence du diabète gestationnel de 50 %.⁷⁴

5. MECANISME

Les mécanismes expliquant la prévention du diabète par le café sont très peu nombreux et pas toujours vérifiés.

Une équipe chinoise a étudié une protéine intéressante dans le cadre du diabète. Ainsi, l'Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) s'agrège dans les cellules productrices d'insuline pour les détruire. Ces chercheurs ont étudié l'effet *in vitro* de la caféine, l'acide chlorogénique et l'acide caféique. Ils ont constaté que ces trois molécules montrent une action contre la protéine en empêchant son agrégation et ainsi protègent les cellules. Cependant, il semble que les deux molécules les plus efficaces soient l'acide caféique et l'acide chlorogénique. C'est pourquoi le café décaféiné tend également à prévenir le risque de diabète.⁷⁵

6. RESISTANCE A L'INSULINE

La caféine pure prise isolément augmenterait la résistance à l'insuline de 33 à 37%, et ceci indépendamment du poids, d'une maladie de type diabète de type 2 et d'un programme d'exercice aérobic (60 minutes à raison de trois fois par semaine) n'ayant pas entraîné de perte de poids. En revanche, ces résultats ne s'appliquent pas au café, qui a été associé au risque moindre de diabète de type 2, comme on l'a vu précédemment.

C. EFFETS SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Une analyse parue dans *le American College of Cardiology Foundation* montre une diminution de la mortalité toutes causes confondues, et ce, de manière quasi proportionnelle jusqu'à quatre à cinq tasses de café par jour. Cette étude nous indique également une relation entre la consommation de caféine et la diminution de l'hypertension.

Les chercheurs d'Harvard ont suivi 128 000 personnes consommant régulièrement de la caféine. Ils ont pu conclure que boire plus de six tasses de café par jour n'augmentait pas le risque cardiovasculaire.

Les scientifiques du Collège de Brooklyn ont montré qu'un homme buvant quatre tasses de café par jour diminuait son risque cardiovasculaire de 53 % par rapport à un non buveur de café.

1. MECANISME

Il faut rappeler que le système nerveux autonome, constitué des systèmes nerveux sympathique et parasympathique, contrôle de nombreuses fonctions de l'organisme dont le système cardiovasculaire. Le système nerveux sympathique est à l'origine d'effet chronotrope positif (augmentation de la contractibilité du muscle cardiaque), effet dromotrope positif (augmentation de la vitesse de conduction de l'excitabilité au niveau du nœud sinusal), effet inotrope positif (augmentation de la force de contraction). Cela s'effectue suite à la libération d'adrénaline par la médullo-surrénale.

Le système nerveux parasympathique s'oppose au système nerveux sympathique. D'une manière générale, il ralentit le cœur via un effet chronotrope négatif, dromotrope négatif et inotrope négatif. Ce système intervient grâce à l'acétylcholine.

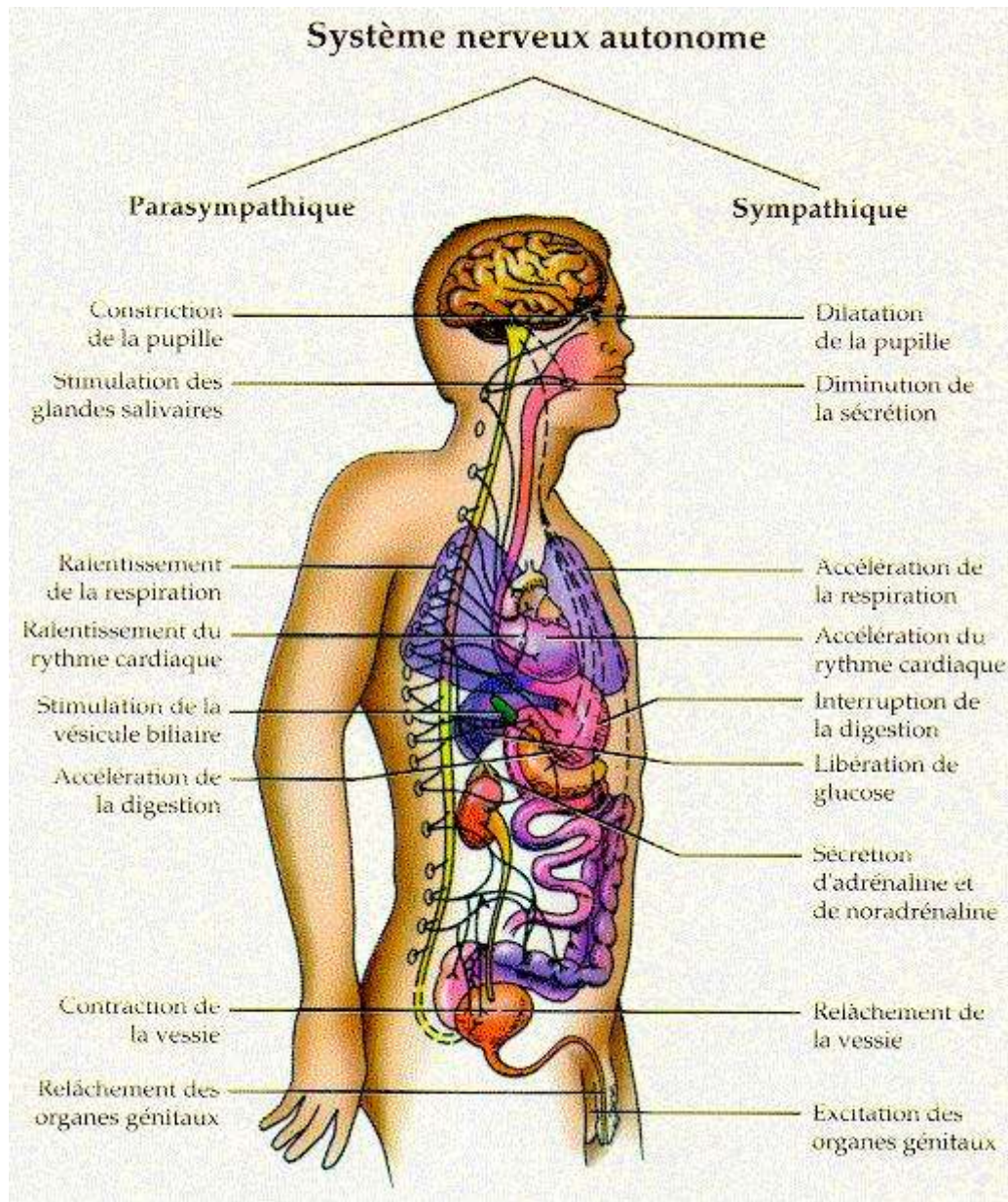


Figure 26: Principales actions du système nerveux sympathique et parasympathique⁷⁶

Suite à la prise de caféine, on observe un effet inotrope positif grâce à une augmentation de l'entrée de calcium durant le potentiel d'action. L'augmentation de la concentration du calcium dans le cytosol induit une augmentation de la durée de contraction et de la relaxation myocardique. De plus, elle augmente l'action inotrope des catécholamines.

On observe également un effet chronotrope positif, autrement dit une augmentation du rythme des contractions cardiaques. C'est une action directe sur le cœur puisqu'elle n'est pas prévenue par un bêtabloquant. De ce fait, cette action chronotrope n'est pas due à une stimulation du système sympathique, ni à une libération d'adrénaline par la médullo-surrénale.

L'inhibition des effets cardiaques de l'adénosine explique probablement l'action des méthylxanthines, et notamment pourquoi la caféine est plus efficace sur la contractibilité cardiaque lorsqu'il existe auparavant une insuffisance cardiaque.

L'action au niveau des phosphodiésterases est encore controversée quant à son action sur le muscle cardiaque.¹¹⁻¹³

2. CONSOMMATION EN QUANTITE MODEREE

En règle générale, à faible dose, la caféine ralentit le cœur, et ce, en activant le système parasympathique. On l'observe grâce à la suppression de cet effet après administration d'atropine, ou par la section des nerfs pneumogastriques, ou nerfs vagues.

Cependant, chez une personne en bonne santé, consommant une quantité modérée de caféine, on ne va pas observer de modification sur la fonction cardiovasculaire, ni sur le rythme cardiaque. On n'observera également pas d'extrasystole.

Chez certains sujets, il est possible de ressentir des battements cardiaques plus intenses après l'administration de caféine. Cela ne signifie pas que le rythme cardiaque soit accéléré.¹³

3. TACHYCARDIE

Une tachycardie signifie une augmentation du rythme cardiaque, elle s'effectue via l'effet chronotrope positif. Elle peut prendre diverses intensités et donc conduire à des conséquences différentes. La tachycardie s'oppose à la bradycardie qui est un ralentissement du rythme cardiaque.

La consommation en une prise unique de 350 à 660 millilitres de café soluble induit chez certaines personnes de la bradycardie tandis que chez d'autres personnes, on observera une tachycardie.

Les principales tachycardies ont été observées après l'ingestion de quantités importantes de caféine, notamment suite à la prise de plus de 500 milligrammes, ce qui correspond à plus de 5 grandes tasses de café soluble.

4. HYPERTENSION ARTERIELLE

- A COURT TERME

A court terme après la prise de caféine, on a observé une augmentation de la tension artérielle.

La caféine se fixant sur les récepteurs de l'adénosine qui longent les parois des vaisseaux, les artères se compriment et on observe donc une augmentation de la tension artérielle.

En effet, c'est en bloquant les récepteurs A1 et/ou A2a de l'adénosine, ainsi qu'en augmentant la libération d'adrénaline que l'on observe une augmentation de la pression artérielle suite à la prise de caféine. La pression systolique (maxima) se verra augmenter de 3 à 15 mm de Mercure, et la pression diastolique (minima) de 4 à 13 mm Hg. Cette augmentation a lieu après une trentaine de minutes et se trouve à son maximum entre une et deux heures après la prise de caféine. Cet effet persiste pendant au moins quatre heures.⁷⁷

De même, on observe que des souris privées de récepteurs A2a présentent une pression artérielle supérieure aux souris de la souche sauvage.

Il semblerait que les effets sur la tension artérielle soient plus marqués après un effort physique.

En effet, dans une étude, on a administré à des jeunes une dose de 1, 3 ou 5 milligrammes par kilogramme de caféine puis on leur a fait faire un exercice cycliste. Les tests ont montré qu'il n'y avait pas eu de modification de la pression artérielle ni du rythme cardiaque sans effort physique alors que l'administration précédant l'effort physique a montré une augmentation de la pression artérielle et une diminution relative du rythme cardiaque.⁷⁸

De même, la tension artérielle peut être légèrement augmentée suite à la prise de caféine chez une personne angoissée.

Il est possible aussi d'observer une augmentation de la pression artérielle chez une personne âgée. Cela peut parfois être intéressant notamment chez des personnes souffrant d'hypotension post prandiale. Cependant, pour présenter un avantage, la prise de caféine doit suivre le repas.

• A LONG TERME

Alors que la prise de caféine augmente la tension artérielle durant quelques heures, elle tend à diminuer le risque de développer une hypertension artérielle.

Dans tous les cas, une consommation modérée de caféine ne modifie pas la pression artérielle d'une personne ne souffrant pas d'hypertension artérielle, ou souffrant d'une hypertension artérielle modérée.

Une étude réalisée en mai 2012 par des chercheurs Suisses montre qu'une tasse de café par jour réduit la tension artérielle et ainsi diminue le risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus. Cependant, cette étude a également comparé le bagage génétique de plus de 16 000 personnes et la tension artérielle avec leur consommation de café. Il s'est avéré qu'il existe une corrélation entre les différents variants du gène CYP1A2 et l'intensité de la consommation de café. Celle-ci est donc largement déterminée au niveau génétique.

Un café par jour diminuerait chez certaines personnes la tension artérielle jusque 9 mm de mercure.¹¹⁻¹³

5. ARYTHMIE

L'arythmie est un trouble du rythme caractérisé par une modification de la fréquence cardiaque. Elle comprend donc les bradycardies et les tachycardies. En général, il s'agit de battements de cœur irréguliers et souvent trop rapides. La caféine est connue comme pouvant être à l'origine d'arythmie.⁷⁹

• MECANISME

Un nouveau mécanisme a été élucidé en 2007 dans l'implication des méthylxanthines lors d'arythmie.

Celui-ci met en jeu un canal aux cations dans la membrane plasmique des cellules musculaires cardiaques ou cardiomyocytes de différentes espèces. Ainsi, les méthylxanthines telles que la caféine, la théophylline, la théobromine mais également la paraxanthine ont pour action d'activer ce canal. Sous l'effet de ces molécules, ce canal va être ouvert. Etant à large conductance pour les cations, il est présent dans les oreillettes et les ventricules cardiaques. Ce mécanisme pourrait être à l'origine d'arythmie, notamment chez les personnes consommant une quantité importante de caféine.⁸⁰

• IMPLICATION DE LA CAFEINE DANS L'ARYTHMIE

Il semblerait que la caféine expose essentiellement à un risque d'arythmie supra-ventriculaire et non aux arythmies ventriculaires.

Dans une étude ciblant initialement les relations entre l'alimentation et le cancer, on a recensé 555 cas d'arythmies supra-ventriculaires parmi les 48 000 patients étudiés. Seules les arythmies supraventriculaires symptomatiques ont été recensées.⁸¹

En revanche, si la caféine est associée à l'ecstasy, elle va pouvoir provoquer des accidents sur le plan cardio-vasculaire pouvant être dramatiques.

Une étude a été pratiquée en 2006 sur le chien. La caféine, administrée par voie intraveineuse, a diminué le risque de développer une fibrillation auriculaire, et ce, sur le cœur sain mais également sur le cœur ayant tendance à développer une fibrillation auriculaire, du fait d'une stimulation du plexus nerveux ganglionnaire.⁸²

6. CORONAROPATHIES ET INFARCTUS DU MYOCARDE

La coronaropathie correspond à une insuffisance de perfusion cardiaque assurée par les vaisseaux coronaires.

Comme on l'a vu précédemment, en phase postprandiale, ou phase de digestion, on observe une hypotension en lien avec l'afflux de sang dans le secteur digestif abdominal. Le sang mobilisé ne participe plus beaucoup à l'hémodynamique générale. Ceci peut être délétère, notamment chez la personne âgée souffrant de coronaropathie.

En ce sens, l'administration de café peut être intéressante en fin de repas afin de diminuer la mortalité cardio-vasculaire.

Une étude s'est penchée sur la question. Elle concerne 6 600 sujets. Les résultats ont montré que la consommation de café diminue la mortalité cardio-vasculaire chez les sujets de plus de 65 ans ne présentant pas d'hypertension au préalable. En revanche, les résultats ont été négatifs en ce qui concerne les personnes de moins de 65 ans et également en ce qui concerne la mortalité cérébro-vasculaire des sujets, même ceux ayant plus de 65 ans.⁸³

Une méta-analyse a comparé 9 500 sujets présentant un trouble coronarien avec 28 000 sujets témoins. Elle a également suivi 404 000 personnes pendant une période allant de 3 à 44 ans. Les résultats ont montré une corrélation significative entre la consommation de plus de quatre tasses de café par jour et la survenue de troubles coronariens avec un risque multiplié par 1,83. En ce qui concerne la consommation de trois à quatre tasses de café par jour, le risque est multiplié par 1,33. En revanche, une consommation de deux tasses ou moins n'a aucun effet sur le risque de troubles coronariens.⁸⁴

En revanche, une étude portant sur une cohorte de 44 000 hommes et 84 000 femmes a évalué le risque entre la consommation de café et le risque d'accidents coronariens (notamment infarctus du myocarde mortel ou non). Les chercheurs les ont suivis durant 14 à 20 années en réévaluant leur consommation tous les deux à quatre ans. Cette étude a, quant à elle, conclu qu'il n'y avait pas de lien détectable entre la consommation de café et le risque de tels accidents.

Dans une autre étude, très ancienne, on a observé que la consommation de café décaféiné était plus fréquente chez les femmes ayant été victimes d'infarctus du myocarde que chez celles qui étaient indemnes, ce qui conférerait une action préventive de la caféine vis-à-vis du risque d'infarctus du myocarde. Cependant, en l'état des connaissances actuelles, on ne peut porter de conseils quant à la consommation de café caféiné ou non.¹³

Du fait du trop petit nombre d'études existantes à ce sujet et en l'état des connaissances actuelles, il n'existe pas de preuves pour affirmer un effet prédisposant ou aggravant de la caféine vis-à-vis de ces pathologies.¹¹

7. ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

L'accident vasculaire cérébral ou attaque cérébrale touche près de 130 000 patients chaque année. Il représente la deuxième cause de mortalité avec près de 10% de décès.

Il survient après obstruction ou rupture d'un vaisseau destiné à amener le sang au cerveau.

Il semble intéressant d'étudier la corrélation qui existe entre la prise de caféine et le risque de développer ce type d'accident.⁸⁵

• EFFET PROTECTEUR

Une importante étude datant de 2008 a suivi durant 3,6 années une cohorte finlandaise comprenant 26 556 hommes fumeurs. Elle compare le risque de développer un accident vasculaire cérébral chez les buveurs de quatre à cinq tasses, les grands consommateurs par rapport à une consommation de moins de deux tasses par jour.

Après cette période, le risque de développer un accident vasculaire cérébral non hémorragique a été réduit de 2 % pour une consommation de quatre à cinq tasses de café par jour et ce risque a été réduit de 23 % chez les plus grands consommateurs de caféine (équivalent à plus de six tasses par jour). Il faut remarquer que la protection n'est pas effective pour l'hémorragie sous arachnoïdienne.⁸⁶

De même un rapport publié en mars 2011 affirme que les femmes qui consomment une tasse de café par jour sont mieux protégées contre les accidents vasculaires cérébraux. Des chercheurs de l'institut Karolinska de Stockholm (Suède) ont suivi 34 000 femmes âgées de 49 à 83 ans pendant 10 ans. Ils ont étudié leurs habitudes de consommation de café comme la quantité, la fréquence ou la qualité du produit. Ils ont ensuite analysé les dossiers hospitaliers afin de connaître le nombre d'AVC survenus pendant la durée de l'étude. Prenant en compte le tabac, le poids, l'hypertension artérielle et le diabète, ils ont trouvé un risque plus faible chez les buveuses de café. Ainsi, le risque de faire un accident cardio-vasculaire est réduit de 22 à 25 %, comparé à celles qui en boivent moins ou pas du tout.⁸⁷

• CONSEQUENCES DE L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

Une étude datant de 2007 et portant sur un faible échantillon d'individus a mis en évidence un effet protecteur sur les conséquences d'un accident vasculaire cérébral. En effet, la récupération post AVC à six mois est favorable chez 56 % des patients chez lesquels on retrouve une concentration mesurable de caféine dans le liquide céphalorachidien alors que dans le groupe contrôle où le taux de caféine n'est pas mesurable dans le LCR, la récupération post AVC n'est que de 12 %. On peut noter qu'il n'y a pas de différences en fonction de l'âge, du sexe, de la sévérité du traumatisme, ni de la tension artérielle ou de la quantité d'alcool retrouvée dans le LCR.⁴⁵

• EFFET DE L'ASSOCIATION CAFEINE ET ALCOOL

Plusieurs études précliniques, sur le rat, ont étudié l'administration conjointe de caféine et d'éthanol (nommée *caféinol*) et l'effet sur l'infarctus cortical. On a ainsi mis en évidence une réduction du volume de l'infarctus cortical chez le rat qui est un modèle validé des accidents ischémiques les plus fréquents en clinique humaine. Des doses de 0,2 g/kg d'éthanol (équivalent à un verre d'alcool fort) et de 6 mg/kg de caféine (équivalent à trois à quatre tasses de café) sont efficaces sur ce modèle. On note cependant que le caféinol semble protecteur sur le modèle animal au niveau cortical mais pas au niveau sous-cortical.

De plus, ces études expérimentales permettent de noter que ce cocktail caféinol pourrait être associé au traitement de l'accident vasculaire cérébral (fibrinolyse) car il

n'augmente pas le risque hémorragique. On peut noter que l'exposition quotidienne d'éthanol empêche l'action du caféinol alors que l'exposition à la caféine n'a aucun effet sur l'efficacité de celui-ci.

De même, les tests d'efficacité du caféinol chez le rat ont été étendus à d'autres pathologies. Ainsi, l'administration de caféinol chez le rat dans les cinq minutes suivant un traumatisme crânien a montré une réduction du volume cortical lésé et une amélioration de la mémoire du travail. En revanche, on n'observe ni une amélioration des fonctions mnésiques, ni une amélioration des fonctions motrices.

L'efficacité du cocktail « caféinol » dans l'accident vasculaire cérébral a été étudiée chez l'homme notamment dans le cadre d'une étude de phase 1 réalisée au Texas et présentée au congrès de l'*American Stroke Association* à La Nouvelle-Orléans.

Cette étude a suivi dix patients souffrant d'un AVC strictement localisé au niveau du cortex. Ils ont reçu, durant les 134 minutes suivant les premiers signes, une injection de huit à neuf milligrammes par kilogramme de caféine (soit cinq à sept tasses de café) associée à 0,3 à 0,4 g/kg d'éthanol (soit l'équivalent de deux doses d'alcool fort).

Ce cocktail a été administré en plus de la fibrinolyse par l'activateur du plasminogène. Ces dix patients ont été comparés aux 90 autres traités par le protocole classique de la fibrinolyse. Ainsi, on observe que le cocktail est optimal s'il est administré dans les 95 premières minutes. Sur les dix patients ayant reçu ce cocktail, 6 ont pu quitter l'établissement avec un score de Rankin de 0 ou 1 (soit 60 %) comparé à seulement 26 % du groupe contrôle. Le score de Rankin est une échelle de 0 à 5 qui évalue le handicap après un AVC, un score de 0 correspondant à l'absence de symptômes et un score de 5 correspondant à un handicap sévère entraînant une dépendance totale et une attention particulière jour et nuit.

Cela implique l'inhibition des récepteurs de l'adénosine par la caféine et l'inhibition du principal neurotransmetteur inhibiteur, le GABA, par l'éthanol.

Ces mécanismes d'action devraient être validés par d'autres études. Cependant, cette association mérite d'être étudiée dans le but d'un éventuel traitement de l'accident vasculaire cérébral.⁸⁶

8. CONCLUSION

B. Durantet conclut que le café n'est pas considéré comme un facteur favorisant l'hypertension ou la tachycardie. En effet, une consommation de trois à quatre tasses de café par jour diminue même le risque de mortalité de 20 %, et ce, via une diminution de l'oxydation du mauvais cholestérol (LDL-c).

En ce qui concerne l'appareil cardio-vasculaire, les études amènent à des conclusions non univoques. En effet, ces différentes études ne prennent généralement pas en compte les nombreux paramètres individuels (consommation de tabac, activité physique, facteurs professionnels, usages d'autres drogues, aspects génétiques...) ni les dimensions sociétales, culturelles, alimentaires, géographiques, contraception....

Il faut considérer que l'usage chronique de café ne crée pas de tolérance vis-à-vis de ses effets cardio-vasculaires, comparé à des sujets n'en consommant pas ou associant cette consommation à celle du tabac. De même, les sujets se disant intolérants au café montrent des effets cardio-vasculaires identiques aux sujets tolérants (J. Costentin, P. Delaveau – 2010).¹³⁻⁴⁵

D. EFFETS SUR LE SYSTEME DIGESTIF

Le système digestif démarre de la bouche et se poursuit jusqu'à l'anus.

1. EFFETS SUR LA SALIVATION

De par son action sur la libération d'adrénaline, la caféine en augmentant cette adrénaline tend à diminuer la salivation. En effet, l'adrénaline tout comme la noradrénaline stimulent les récepteurs alpha-adrénergiques et développent des effets vasoconstricteurs dès les glandes salivaires, ce qui entraîne une diminution de la salivation (hyposialie).¹³

2. EFFETS SUR LE SPHINCTER INFÉRIEUR DE L'ŒSOPHAGE (SIO)

Le sphincter inférieur de l'œsophage est le sphincter qui se situe entre l'œsophage et l'estomac. Il laisse passer les aliments vers l'estomac, et évite également le reflux de l'estomac vers l'œsophage. En effet, un tel reflux entraîne une acidité importante au niveau de l'œsophage à l'origine d'ulcération (ulcères peptidiques) dans sa partie basse, ou à l'origine d'une cardite ou inflammation du cardia, notamment situé à la jonction de l'œsophage et de l'estomac. Des cancers de l'œsophage peuvent parfois en être la conséquence.

Après avoir resitué ce sphincter, il est temps de déterminer les actions de la caféine à ce niveau. La caféine va relâcher ce sphincter inférieur de l'œsophage et ainsi favoriser le reflux gastro-œsophagien.

Il semble que d'autres constituants du café aient cette même propriété car le café décaféiné a également une action de relâchement du tonus de ce sphincter.

Le mécanisme pouvant être en cause est la sécrétion d'une hormone duodénale, la gastrine.

Les constituants du café, y compris la caféine, augmentent la sécrétion de cette hormone à l'origine d'une augmentation d'acide chlorhydrique par les cellules bordantes du fundus gastrique, mais également à l'origine de la perte du tonus au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage. En d'autres termes, la sécrétion

augmentée d'acide chlorhydrique rend plus agressif le liquide gastrique qui reflue. Ceci s'effectue essentiellement après une prise élevée de café.

En revanche, la caféine a, en plus, un autre mécanisme d'action, ce dernier étant l'inhibition de la phosphodiesterase. Or, cette enzyme hydrolyse l'AMPc au sein des fibres musculaires lisses de ce sphincter. De ce fait, on verra une augmentation de l'AMPc qui relâche les fibres musculaires lisses.

Bien qu'il existe différents mécanismes d'action, le café, avec ou sans caféine, tend à relâcher le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage. Cela est notamment gênant lorsqu'il existe une hypotonie de ce sphincter.¹³

3. EFFETS SUR LA MUQUEUSE GASTRIQUE

Le café augmente la perméabilité de la muqueuse gastrique. Cela se résorbe naturellement au bout de 48 heures après la prise de café. Cependant, après des ingestions répétées, la muqueuse gastrique peut être irritée.

Il n'existe pas de corrélation entre la consommation de café et la prévalence d'une part de la maladie ulcéreuse gastroduodénale et d'autre part de la colite ulcéreuse.

4. EFFETS SUR LA VIDANGE GASTRIQUE

En ce qui concerne la vidange gastrique, le café pourrait accélérer cette vidange, et donc améliorer la digestion. Cependant, les études ne s'accordent pas à ce sujet.

5. EFFETS SUR LA MOTILITE INTESTINALE

La caféine augmente également le péristaltisme intestinal de par la contraction des muscles présents au niveau intestinal. La caféine agit comme un léger laxatif en stimulant la motricité du colon, en induisant l'excrétion d'acides biliaires et en relâchant les muscles lisses intestinaux.

Les sécrétions intestinales de l'eau et du sodium ne sont pas influencées par le café mais on remarque que la sécrétion de la cholécystokinine par l'intestin proximal est augmentée.

En revanche, le temps de transit oro-coecal n'est pas modifié.

Il n'y a pas d'études récentes à ce sujet. Cependant, en 1998, on a comparé l'effet du café avec et sans caféine, de l'eau et des aliments sur le péristaltisme intestinal. Cette étude a montré que le café avec ou sans caféine et les aliments avaient un péristaltisme intestinal plus élevé que l'eau. Le café avec caféine était au même niveau que les aliments (1000 kcal), il était 60 % supérieur au péristaltisme de l'eau et 23% supérieur au péristaltisme du café sans caféine.

On note que l'alimentation dans cette étude représente un grand repas.

Il faut également noter qu'il existe des personnes sensibles à cet effet du café. Ainsi, chez ces personnes, l'augmentation de l'activité recto-sigmoïdienne survient dans les quatre minutes qui suivent l'ingestion. Cela peut être intéressant si la personne a tendance à être constipée.

En revanche, pour des personnes sensibles sur le plan intestinal et notamment les personnes souffrant de troubles fonctionnels intestinaux (TFI), cela peut être un inconvénient, on peut dans ce cas, leur conseiller le café décaféiné.

Aucune étude expérimentale n'a réussi à démontrer l'intolérance gastrique ou intestinale éprouvée par certaines personnes.

A. Nehlig déclare que le café augmente également la motricité de l'intestin grêle et du colon, ce qui active la défécation chez certaines personnes.

Enfin, une étude récente suggère que la consommation de café augmenterait le développement de bactéries du type *Bifidobacterium*, espèce dont les effets bénéfiques sont réputés au niveau intestinal. En revanche, on a pu montrer chez ces sujets, une augmentation de la sécrétion gastrique.¹³⁻⁴⁵⁻⁸⁶⁻⁸⁸

6. CAFEINE ET LITHIASE BILIAIRE

Les études à ce sujet divergent.

La caféine agit au niveau de la vésicule biliaire via l'inhibition de la phosphodiesterase.

A. Nehlig avance que le café augmente la contractilité de la vésicule biliaire et la sécrétion de bile.

En 2003, les chercheurs ont comparé l'évolution sur le plan des lithiases vésiculaires de patients japonais dont 175 présentaient un calcul vésiculaire, 105 avaient subi une ablation de la vésicule ou cholécystectomie, et 6 900 avaient une vésicule normale. Après leur avoir fait consommer du café ou du thé vert, les résultats ont montré que le café ne protégeait pas d'une lithiase vésiculaire.⁸⁹

De même, une étude, effectuée auparavant en Allemagne, avait observé une augmentation du risque de développer une lithiase vésiculaire pour les personnes consommant beaucoup de café.⁹⁰

La consommation de 3 à 4 tasses quotidiennes de café caféiné peut réduire de 20 à 30 % le risque de calculs vésiculaires. En revanche, aucun bénéfice n'est à attendre du café décaféiné.⁸⁶⁻⁹¹

E. EFFETS SUR LE SYSTEME HEPATOBILIAIRE ET SUR LE PANCREAS EXOCRINE

1. SYSTEME HEPATOBILIAIRE

On sait que, pour contrôler le système hépatique, on dose deux transaminases, l'alanine-aminotransférase (ALAT) et l'aspartate-aminotransférase (ASAT), ainsi que le gamma-glutamyltransférase (γ GT).

La principale cause pour laquelle le foie peut être agressé est l'alcool. Les médicaments sont également très agressifs pour le foie. Ils peuvent donc modifier ces enzymes hépatiques et entraîner des cirrhoses hépatiques (dans notre pays, cela représente 90% des parenchymes hépatiques agressés), ou des hépatites qui peuvent évoluer vers l'hépatocarcinome (cancer hépatique primitif).

En ce qui concerne la consommation de café, on remarque une diminution de la concentration sanguine de ces enzymes hépatiques.

Plusieurs études se sont penchées sur la question de la prévention hépatique par la consommation de café. Ainsi, les études européenne, américaine et japonaise concluent à une prévention statistiquement significative du risque de développer une cirrhose notamment d'origine alcoolique en fonction de l'importance de la consommation de café.

Pour quatre tasses de café ingérées chaque jour, on remarque que le risque peut être diminué d'un facteur 5.⁹²⁻⁹³⁻⁹⁴

2. EFFETS SUR LE PANCREAS EXOCRINE

En ce qui concerne le pancréas exocrine, une consommation chronique de café tend à diminuer la sécrétion des enzymes digestives du pancréas.

Ainsi, les chercheurs ont fait l'expérience sur des rats. Ils ont administré de la caféine à des rats par voie orale pendant 6 semaines. Après les 6 semaines, ces animaux furent sacrifiés. On n'observa pas de différence vis-à-vis de leur poids corporel, ni celui de leur pancréas par rapport aux animaux témoins. Il n'y avait pas de différence sur le plan de la structure histologique du pancréas. En revanche, les activités des enzymes caractéristiques du pancréas exocrine, l'amylase et le trypsinogène étaient plus élevées d'un tiers chez les rats qui avaient ingéré de la caféine. Au niveau circulatoire, cela coïncidait avec une diminution de l'activité de ces enzymes. Lorsque les unités actives du pancréas, les acini pancréatiques, étaient mises en contact, in vitro, avec un agent sécrétagogue, la cholécystokinine (CCK8), ceux issus de rats ayant ingéré de la caféine libéraient moins d'amylase, de trypsinogène et de chymotrypsinogène que les acini des rats témoins.⁹⁵

• EFFETS SUR LES PANCREATITES

La pancréatite aiguë, ou pancréatite nécrotico-hémorragique est une pathologie très grave et très douloureuse touchant le pancréas. Les enzymes pancréatiques, normalement déversées dans la lumière intestinale, deviennent actives dans la glande pancréatique elle-même, ce qui induit une digestion de cette glande. Le pronostic vital peut être mis en jeu. Il semblerait que l'apparition massive d'ions calcium dans le cytoplasme des cellules pancréatiques puisse être à l'origine de ces pancréatites. Leur chélation ou complexation permet de prévenir l'activation endocellulaire des enzymes et la nécrose des cellules. Ces ions calcium peuvent provenir de l'extérieur des cellules, mais également de l'intérieur de ces cellules, par déséquestration des stocks constitués au sein du réticulum endoplasmique.

En ce sens, la caféine peut jouer un rôle positif en bloquant les récepteurs impliqués dans ce processus qui sont les récepteurs de l'inositol triphosphate (IP3-R) et les récepteurs de la ryanodine.⁹⁷⁻⁹⁸

F.EFFETS SUR LE SYSTEME RESPIRATOIRE

Sur le plan respiratoire, après une consommation de 250 milligrammes de caféine, on note une augmentation de la fréquence respiratoire de 20% chez les buveurs occasionnels. Cela s'explique par le fait que la caféine augmente la sensibilité au gaz carbonique des centres nerveux de la respiration. De plus, la caféine inhibe l'action des phosphodiesterases sur l'AMP cyclique et le GMP cyclique.

1. ASTHMATIQUE

La consommation de trois tasses de café serait la quantité optimale pour obtenir un effet bronchodilatateur.

M. Chabaud avance que l'effet bronchodilatateur serait lié à l'effet antagoniste de l'adénosine qui joue un rôle dans le développement de l'asthme.

De même, P. Girard affirme que l'effet bronchodilatateur s'explique par l'augmentation de la sécrétion de béta endorphines à l'exercice via la caféine et ainsi amène à une augmentation du volume expiratoire maximal par seconde chez les asthmatiques.

Ainsi, les études épidémiologiques ont montré que le risque de présenter les symptômes de la maladie asthmatique était réduit de 29 % chez les consommateurs réguliers de café.¹⁻⁴⁹

2. UTILISATION DE LA CAFEINE DANS L'APNEE DU NOUVEAU-NE PREMATURE

La caféine est administrée dans les services pédiatriques, à des nouveau-nés prématurés afin de prévenir les apnées, ou arrêts respiratoires. La caféine permet ainsi, aux prématurés sous respirateur artificiel, de diminuer justement le recours à ces machines.

La grande variabilité de cinétique individuelle impose une surveillance de la caféinémie (taux de caféine dans le sang) dans le traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré.

En ce sens, une étude, en 2006, a suivi 2 000 prématurés. Les résultats ont montré que le recours à la caféine a permis de réduire l'agressivité de la ventilation assistée mais également de diminuer l'incidence des dysplasies broncho-pulmonaires.

En revanche, la caféine n'a pas amélioré certains troubles dus à la prématurité parmi lesquels les rétinopathies, des entérocolites nécrosantes, des signes échographiques de souffrance cérébrale. La caféine n'a également pas pu prévenir les décès au cours de la période de couveuse.⁹⁸

G. EFFETS SUR LA MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative touchant environ 80 000 personnes en France. Les cellules produisant de la dopamine meurent. Ainsi, le déficit en dopamine se traduit par une rareté des mouvements ou akinésie, une rigidité posturale ou hypertonie et des tremblements anormaux; c'est cet ensemble de symptômes que l'on appelle le « syndrome parkinsonien ».

Les causes de cette maladie restent généralement inconnues bien que différentes hypothèses existent.

Il existe des formes de maladie de Parkinson dont la cause est génétique et pour lesquelles les symptômes se développent de manière très précoce. Mais, dans la plupart des cas, cette maladie se développe chez des personnes âgées de plus de 65 ans et la cause hypothétique la plus mise en avant est le contact rapproché et répétitif avec des produits toxiques comme des pesticides.

Il existe bien entendu des traitements médicamenteux qui tentent de diminuer les symptômes. En revanche, aucun traitement ne permet de guérir cette maladie.

1. MECANISME

Le mécanisme par lequel la caféine exprime un effet positif dans la maladie de Parkinson fait évidemment intervenir le système dopaminergique.

Il faut rappeler que la maladie de Parkinson correspond à une destruction massive des neurones dopaminergiques nigro-striataux. Ce sont des neurones qui utilisent la dopamine comme système de communication, ou neuromédiateur ; ils naissent dans le mésencéphale, région postérieure du cerveau, au sein de la « substance noire ».

Il existe deux types de récepteurs dopaminergiques impliqués dans le relais de l'information dopaminergique. Ainsi, les récepteurs D1 et les récepteurs D2 s'engagent dans deux voies impliquant des neurones GABAergiques, autrement dit des neurones utilisant le GABA ou acide gamma-aminobutyrique comme substance de communication, ou neuromédiateur. Une des deux voies est la « voie indirecte » ou la voie striato-pallidale ; elle va du striatum au pallidum. L'autre voie est la « voie directe » ou striato-nigrique, elle va du striatum à la substance noire.

Les récepteurs dopaminergiques D2 sont surtout reliés à la voie striato-pallidale (voie indirecte) tandis que les récepteurs D1 seront, quant à eux, associés à la voie striato-nigrique (voie directe).

Ainsi, en ce qui concerne les récepteurs de l'adénosine, les récepteurs A1 sont présents au niveau présynaptique sur les terminaisons de divers neurones glutamatergiques, GABAergiques, dopaminergiques, cholinergiques. Une fois stimulés, on observera une diminution de la libération des médiateurs correspondant à chacun de ces types (glutamine, GABA, dopamine, ...).

Les récepteurs A1 de l'adénosine sont également présents au niveau postsynaptique, sur des neurones GABAergiques. Ils sont associés, soit à des récepteurs D1 (voie striato-nigrique), soit à des récepteurs D2 (voie striato-pallidale).

D'autres récepteurs de l'adénosine, les récepteurs A2a sont présents sur les dendrites des neurones GABAergiques de la voie indirecte ou striato-pallidale mais également sur les cellules gliales (cellules cérébrales).

Dans le cas présent, ce sont essentiellement les récepteurs A2a de l'adénosine qui nous intéressent.

Ainsi, l'adénosine, en stimulant des récepteurs A2a dans la voie indirecte ou voie striato-pallidale, s'oppose à la dopamine qui, elle, stimule des récepteurs D2. En effet, l'adénosine en stimulant ses récepteurs A2a diminue l'effet de la stimulation des récepteurs dopaminergiques D2 par la dopamine. De ce fait, ces derniers récepteurs seront stimulés de façon moins intense. Par ailleurs, la stimulation des récepteurs A2a stimule l'adénylatecyclase et augmente ainsi la concentration endocellulaire de l'AMPC, ce qui est exactement le contraire de ce qui se passe avec la stimulation des récepteurs dopaminergiques D2.

Dans la maladie de Parkinson, du fait de la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striataux, les récepteurs dopaminergiques D1 sont insuffisamment stimulés, de même que les récepteurs D2 du striatum. L'adénosine, en stimulant ses récepteurs A2a, diminue davantage la stimulation des récepteurs déjà insuffisamment stimulés à cause de la maladie.

C'est pourquoi il est intéressant de pouvoir bloquer ces récepteurs à l'adénosine grâce aux méthylxanthines et notamment grâce à la caféine.¹¹⁻¹³

2. LA CAFEINE PROTEGERAIT CONTRE LA MALADIE DE PARKINSON

D'après le *Movement Disorder Society*, bien que les mécanismes ne soient pas entièrement connus, la consommation de caféine permet de diminuer le risque de contracter la maladie.⁹⁹

Cet effet a essentiellement lieu, grâce au blocage, par la caféine, des récepteurs A2a.

Cependant, une étude récente française a montré un autre mécanisme d'action. En effet, une équipe de chercheurs a étudié, à partir d'un modèle de culture de neurones dopaminergiques, leur dégénérescence et leur fonctionnement synaptique. Ainsi, ils ont pu montrer que ce n'était pas la caféine mais la paraxanthine qui était à l'origine de la protection vis-à-vis de la dégénérescence des neurones dopaminergiques ainsi que la protection de la perte de leurs fonctions synaptiques. Cette protection n'était pas liée, dans ce cas, au blocage des récepteurs A2a, mais il semblerait que cela soit lié à un accroissement modéré de la teneur en calcium suite à l'activation des récepteurs/canaux de la ryanodine associés au réticulum sarcoplasmique.

Une méta-analyse de 2010 rassemblant 26 études d'observation sur le sujet a trouvé que les consommateurs de café avaient 25% moins de risques de développer la maladie de Parkinson que les gens qui n'en buvaient pas. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres chercheurs qui ont analysé les résultats de 13 études d'observation. En effet, les buveurs réguliers de café avec caféine présentaient 30 % moins de risques de développer la maladie de Parkinson que les non-buveurs de café.

Ainsi, dans une étude de 2007, les chercheurs ont comparé le risque de développer une maladie de Parkinson entre les métaboliseurs rapides de caféine, autrement dit ceux qui transforment rapidement la caféine en paraxanthine et qui seront surtout concernés par les effets de la paraxanthine, et les métaboliseurs lents, qui présentent des concentrations élevées en caféine et faibles en paraxanthine, et ce, de façon plus durable que les précédents. Dans les deux groupes, il y a eu un effet protecteur vis-à-vis de la maladie de Parkinson, et ce, de manière égale.

Quelle que soit la dose ingérée de caféine, une consommation même minime tend à prévenir la maladie de Parkinson.

Les effets de la caféine en prévention de la maladie de Parkinson ne semblent pas les mêmes chez les femmes et chez les hommes. Les chercheurs expliquent encore mal cette différence entre les sexes, mais quelques études ont observé que les femmes soumises à une thérapie à base d'œstrogènes de remplacement ne bénéficieraient pas des bienfaits possibles de la caféine en prévention de la maladie de Parkinson.¹³

Le mécanisme par lequel la caféine fournirait des bénéfices est beaucoup étudié. Des études menées sur des animaux nous montrent que la caféine préviendrait la détérioration des cellules produisant la dopamine.

Il est également possible que les propriétés antioxydantes du thé et du café constituent des facteurs de protection dans la maladie de Parkinson.

Bien que tous ces résultats soient positifs, il est encore trop tôt pour recommander une consommation régulière de caféine en prévention de la maladie de Parkinson, et ce, particulièrement chez les femmes soumises à un traitement par estrogènes. Les études menées à ce jour observent des associations (et non des liens de cause à effet) entre une consommation élevée de caféine chez une population et le développement de cette maladie. D'autres études devront être menées pour mieux établir le lien entre la caféine et la maladie de Parkinson.¹⁰⁰

On pourrait observer cet effet positif à partir de 100 à 200 mg par jour. L'effet augmenterait avec la dose.¹⁰¹⁻¹⁰²

3. LA CAFEINE DIMINUERAIT LES SYMPTOMES DE LA MALADIE

R. Postuma avance, à travers une étude comprenant 61 personnes atteintes de maladie de Parkinson, que la caféine pourrait réduire les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

En effet, parmi les 61 personnes de l'étude, la moitié a reçu un placebo et l'autre moitié a reçu une dose de 100 milligrammes de caféine deux fois par jour durant trois semaines. Les trois semaines suivantes, la dose a été doublée s'approchant ainsi de deux à quatre tasses par jour. Sur les six semaines, les résultats ont montré que les personnes ayant consommé de la caféine présentent une amélioration sur la rapidité des mouvements et une amélioration en ce qui concerne la rigidité. Ils ont ainsi gagné cinq points sur l'échelle *Unified Parkinson's disease rating* qui correspond à l'échelle d'évaluation globale de la maladie de Parkinson. En revanche, les effets sur le sommeil et la dépression restent limités.

Cette étude constitue un bel espoir dans le traitement de la maladie de Parkinson mais il faudra confirmer l'effet au cours d'études supplémentaires et mettre davantage en évidence les améliorations observées afin de pouvoir utiliser la caféine comme option de traitement en complément des traitements médicamenteux.¹⁰³⁻¹⁰⁴

Selon des études menées sur des d'animaux, la caféine pourrait aider à diminuer les symptômes physiques de la maladie, comme les tremblements, en modifiant certains influx nerveux. De plus, elle pourrait régler certains symptômes non physiques de la maladie qui ne sont pas corrigés par la médication, comme les pertes de mémoire ou des atteintes psychiatriques.¹⁰⁰

De plus, les antagonistes des récepteurs A2a ont également pour effet de potentialiser l'effet de doses intra-actives de L-DOPA.

Il faut noter que l'effet bénéfique des antagonistes A2a, parmi lesquels la caféine, ne diminue pas au cours du temps. Autrement dit, on n'observe pas de tolérance.

La caféine a un réel effet positif sur la marche du parkinsonien, et ce, à la dose de 100 milligrammes par jour. Ainsi, la marche devient moins rigide. Cependant, le tremblement sur place est toujours présent. Une tolérance peut s'observer après quelques mois.

Les études tendent à conclure que c'est essentiellement par le blocage des récepteurs A2a de l'adénosine que la caféine tend à prévenir la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striataux, mais également à corriger certains symptômes de la maladie.

Il serait donc intéressant de trouver et développer des molécules pouvant prévenir ou traiter cette pathologie avec à peu près le même mode d'action que la caféine.

Pour les parkinsoniens, au regard des études, on ne doit pas hésiter à recommander une consommation régulière de caféine.

H. EFFETS SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER

C'est une maladie dégénérative qui touche près de 5% des personnes âgées de plus de 65 ans et près de 25% des personnes de plus de 80 ans. Elle concerne aujourd'hui environ 800 000 personnes en France. Elle se caractérise notamment par des pertes de mémoire plus ou moins évoluées, mais également par la perte des repères géographiques et temporels.

Cette pathologie est en augmentation, cela s'explique en partie par l'espérance de vie qui ne cesse d'augmenter. On peut noter qu'elle touche principalement les femmes.

Les facteurs de risques sont encore hypothétiques.

Des études datant de l'année 2000 ont montré que les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer avaient bu moins de café vingt ans auparavant. De ce fait, une étude finlandaise a étudié le lien entre la consommation de café au milieu de la vie et le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer en fin de vie. L'étude a conclu que les amateurs de café ont moins de risques d'être atteints de démence ou de maladie d'Alzheimer que les personnes ne buvant pas ou peu de café. En effet, celles qui rapportaient consommer de 3 à 5 tasses de café par jour avaient 65% moins de risques de développer une démence comparativement à celles qui en buvaient deux ou moins. Cette étude a donc permis de déterminer l'impact à long terme de la caféine sur le système nerveux central.

Cet effet serait lié à la présence de caféine dans le café.¹⁰⁵

Il existe un modèle murin de maladie d'Alzheimer. Il s'agit de souris transgéniques, élaborées en Suède, qui surexpriment le gène muté codant le précurseur de la protéine amyloïde APPSW. De ce fait, on observe une accumulation du peptide amyloïde bêta qui, par ses effets neurotoxiques, conduit aux perturbations cognitives caractéristiques de la maladie. La consommation régulière d'1,5 mg de caféine par

souris, soit l'équivalent de 500 mg de caféine chez l'homme, ou 5 tasses par jour, protège ces souris des perturbations cognitives. Cela a été évalué grâce à des épreuves d'apprentissage spatial, des mesures de la mémoire de référence, de la mémoire de travail ou opérationnelle mais également des épreuves de reconnaissance et d'identification. Les résultats observés sont des performances identiques à celles des souris de la souche sauvage (non mutée).

La caféine, de par son blocage de l'adénosine, ralentit la formation de bêta amyloïde qui sont des plaques cérébrales toxiques associées à la maladie d'Alzheimer.

Le mécanisme de cette expérience est la réduction de la teneur en peptide bêta-amyloïde par la caféine, dans l'hippocampe, là où sa surabondance détruirait les neurones hippocampiques qui jouent un rôle critique dans la mémoire.

De même, la caféine réduit l'expression de la préséniline 1 et de la bêta-sécrétase, ce qui traduit une baisse de la production du peptide bêta-amyloïde, qui présente, comme on l'a vu précédemment, des effets neurotoxiques.

L'efficacité de la caféine pourrait être non seulement préventive, mais également curative dans la mesure où elle développe une certaine efficacité sur l'affection déclarée en ralentissant son évolution. En effet, des expériences ont montré une évolution positive après une administration sur des animaux transgéniques âgés de 17 mois, chez qui le processus neurologique est donc déjà détérioré, et ce, après seulement trois semaines.

En 2007 a eu lieu une étude épidémiologique dans trois villes de France : Montpellier, Dijon et Bordeaux. Cette étude visait à analyser les relations pouvant exister entre la consommation de café et le déclin cognitif, ainsi que l'incidence de la démence dans une population de sujets de plus de 65 ans, constituée de 4 200 femmes et 2 800 hommes. Ils ont été suivis durant quatre années.

Les résultats sont les suivants : une haute consommation de caféine (plus de trois tasses par jour) a été associée, chez les femmes, à un moindre déclin dans la réminiscence verbale, et de manière plus faible, dans la mémoire visio-spatiale, et ceci, comparé aux femmes ne buvant qu'une tasse de café par jour ou n'en consommant pas. Ces résultats n'ont pas été observés chez les hommes.

Cet effet protecteur, exercé par la caféine, augmenterait avec l'âge, entre 65 et 74 ans.

Malgré ces résultats, la consommation de caféine n'a pas diminué le risque de démence sur cette période de quatre ans.

Cette étude conclut que les effets psychostimulants de la caféine réduisent le déclin cognitif des femmes non démentes, notamment chez les plus âgées. En revanche, la consommation de caféine n'affecte pas l'incidence de la démence, autrement dit elle ne diminue pas le risque de développer une telle pathologie.

De plus, cet effet préventif sur la maladie d'Alzheimer pourrait être corrélé à l'effet anti oxydant du café.¹³

Cependant, les chercheurs estiment qu'il y a trop peu d'études et trop de différences dans les méthodologies pour tirer une conclusion fiable et établir des recommandations à ce sujet.

I. EFFET SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central. Elle est considérée comme une maladie auto-immune autrement dit le propre système immunitaire de défense de l'individu ne reconnaît plus les molécules du « soi » et se met à les attaquer. En France, la SEP touche 80 000 personnes et on compte 4 000 nouveaux cas par an. Les patients atteints de SEP connaissent une perte progressive de leurs fonctions neurologiques causée par une démyélinisation axonale immunodépendante, dans des régions multiples du système nerveux central et de la moelle épinière.¹⁰⁶

La caféine aurait ainsi un effet protecteur dans la SEP. Cela est lié à son action connue au niveau des récepteurs de l'adénosine. L'adénosine ayant des propriétés immunomodulatrices, on comprend ainsi que l'adénosine pourrait être impliquée dans le processus physiopathologique de la SEP.

• ETUDE SUR UNE SOURIS TRANSGENIQUE

Une étude, qui a eu lieu sur des souris transgéniques, décrypte en juin 2008 une partie des étapes essentielles à la survenue de la SEP et montre ainsi un effet protecteur de la caféine vis-à-vis de la SEP.

Les auteurs de l'étude découvrent qu'une lignée transgénique de souris déficientes pour une enzyme, la CD73, est résistante à l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale provoquée (EAE) qui semble être un bon modèle de SEP. Ainsi, cette enzyme CD73 est impliquée dans la synthèse de l'adénosine.

Les auteurs ont ainsi testé la capacité de la caféine, antagoniste des récepteurs de l'adénosine, à prévenir le développement de l'EAE provoquée chez des souris normales issues d'une lignée sauvage possédant donc le gène codant pour l'enzyme CD73, des souris qui ne sont donc pas protégées contre l'EAE provoquée. Dans cette expérience, on administre 0,6 gramme par litre de caféine dans leur eau de boisson un jour avant et durant toute la durée où l'on suit l'EAE. Les souris absorbent donc environ 40 milligrammes par jour de caféine. Les résultats sont les suivants : ces souris se voient largement protégées contre l'EAE provoquée.

Cela pourrait être intéressant pour développer de nouvelles thérapeutiques qui manquent encore au répertoire des traitements déjà connus de la SEP. Mais avant tout, il faudrait pouvoir démontrer l'effet dans la SEP humaine et non plus dans l'EAE provoquée de manière expérimentale.⁸⁶

J. ACTION DE LA CAFEINE SUR LES DOULEURS

• MECANISME

Selon une étude, des souris privées de récepteurs A2a, par manipulation génétique, sont moins sensibles à la douleur que les souris témoins possédant ces récepteurs.⁵⁹

Il semble donc logique que le fait de bloquer ces récepteurs par la caféine tend également à augmenter le seuil de la douleur. C'est donc un mécanisme faisant intervenir les récepteurs A2a de l'adénosine qui entre en jeu ici.

• CAS DE LA MIGRAINE

La migraine, ou douleur touchant la « moitié du crâne », est une pathologie qui touche principalement les femmes. Elle est caractérisée par des céphalées, et parfois des nausées. Les céphalées ou maux de tête sont pulsatiles, violentes et sont généralement aggravées par le bruit, la lumière ou les odeurs. Une crise migraineuse peut durer de quatre à soixante-douze heures.

Chez les migraineux, les crises se répètent. C'est pourquoi, dans certains cas, il convient d'administrer un traitement de fond afin de diminuer leur fréquence.

La caféine est une substance neuroactive, elle stimule plusieurs systèmes de neurotransmetteurs dans le cerveau.

A. Nehlig avance que le café est un antimigraineux efficace grâce à la caféine, et ce, de par deux de ses mécanismes d'action.

Tout d'abord, en induisant des effets directs sur les récepteurs de l'adénosine, la caféine induit une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux, soit une diminution de leur calibre. Alors que la caféine a des effets dilatateurs sur les vaisseaux périphériques, elle induit une vasoconstriction au niveau de la circulation cérébrale. On obtient donc un effet sédatif de la caféine vis-à-vis des migraines.

En revanche, si l'on consomme beaucoup de caféine, le cerveau s'habitue à cette substance neuroactive et stimule en continu les systèmes de neurotransmetteurs dans le cerveau. De ce fait, la moindre baisse des niveaux de caféine dans le système peut déclencher une crise de migraine. On peut également remarquer que les migraineux sont très sensibles aux changements. En d'autres termes, le sevrage à la caféine peut déclencher une migraine.

Le deuxième mécanisme d'action est la potentialisation des molécules co-administrées et notamment des antalgiques et anti-inflammatoires utilisés dans la crise migraineuse. Du fait de la vasoconstriction induite sur la circulation cérébrale, on comprend mieux l'adjonction de caféine aux médicaments destinés à soulager les migraines.¹¹

Ainsi, les anti-inflammatoires salicylés tels que l'aspirine, ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens parmi lesquels l'ibuprofène, associés à la caféine, pourront être jusque 40% plus efficaces que s'ils avaient été pris seuls.

Il faut noter que les médicaments contenant des dérivés ergotés ont été retirés du marché en octobre 2013 en raison de leurs effets indésirables. Parmi ces médicaments, il y avait des spécialités contenant, en association avec ces dérivés ergotés, de la caféine.⁸⁶⁻¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

• AUTRES DOULEURS

En dehors des migraines, on note également les douleurs dentaires comme étant très douloureuses. La caféine pourra donc dans ce cas être intéressante pour soulager de telles douleurs, et ce, toujours en association aux molécules antalgiques. Il existe ainsi des spécialités analgésiques contenant de la caféine telles que Migralgine®, Prontalgine®, spécialités non listées.

On pourrait supposer que la consommation élevée de café chez les femmes pourrait être une méthode pour soulager le syndrome prémenstruel et diminuer les troubles qu'elles ressentent.¹¹

En revanche, l'arrêt de la consommation, qui peut par exemple survenir en cas d'hospitalisation, aura des effets négatifs sur le bien-être du fait de l'abaissement du seuil nociceptif par le sevrage à la caféine.¹³

K. CAFEINE ET ACIDE URIQUE

Les bases puriques, que sont l'adénine et la guanine, se transforment en acide urique dans le sang, qui est le métabolite final. Ces bases puriques peuvent être d'origine endogène ou exogène, de par l'alimentation notamment les viandes jeunes, les abats (le ris de veau), le gibier, les laitances de poisson.... L'uricémie normale ne doit pas dépasser 70 mg/l. Au-delà, on a en effet un risque de voir précipiter cet acide urique, notamment au niveau des articulations (essentiellement le gros orteil), ce qui entraîne une inflammation très douloureuse. C'est ce qu'on appelle la goutte associée à sa « crise de goutte ». Les hommes sont plus touchés que les femmes.

Une étude de 2007 a suivi plus de 14 800 individus de plus de 20 ans afin d'analyser les relations entre leur consommation de thé ou de café et leur uricémie. On remarque ainsi que l'uricémie diminue au fur et à mesure qu'on augmente la quantité de café ingérée. Les résultats montrent que boire de quatre à cinq tasses de café par jour permet de réduire l'uricémie de 2,6 mg/l par rapport aux personnes qui n'en consommaient pas. Chez les personnes qui consomment plus de six tasses de café par jour, on a constaté une diminution moyenne de 4,3 mg/l. L'effet hypo-uricémiant était plus modeste avec le café décaféiné.¹⁰⁹

De même, une autre étude a suivi durant douze ans 46 000 hommes qui n'étaient pas atteints de la goutte au début de l'étude et, tous les quatre ans, on leur a fait préciser leur consommation totale de caféine, de thé, de café avec ou sans caféine. Durant ces douze années, 760 cas de goutte ont été répertoriés. On a pu remarquer qu'il existait une relation inverse entre l'apparition de la goutte et la consommation par ces personnes de caféine (Choi, 2007).

En effet, en admettant un risque relatif de 1 pour une consommation inférieure à une tasse de café (avec caféine) par jour, ce risque diminuait à 0,41 pour une consommation de plus de six tasses de café par jour. En ce qui concerne le café décaféiné, le risque relatif était de 0,73 pour une consommation de quatre tasses de

café par jour. En revanche, on n'a pas pu admettre que la consommation de thé ou de café était associée à une diminution du risque de crise de goutte.¹¹⁰

Une étude polonaise, enfin, a analysé la consommation de 2 000 personnes dont un quart de femmes âgées de 18 à 65 ans. Cette étude a conclu que la consommation de café aboutissait à des uricémies plus faibles que chez les personnes n'en consommant pas. Il faut noter que les femmes ont tendance à boire plus de café que les hommes.¹¹¹

En conclusion, les personnes atteintes de goutte ne doivent pas appréhender boire du café bien au contraire, puisque même si la diminution de leur uricémie ne sera surement pas très importante, une telle consommation ne pourra être que bénéfique pour cette pathologie.¹¹³

L. AUTRES ACTIONS DU CAFE ET DE LA CAFEINE

1. PROPRIETES ANTICELLULITIQUES ET AMINCISSANTES

On trouve de nombreuses crèmes anticellulitiques et amincissantes en pharmacie et parapharmacie qui nous assurent un corps de rêve. Elles contiennent, la plupart du temps, un taux de caféine pouvant atteindre 5%.



Figure 27: Principaux produits amincissants contenant de la caféine¹¹²

A. Nehlig déclare que la caféine, appliquée sur la peau, facilite la digestion des graisses et donc leur fonte et elle aide à l'élimination de la cellulite. Cet effet est seulement visible si la caféine est mise en relation directe avec la peau. Cependant, l'effet n'est pas spectaculaire.¹⁰⁸

La caféine favorise le déstockage des triglycérides en bloquant l'action de la phosphodiesterase. La caféine étant lipophile, elle induit localement une lipolyse des graisses qui sont transformées en acides gras libres.

Ces propriétés seraient également liées à la présence d'acide chlorogénique dans le café. On peut noter que l'acide chlorogénique est également présent dans les pommes de terre ou les carottes. Ces propriétés n'ont pas encore été démontrées.

La caféine n'est pas un brûleur de graisse. Elle favorise la mobilisation des acides gras libres depuis les adipocytes, mais ne stimule en rien leur utilisation (oxydation).

Par ailleurs, cet effet de libération des acides gras se produit pour des doses absorbées de l'ordre de 2 à 6 mg/kg/jour, sans effet bénéfique supplémentaire au-delà (absence d'effet dose dépendant). Les suppléments en caféine par voie orale n'ont donc aucune efficacité dans le cadre d'une perte pondérale ou d'un affûtage, notamment via les boissons énergisantes.

2. EFFET ERGOGENE

Une molécule ergogène est une molécule susceptible d'améliorer le travail musculaire. La caféine fait partie des molécules ergogènes.

P. Girard avance que la caféine peut augmenter l'activité musculaire, mais ceci de façon plus importante chez les athlètes entraînés. Par contre, on observe que cet effet est plus important chez les sujets consommant moins de 50 milligrammes de caféine par jour que chez ceux qui en consomment plus de 300 milligrammes quotidiennement, ceci s'explique notamment par le phénomène de tolérance pour les grands consommateurs de caféine.

Le mécanisme par lequel la caféine agit fait intervenir la libération du calcium à l'intérieur du muscle afin que celui-ci puisse se contracter. De plus, la caféine bloque les récepteurs de l'adénosine, et ainsi on observe une diminution de l'activité électrique musculaire.

T. Graham déclare que le résultat de la consommation de caféine est une contraction plus forte des muscles.⁴⁹

3. EFFETS DU CAFE SUR LES GLANDES ENDOCRINES.

On remarque que la consommation de café en quantité modérée ne modifie pas les fonctions hormonales de l'organisme. Les études expérimentales montrent chez l'animal une stimulation de la sécrétion des glandes médullosurrénales après des doses très élevées de café ; ce qui correspond, chez l'homme, à une prise unique de 20 tasses de café et ce, en une seule prise.

IV. EFFETS INDESIRABLES ET LIMITES A LA PRISE DE CAFEINE

Les conséquences pathologiques de la consommation de café surviennent essentiellement chez des sujets prédisposés ou chez les sujets qui ont une consommation anormalement élevée.¹¹

L'effet d'une consommation importante peut être négatif et anxiogène.

A. SENSIBILITE A LA CAFEINE

La sensibilité vis-à-vis de la caféine varie fortement d'une personne à une autre.

1. COMPOSANTE GENETIQUE

Une composante génétique est présente dans l'usage de la caféine tout comme elle existe dans l'usage du tabac et de l'alcool.

Il s'est avéré qu'il existe une corrélation entre les différents variants du gène CYP1A2 et l'intensité de la consommation de café. La sensibilité à la caféine est donc largement déterminée au niveau génétique.

Le gène CYP1A2, codant pour la protéine éponyme, joue un rôle déterminant dans la dégradation de la caféine au niveau du foie. Les personnes qui ont hérité d'un variant performant de cette protéine ont tendance à consommer plus de café. Elles présentent également en moyenne une tension artérielle plus basse que les personnes dotées d'un variant moins performant. En outre, augmenter sa consommation de café pour abaisser sa tension artérielle ne vaut que pour les non-fumeurs. En effet, la fumée de cigarette renforce l'activité de la protéine CYP1A2 et accélère la dégradation de la caféine dans le foie chez les personnes qui sont dotées du variant moins performant de la protéine. La fumée masque ainsi l'effet protecteur du café. (*Human molecular Genetics*)¹¹³

2. GENE DU « METABOLISME RALENTI »

Un gène serait mis en cause. Ainsi, le gène du « métabolisme ralenti » a été retrouvé chez certaines personnes ayant une sensibilité particulière. Les personnes porteuses de ce gène éliminent plus lentement la caféine.

On a pu mettre en relation le fait d'être porteur de ce gène avec une augmentation du risque de développer un infarctus du myocarde non fatal.⁵³

3. PARAXANTHINE

J. Costentin, P. Delaveau avancent que les personnes ayant une sensibilité particulière à la caféine, qui ne « supportent pas le café », sont des personnes qui ont une faible aptitude à fabriquer la paraxanthine à partir de la caféine. On peut corrélérer cela au gène du « métabolisme ralenti ». C'est pourquoi ces personnes ressentiront, après avoir bu des boissons à base de caféine, de l'anxiété. Ainsi, la caféine est anxiogène alors que la paraxanthine, son métabolite, est anxiolytique.

Ces personnes sensibles à la caféine pourraient facilement se tourner vers les thés. Le thé comporte bien entendu de la caféine mais il présente également de la théanine qui va diminuer l'effet anxiogène provoqué par la caféine.

Il existe deux types de théanine présents à l'état naturel. La majorité est composée de L-Théanine (plus de 97%). C'est un acide aminé dérivé de la glutamine.

De ce fait, la théanine, utilisée dans des compléments alimentaires, joue un rôle psychotrope. Elle aide à diminuer le stress physique et mental et a un effet relaxant.

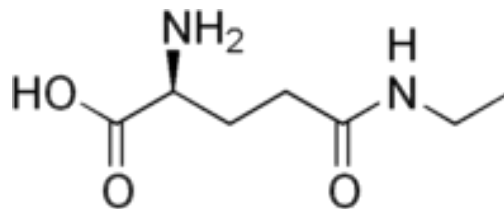


Figure 28: La L-Théanine¹¹⁴

B. EFFETS SUR LE SYSTEME PSYCHOLOGIQUE ET NEUROLOGIQUE

1. LA CAFEINE EST-ELLE UNE DROGUE?

Le mot drogue a été, et est toujours, à l'origine de nombreuses confusions. Désormais, le mot drogue est réservé aux agents induisant une toxicomanie, autrement dit aux agents qui créent une addiction ou agents toxicomanogènes. L'addiction sous-entend une dépendance psychique et en plus, pour certaines drogues, une dépendance physique.

Le 28 novembre 2006, l'Académie Nationale de Médecine a défini le mot drogue comme « substance naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentées au plaisir, incitant à un usage répétitif qui conduit à instaurer la permanence de cet effet et à prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique), voire physiques (dépendance physique) survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée en besoin. En aucun cas, le mot

drogue ne doit être utilisé au sens de médicament ou de substance pharmacologiquement active. »

L'ecstasy ou MDMA pour 3,4-méthylène-dioxy-N-méthylamphétamine est une amphétamine que l'on retrouve fréquemment sur le marché des substances psychoactives illicites. Selon la HAS et l'analyse des bases SINTES, les substances vendues sous le nom d'ecstasy sur le marché ne contiennent que pour 75 % des cas de l'ecstasy. On peut remarquer que pour 5% des cas, la substance vendue est de la caféine.

La dépendance psychique correspond au besoin compulsif, pour la personne, de consommer cette substance. Si ce besoin n'est pas satisfait, il se retrouve dans un inconfort psychique avec des symptômes allant de la frustration au mal être en passant par de la tristesse, de l'anxiété, un manque d'énergie, une irritabilité. De ce fait, il va s'efforcer à obtenir cette substance, afin de la consommer à nouveau et faire disparaître ces symptômes.

En revanche, la dépendance physique, quant à elle, correspond à l'apparition de troubles physiques, somatiques. On retrouve parfaitement cette dépendance physique avec l'héroïne.

En ce qui concerne la caféine, sa dépendance physique se manifeste par des symptômes tels que des céphalées, de la fatigue, une diminution de la vigilance, une irritabilité, une baisse de la pression artérielle ou encore un accroissement du débit sanguin cérébral.

C'est ce qui peut arriver le dimanche matin pour des personnes ayant l'habitude d'en consommer dans leur vie professionnelle (8h – 10h30 – 13h – 16h30). Cela peut correspondre aux signes de sevrage liés au fait que leur consommation se fait rare ce dernier jour de semaine.

Il semble que ces manifestations physiques d'abstinence s'expriment dès la consommation de 100 milligrammes par jour de caféine. De même, une faible consommation de caféine suffit à soulager ces troubles d'abstinence.

Comme toutes les drogues, la caféine suscite un plaisir de par la transmission dopaminergique et des effets qui incitent à des usages réitérés.

De même, comme toutes les drogues, elle suscite une intensification de la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens, selon plusieurs mécanismes d'action. En effet, la caféine intensifie la transmission dopaminergique selon cinq mécanismes d'action : elle augmente la transmission dopaminergique, elle augmente l'affinité des récepteurs dopaminergiques D2 pour la dopamine, elle augmente également l'affinité des récepteurs D1 pour la dopamine, elle génère un métabolite, la paraxanthine, qui stimule les récepteurs D1. Enfin, elle s'oppose à l'inactivation de l'AMPc qui est le second messenger généré par la stimulation des récepteurs D1.

Enfin, comme toutes les drogues, chez certains consommateurs, il existe un comportement d'abus caractérisé et lors de l'arrêt de la consommation (usage chronique à haute dose), on observe des manifestations d'abstinence, psychiques, mais également physiques comme on l'a vu précédemment dans la dépendance physique à la caféine.

Cependant, il faut noter que les grands abus sont rares, de même la caféine n'altère, en général, pas le jugement, la vigilance, les performances intellectuelles, la personnalité, mais elle va plutôt favoriser l'apprentissage, la mobilisation des ressources intellectuelles. Elle facilite également l'éveil, l'attention, améliore le tonus psychique et accroît différentes performances.

De même, on ne connaît pas d'effet *shoot* par des injections intraveineuses...

Elle ne semble pas être associée à la décompensation ou à une aggravation des troubles psychiques.

Son effet appétitif n'augmente pas lors des usages chroniques, de même que les effets aversifs des doses élevées ne s'estompent pas avec le temps, ce qui permet à la majorité des personnes de consommer tous les jours environ la même dose de caféine sans connaître d'effet négatif de dépendance ou se situer en zone dangereuse pour leur consommation.

En conclusion, la caféine et les méthylxanthines en général peuvent être considérées, de manière marginale, comme des drogues. Cependant, elles n'ont rien à voir avec les autres drogues que l'on connaît tous, et, en ce sens, elles pourront plutôt être considérées comme des « bonnes drogues ». ¹³

2. SYNDROME DE CAFEINISME ET INTOXICATION A LA CAFEINE

• TOXICITE

La toxicité de la caféine survient généralement à des concentrations sériques dépassant 25mg/l, mais la corrélation entre la concentration et les effets cliniques est faible.

Les signes de toxicité sont : des nausées, des vomissements et une douleur abdominale, suivis d'une agitation, d'une altération de l'état de conscience, d'une rigidité et de convulsions. Ont également été décrites sur le plan cardiaque des tachyarythmies supraventriculaires et ventriculaires ainsi que des perturbations métaboliques comme des hyperglycémie et hypoglycémie. De rares cas de rhabdomyolyse ont été mentionnés. ⁴⁹

La DL50 de la caféine chez l'être humain est proposée entre 150 et 200 mg/kg de masse corporelle soit une centaine de tasses de café. En revanche, la prise de 5g de caféine pure en une fois est suffisante pour tuer l'être humain par intoxication.

• CAFEINISME

Le caféinisme est l'effet d'un usage abusif de caféine. Les principaux symptômes en découlant sont de la nervosité, de l'agitation, de l'anxiété et de l'insomnie. A forte dose, il est possible de ressentir des tintements dans les oreilles et des éclairs lumineux. Des états confusionnels peuvent survenir pour des doses allant au-delà de 1000 milligrammes par jour.

Le caféinisme chronique peut être corrélé à de l'accoutumance envers la caféine et on peut, dans ce cas, voir apparaître une dépendance psychique voire psychologique.

En cas d'intoxication à la caféine, on recherche au moins cinq des critères de diagnostic suivants, ils surviennent généralement pendant la prise de caféine ou dans un court délai suivant cette consommation : Fébrilité, nervosité, excitation, insomnie, faciès vultueux, augmentation de la diurèse, troubles gastro-intestinaux, soubresauts musculaires, pensées ou discours décousus, tachycardie/arythmie cardiaque, périodes d'infatigabilité, agitation psychomotrice.

Ce phénomène intervient essentiellement après une consommation récente de caféine, en général supérieure à 250 milligrammes, ce qui correspond à plus de deux ou trois tasses de café filtre.⁴¹

Les décès par surdosages sont, heureusement, exceptionnels.

3. HALLUCINATIONS

S. Jones, psychologue à la Durham University, avancent que les personnes consommant plus de sept tasses de café par jour ont trois fois plus de risques de présenter des hallucinations comme entendre des voix ou voir des choses qui ne sont pas là que celles qui n'en boivent qu'une seule. Dans cette étude réalisée sur 200 étudiants, on a également mis en évidence la relation avec l'hormone de stress, le cortisol, qui est sécrétée en plus grande quantité suite à la consommation de caféine et qui pourrait ainsi participer à ce phénomène d'hallucination. Cependant, il est également possible que ces personnes souffrant d'hallucination soient également plus exposées au phénomène de stress et d'inquiétude.¹¹⁵

4. DEPENDANCE

Les études divergent sur le sujet de la dépendance.

La dépendance serait due à l'effet de compétition sur les récepteurs à l'adénosine. Le sevrage brutal entraîne une vasoconstriction induite qui provoque souvent des maux de tête et des nausées.¹¹⁶

M. Naasila, directeur de l'équipe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances à l'INSERM déclare qu'il n'existe pas de dépendance à la caféine comme elle existe avec les drogues.

Ainsi, si l'on administre de fortes doses de caféine à des animaux, on remarque que les circuits cérébraux de la dépendance à une drogue ne sont pas stimulés.¹¹⁷

La Société Américaine de Psychiatrie ne reconnaît pas la dépendance à la caféine. Seul le syndrome de sevrage est mentionné dans le manuel de référence.

Il existe un ouvrage de référence aux Etats-Unis qui classe un grand nombre de troubles psychiatriques. Ainsi, le DSM, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

Disorder, ou Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux évalue diverses pathologies et troubles du comportement. La quatrième édition de cet ouvrage est notamment axée sur les facteurs environnementaux et psychosociaux. Il évalue, entre autres, les dépendances.

Ainsi, d'après le DSM IV-TR chez des sujets dits « grands consommateurs » de caféine, on peut observer certains aspects d'une dépendance, tolérance, et peut être un sevrage en caféine. Il est cependant difficile de déterminer si ces symptômes sont associés à des perturbations cliniquement significatives correspondant à des critères de dépendance à une substance ou à un abus d'une substance.

Ainsi, cette dépendance ne répond pas aux sept critères établis par le DSM IV américain.

La dépendance physique n'est pas exclue mais elle est discrète. Ainsi, les principaux symptômes de cette dépendance sont la migraine du dimanche matin (si le samedi a rompu la consommation de caféine des jours de semaine), des troubles de l'humeur, une hypersomnie, une lenteur idéatoire.

Selon la Haute Autorité de Santé, il existe un cocktail nommé le pot belge régulièrement utilisé par les sportifs notamment les cyclistes. Celui-ci comprend notamment plusieurs substances psychoactives telles que des amphétamines à haute dose associées à de l'héroïne, de la cocaïne et d'autres substances parmi lesquelles la caféine. Ce produit dopant est injecté en intramusculaire ou en intraveineux par les sportifs. Dans un premier temps, il est utilisé dans le but d'améliorer les performances sportives, avant les entraînements, pendant les compétitions...L'objectif est alors maîtrisé, planifié.

Chez certains sujets, cette consommation va progressivement sortir du but de performance et ces substances seront consommées entre amis, pour tenir le coup au travail... et enfin pour ne pas se sentir mal. C'est ainsi qu'opère la dépendance. Il y aura des périodes de consommation intensive entrecoupées de périodes d'abstinence de durée variable. Les symptômes seront alors des signes de sevrage avec notamment une fatigue, humeur dysphorique, lassitude, augmentation de l'appétit. Il faut cependant noter qu'à l'intérieur de ces cocktails, il y a un mélange de substances psychoactives, dont plusieurs comportent un effet de dépendance démontré.

5. SYNDROME DE SEVRAGE

Le syndrome de sevrage correspond aux symptômes apparaissant suite à l'arrêt de la consommation. Dans le cadre de la caféine, on observe des symptômes tels que de l'apathie, une sensation de fatigue, de faiblesse, de la somnolence, mais également des maux de tête, de l'anxiété, une tension musculaire accrue, parfois des tremblements voire des nausées et vomissements associés à une sensation de « manque » dans certains cas.

Ces symptômes peuvent se déclarer après 12 à 48 heures d'arrêt de consommation.

41

Ces manifestations disparaissent dès l'ingestion de caféine.

Comme on l'a vu précédemment, cela peut être le cas le dimanche pour des personnes ayant l'habitude d'en consommer toute la semaine sur leur lieu de travail et de manière régulière.

C'est ce qui est à l'origine du concept de la dépendance. Cependant, cette dépendance ne peut pas être assimilée à celle des drogues dures. En effet, cela ne concerne que certains sujets, et ces symptômes ne sont pas proportionnels aux doses ingérées.

6. TOLERANCE

La tolérance signifie le fait de devoir augmenter la dose afin d'obtenir l'effet recherché. C'est un terme très utilisé en ce qui concerne les drogues. Dans le cadre de la caféine, on ne peut utiliser le terme de tolérance ; du moins, il est très rare d'observer cette tolérance. Si elle existe, elle n'est pas très importante.⁵⁷

7. CAS DES BOISSONS DITES ENERGISANTES (BDE)

Les boissons dites énergisantes, ou *energy drinks*, sont des boissons sucrées réputées augmenter l'énergie et la vivacité. La caféine constitue la substance la plus fréquemment présente, souvent associée à la taurine ou au glucuronolactone mais sans caractère systématique. On observe régulièrement du Guarana dans la composition. Rappelons que le guarana contient une quantité importante de caféine. Ces BDE peuvent également contenir des vitamines du groupe B, des maltodextrines, du ginseng, ou du *Ginkgo biloba*.

Il faut bien différencier ces boissons des boissons énergétiques, ou *sport drinks*, destinées aux sportifs et dont la composition nutritionnelle est adaptée à la pratique d'une activité sportive.

40 millions de litres de boissons dites énergisantes de type *Red Bull*, ou *Burn* sont consommés chaque année en France.

Les BDE connaissent un succès croissant notamment auprès des adolescents et des enfants. Elles sont avant tout consommées dans un contexte festif (night clubs, ...) pour maintenir un état de veille.

100 millilitres de BDE contiennent en moyenne 30 milligrammes de caféine (entre 12 et 32 mg). Une canette compte donc 72,5 milligrammes de caféine, soit l'équivalent de deux expressos.¹¹⁸

D'après l'édition scientifique de septembre 2013 du rapport de l'ANSES,, « Evaluation des risques liés à la consommation de boissons dites « énergisantes » », on observe les différentes législations européenne et mondiale.

• HISTORIQUE ET LEGISLATION

En 1996, le CSHPF, ou Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, a notifié un avis défavorable sur les BDE ce qui a entraîné une interdiction de la commercialisation des BDE en France.

En 2006, l'absence de démonstration formelle d'un risque avéré des BDE par l'AFSSA a permis de commercialiser ces BDE en 2008 en France, et ce, au regard du principe de libre circulation des marchandises légalement fabriquées ou commercialisées sur le marché européen.

En 2008, le Ministère de la Santé a lancé une surveillance des signalements d'effets indésirables, et ce, via l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en 2008, puis la Nutrivigilance en 2009 puis l'AFSSA et enfin l'Anses.

Ainsi, 257 cas ont été répertoriés. Les cas de gravité moyenne ou élevée sont compatibles avec un surdosage massif de caféine soit de la tachycardie, trouble de l'excitabilité cardiaque, une hyperthermie, hypokaliémie et des convulsions. Les cas les plus graves (hémorragie cérébrale, décès) pourraient être en rapport avec une poussée hypertensive, troubles paroxystiques de l'excitabilité cardiaque ou épisode convulsif.

L'agence allemande de sécurité sanitaire nommée la BfR soulignait également en 2008 que ces boissons n'étaient pas recommandées pour les enfants mais également les femmes enceintes ou allaitantes et les personnes sensibles aux effets de la caféine parmi lesquels les personnes présentant des troubles cardiovasculaires et des troubles psychiatriques.

L'institut National de Santé Publique du Québec, INSPQ, dans son expertise de 2010, a conclu que les risques des BDE découlaient essentiellement du contenu en caféine. La consommation excessive de ces boissons mais également cette consommation associée à l'alcool ou aux autres drogues entraînait des effets néfastes pour la santé. De plus, il recommande une précaution particulière pour les populations sensibles telles que les enfants, adolescents... et la nécessité d'un meilleur encadrement de ces boissons dites énergisantes.

Il a également conclu en 2010 la nécessité d'une surveillance de la consommation des BDE et leur évolution, la nécessité également d'informer les professionnels de la santé ainsi que la population, la nécessité d'un meilleur encadrement réglementaire des BDE et de leur teneur en caféine et enfin un meilleur étiquetage.

Une enquête lancée en 2011 a suivi 1 055 individus de plus de 14 ans habitant dans des foyers acheteurs ou non de BDE. On remarque que, pour 26 % des consommateurs de BDE, on observe une prolongation de l'état de veille. Pour 22%, on observe une excitation et enfin pour 10% d'entre eux, c'est l'amélioration de la performance qui est retrouvée.

L'étiquetage a donc été contrôlé et amélioré. Ainsi, on trouvera la mention « A consommer avec modération », mais encore « Déconseillé aux enfants, femmes enceintes ou allaitantes ».

L'agence italienne, CNSA, notait dans un avis rendu en 2012, plusieurs risques liés à la co-consommation de caféine et d'alcool. En effet, on observe un masquage des effets dépressifs de l'alcool, une dépendance à l'alcool, des risques de

déshydratation, une altération du rythme cardiaque mais également une altération de la fonction rénale.

Dans des courriers publics adressés à différentes sociétés commercialisant des boissons alcoolisées avec ajout de caféine, La *Food and Drug Administration* (FDA) a estimé que le statut GRAS (*Generally Recognized As Safe*) n'était pas reconnu. Il faut noter que le statut GRAS a été créé en 1958 par la *Food and Drug Administration* et il permet la régulation de substances ou extraits ajoutés aux aliments considérés comme sans danger par un panel d'experts.

Une enquête récente européenne concernant les boissons dites énergisantes a suivi 52 000 personnes et ce, dans 16 pays.

Les résultats montrent que 30 % des adultes consomment ces boissons, et parmi eux 12 % en consomment près de 4,5 litres par mois.

De même, 68 % des 10-18 ans en ont consommées dans l'année avec 12 % qui en consomment 7 litres par mois.

En ce qui concerne les enfants âgés de 3 à 10 ans, 18% en ont consommées dans l'année.

De plus, on observe 56 % des adultes qui en consomment, associées à l'alcool et 53 % des adolescents l'associent à l'alcool.

En 2013, la Lituanie a notifié à la Commission Européenne l'instauration d'une loi prévoyant l'établissement d'une définition des BDE et l'interdiction de la vente de ces boissons aux jeunes de moins de 18 ans (notamment au regard du risque accru de développement de dépendance de cette population).

Les boissons dites énergisantes n'ont pas de caractéristique nécessaire à l'effort ou à la récupération. Ainsi ces BDE ont notamment un effet diurétique.

• EFFETS INDESIRABLES

Les principaux effets indésirables sont cardiovasculaires avec une tachycardie, hypertension artérielle. Ensuite, on note des effets digestifs avec une augmentation des sécrétions digestives et de l'acidité gastrique, une stimulation de la motricité intestinale, des effets respiratoires avec une bronchodilatation. Au niveau du système rénal, on observe un effet diurétique et une fuite de minéraux.

Enfin, on relève très fréquemment des effets neurocomportementaux avec des céphalées, une anxiété, irritabilité et tremblements qui peuvent être d'autant plus marqués et dangereux chez les personnes sensibles telles que les enfants, adolescents, et les personnes fragiles sur le plan psychique.

• ASSOCIATION A L'ALCOOL

Les boissons dites énergisantes étant fréquemment consommées en soirée, il est très courant d'observer une consommation d'alcool et de caféine en même temps. Cela est à l'origine des principaux effets indésirables de ces BDE.

Du fait des effets excitants de la caféine, l'état d'ébriété se fera moins ressentir bien que le degré d'alcool ne sera pas modifié ni même les réflexes notamment durant la conduite en état d'ébriété.

Ainsi, les personnes consommant alcool et caféine auront tendance à consommer davantage d'alcool et ainsi on observera une dépendance favorisée par la caféine.

Enfin, l'alcool potentialisera les effets négatifs d'ordre cardiaque, avec notamment une augmentation de la gravité des troubles du rythme cardiaque liés à la caféine.

8. EPILEPSIE

L'épilepsie est la maladie neurologique la plus fréquente après la migraine.

L'adénosine est connue pour avoir des effets protecteurs vis-à-vis des crises convulsives.

En réalité, chez une personne n'ayant pas l'habitude de consommer du café, et sur un terrain vulnérable (épileptique), la consommation inhabituelle de deux à quatre tasses de café, en aigu, peut déclencher une crise. Ceci est lié au fait que la caféine s'oppose aux effets protecteurs de l'épilepsie via ses récepteurs A1.

Cependant, en cas de consommation régulière de café ou de thé, chronique, les méthylxanthines (caféine ou théanine) développeront des effets préventifs vis-à-vis des convulsions, et ceci du fait de leurs récepteurs A2a dont la sensibilité a été modifiée par la consommation répétitive.

En revanche, en cas de forte consommation de caféine, on peut observer des convulsions. Ceci est lié à un autre mécanisme d'action. Ici, les récepteurs de la ryanodine entrent en jeu, et, associés au réticulum endoplasmique des neurones, ils entraînent la mobilisation intra neuronale du calcium stocké dans le réticulum endoplasmique.¹³

C. EFFETS SUR LA CANCEROGENESE

L'incidence, ou nombre de nouveaux cas par an, des cancers ne cesse d'augmenter. L'augmentation de l'espérance de vie n'explique pas tout. De nombreux agents, qu'ils soient physiques ou chimiques, sont suspectés. Ainsi, l'alcool, le tabac, certains agents infectieux pourraient être incriminés en plus de tous les facteurs environnementaux. Les aliments ne sont pas non plus épargnés.

En ce sens, la caféine a été fortement suspectée; c'est pourquoi de nombreuses études se sont développées afin de chercher son implication éventuelle. Il faut noter que, bien souvent, cela implique plusieurs facteurs, alimentaires, environnementaux... sans oublier la composante génétique qui joue un rôle dans certains cancers.

Il existe différents mécanismes dans la cancérogénèse. Ainsi, on peut noter des effets clastogènes (cassure de chromosomes) ou des effets mutagènes (modification de la constitution des gènes).

On sait qu'à des concentrations très élevées, le café est clastogène car il inhibe les mécanismes de réparation de l'ADN. C'est pourquoi nous allons traiter la relation entre la consommation de café et la cancérogénèse dans cette partie. Cependant, le bilan n'est pas aussi alarmant qu'il en a été question à une certaine période. Les études tentent de le démontrer.

• EFFETS GENOTOXIQUES – MUTAGENES

Jusqu'à présent, les études semblent conclure que la consommation de caféine, à dose modérée n'est à l'origine d'aucune action génotoxique ou mutagène.

Le café caféiné ou décaféiné est, à doses élevées, mutagène. Ces effets mutagènes ne sont donc pas dus à la caféine, mais ils semblent être liés au glyoxal et à ses dérivés méthylés qui se forment au moment de la torréfaction. Il semble que l'acide chlorogénique, la caféine, des flavanols et du perhydrol soient également mis en cause.

Il existe cependant des études qui divergent en ce qui concerne la cancérogénèse du pancréas, du colon, de la vessie et du tractus urinaire. Il existe des facteurs de confusion qui permettent difficilement d'émettre des conclusions.¹¹

• EXPERIMENTATION CHEZ L'ANIMAL

On a observé relativement peu d'anomalies au niveau de la cancérogénèse après l'administration de quantités très élevées de café normal ou décaféiné, chez le rat ou la souris, et ce, après l'administration quotidienne durant une longue période, un à deux ans, ce qui représente des décennies chez l'homme.

On a seulement observé quelques tumeurs mammaires provoquées par la caféine chez la souris. De plus, une administration de caféine après la phase d'initiation d'une tumeur pancréatique a montré une accélération de l'évolution de ces tumeurs.

On a également pu montrer l'implication de l'acide caféique et des dérivés catéchols dans la survenue d'épithéliomas gastriques chez les rongeurs.¹³

• EVALUATION SUR L'HOMME

Nous allons maintenant analyser les études qui se multiplient à ce sujet avec dans l'ensemble des résultats rassurants.

Une méta-analyse, en mars 2011, issue de 59 études évalue le lien entre la consommation de café et le risque de développer un cancer.

Selon cette méta-analyse, le risque relatif de développer un cancer est de 0,87 pour ce qui concerne les buveurs réguliers de café. Il est de 0,89 pour ce qui concerne les personnes ayant une consommation faible à modérée. Quant aux grands consommateurs de café, le risque relatif est de 0,82. On observe ainsi une relation inverse entre la consommation de café et le développement d'un cancer.

De cette méta-analyse, il ressort également que la consommation d'une tasse par jour de café est associée à une diminution du risque de 3% de développer un cancer.

Dans un autre groupe de cette analyse, on a pu noter que la consommation de café est associée à une diminution du risque de développer un cancer de la vessie, du sein, de la bouche et du pharynx, colorectal, de l'endomètre, de l'œsophage, hépatocellulaire, du pancréas, de la prostate mais également des leucémies.¹¹⁹

« L'essentiel des preuves donnent à penser qu'une consommation régulière de café et (ou) de thé n'a aucun lien significatif avec le risque de cancer, quel qu'il soit » (*World Cancer Research Fund*).⁵³

B. Durantet avance que le café posséderait même des effets anticarcinogènes. En effet, l'acide caféique limite les dommages oxydatifs de l'ADN. Ainsi, le café diminuerait le risque de cancer du foie, du rein, et, à moindre degré, celui du sein et du colon.

L'incidence des cancers du sein et de la prostate diminue grâce à une consommation régulière de café.

1. CANCERS MAJORITAIREMENT FEMININS

Une étude japonaise a suivi 12 400 femmes indemnes de cancers connus, 2 120 atteintes de cancer du sein, 230 ayant un cancer de l'endomètre et 165 un cancer de l'ovaire. Après avoir comparé leur consommation de café, ils ont conclu à un effet protecteur de café sur le cancer de l'endomètre et à une absence de relation avec le cancer du sein ou de l'ovaire.¹²⁰

Bien entendu, les cancers ovariens, de l'endomètre et de l'utérus sont exclusivement féminins.

➤ CANCER DU COL DE L'UTERUS

En 2008, une équipe de chercheurs, après la demande du gouvernement japonais, a suivi 54 000 femmes âgées de 40 à 69 ans sur 15 ans. Durant cette période, les chercheurs du centre national du cancer du Japon ont expliqué que 117 de ces femmes ont développé un cancer du col de l'utérus.

Il apparaît que les femmes ayant bu plus de trois tasses de café par jour ont 60% de risques en moins de développer un cancer du col de l'utérus que celles buvant moins de deux tasses par semaine. Les chercheurs ont aussi cherché un effet potentiel du thé vert, mais n'ont trouvé aucun lien entre la consommation de ce thé et les risques de développer un cancer du col de l'utérus.¹²¹

➤ CANCER DE L'ENDOMETRE

Selon deux études japonaises datant de 2008, il existerait une relation inverse dose-dépendante entre consommation de café et risque de cancer de l'endomètre.

La première des études a suivi, entre 1990 et 1994, 537 724 femmes âgées de 40 à 69 ans. Durant ces 5 années, 117 cas de cancer de l'endomètre ont été répertoriés. Le risque de cancer a été évalué selon la fréquence de consommation du café. En comparant le risque à une consommation de 2 jours par semaine ou moins, le risque

relatif de cancer de l'endomètre était de 0,97 pour trois à quatre jours de consommation par semaine ; 0,61 pour une consommation journalière de une à deux tasses par jour et de 0,38 pour plus de trois tasses par jour.¹²¹

La seconde étude, cas-témoins, a recensé 107 femmes, âgées de moins de 80 ans, atteintes d'un adénocarcinome de l'endomètre. Le risque relatif de cancer de l'endomètre est de 0,6 pour cinq à six tasses par semaine et de 0,4 pour deux à trois tasses par jour par rapport aux femmes consommant au plus trois à quatre tasses par semaine. Il faut noter que cette association inverse n'est retrouvée que chez les femmes ménopausées.

Ces études montrent une nette association inverse entre la consommation de café et le risque de développer un cancer de l'endomètre.

➤ CANCERS EPITHELIAUX OVARIENS

Les tumeurs de l'ovaire sont caractérisées par plusieurs types histologiques et des potentiels de malignité variables.

Les tumeurs épithéliales ou tumeurs de revêtement de l'ovaire représentent 65% de l'ensemble des tumeurs et 85% des tumeurs malignes de l'ovaire de l'adulte.

Avec 4 488 et 4 427 nouveaux cas estimés respectivement en 2000 et 2008 en France métropolitaine, le cancer de l'ovaire représente 3,1 % des cancers féminins, ce qui le situe au 7^e rang.

Le cancer de l'ovaire était responsable de 3 508 décès sur l'année 2000 et de 3 114 en 2008, soit 5,1 % des décès par cancer (5^e rang).

La caféine est un facteur protecteur discuté selon les données épidémiologiques les plus récentes.

On voit, comme l'indique le tableau en annexe A, qu'il existe un réel facteur génétique aggravant. En revanche le café, ainsi que la vitamine D, la vitamine A et l'exposition solaire sont différents facteurs protecteurs que les études ont plus ou moins réussi à prouver.

Ainsi, la prise régulière de caféine aurait un bénéfice notamment après la ménopause et chez les femmes ne prenant pas de traitement hormonal substitutif (THS).

En effet, cette protection aurait lieu grâce à la prise d'au moins 2,5 tasses de café par jour.

La caféine modulerait le taux d'hormones sexuelles de façon différente en pré et en post ménopause. Ainsi, la caféine abaisserait leur taux.

En revanche, les THS pourraient s'opposer à ces effets favorables.

Actuellement, des études sont en cours afin d'étudier le polymorphisme des gènes impliqués dans le métabolisme de la caféine.¹²²

➤ CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il représente plus du tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme.

On estime à plus de 48 000, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein sur l'année 2012. Grâce aux progrès thérapeutiques et au dépistage organisé, le nombre de décès lié à ce cancer a diminué sur les dernières années. On estime aujourd'hui le taux global de survie à 89% après cinq années, tous types de cancers confondus.¹²³

La caféine a été suspectée d'un possible effet carcinogène.

D'après une ancienne étude, parue en 1998, on a comparé les consommations de café (expresso et moka), de café décaféiné, et de thé chez 6 000 femmes de moins de 75 ans présentant un cancer du sein histologiquement avéré, et on a comparé ces données avec celles de 5 500 femmes admises à l'hôpital pour des raisons diverses mais sans relation avec une néoplasie. Dans cette étude italienne, les facteurs tels que l'âge, l'éducation, l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac et d'alcool, l'âge de la puberté et de la ménopause, les grossesses, le traitement hormonal substitutif de la ménopause, les antécédents familiaux de cancer du sein, ont tous été pris en compte. Cette étude conclut à l'absence de relation entre la consommation de café et l'incidence du cancer du sein.¹²⁴

Une étude nord-américaine a suivi tous les quatre ans la consommation de thé, de café et globalement de caféine de 86 000 femmes, et ce, entre 1980 et 2002. Au cours de ces 22 années, près de 5 300 cancers invasifs du sein sont apparus. Les résultats montrent une association inverse entre la consommation de caféine et le risque de développer un cancer du sein à la période post-ménopausique. En dehors de cette période, sur l'ensemble de la population étudiée, la consommation de thé, de café (normal ou décaféiné) n'a montré aucune relation avec la survenue de cancer du sein (ni induction, ni protection).¹²⁵

On estime que 5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires, et donc liés à une mutation génétique. Il s'agit la plupart du temps du gène BR CA1, et également du gène BR CA2. Etre porteur d'une mutation sur l'un de ces gènes n'amène pas systématiquement à l'apparition d'un cancer mais cela augmente le risque d'en développer un.¹²⁶

Ainsi, une étude a pris en compte la pharmacogénétique du cytochrome 1A2 dans les cancers du sein associés à un marqueur particulier de certaines de ces tumeurs, le gène BR CA1. Ainsi, le polymorphisme de ce gène retentit sur son aptitude à transformer la caféine mais également sur le caractère inductible de l'activité de cette enzyme.

Ainsi, pour des femmes possédant le variant AC ou CC, et qui avaient consommé du café avant l'âge de 35 ans, elles présentaient un risque diminué de 64% vis-à-vis des femmes qui n'avaient pas consommé de café. En revanche, chez les femmes possédant le variant AA, la protection n'était pas observée.¹²⁷

Une étude de cohorte française incluant 67 703 femmes conclut à une absence de relation entre la consommation de café, thé ou caféine quelconque et un risque de cancer du sein.¹²⁸

Une étude datant de 2011 a analysé 2 818 femmes atteintes d'un cancer du sein et les a comparées à 3 111 cas témoins. Cette étude a pris en compte les autres facteurs ayant une incidence sur le cancer du sein tels que le facteur génétique, la ménopause, la consommation d'alcool, le poids, l'éducation... Chez les femmes qui buvaient cinq tasses de café, on a remarqué une diminution de 57% du risque de développer un type de cancer du sein, le cancer du sein à récepteurs estrogéniques négatifs (RE -), par rapport aux femmes ne buvant qu'une tasse ou moins de café.

Avec la même consommation de café, en ne prenant en compte que le facteur âge, on remarque que le risque de développer un cancer du sein est diminué de 20%.

On peut cependant reprocher à cette étude de ne pas analyser la consommation intermédiaire, se situant entre deux et quatre tasses.¹²⁹

2. CANCERS MAJORITAIREMENT MASCULINS

➤ CANCER DE LA PROSTATE

Ce cancer est bien entendu exclusivement masculin.

Le nombre de nouveaux cas de cancers de la prostate est estimé, sur l'année 2010, à 71 500. L'âge moyen au diagnostic était de 71 ans en 2005.

C'est la quatrième cause de décès par cancer avec un taux de mortalité mondialement estimé, en 2010, à 11,2 décès pour 100 000 hommes.

Grâce au progrès thérapeutique, on note une baisse de la mortalité.

La fréquence augmente avec l'âge. En revanche, sa gravité évolue en sens inverse du fait de sa moindre évolutivité.

Le principal « outil » de diagnostic est le dosage d'un marqueur spécifique, l'antigène spécifique de prostate, *Prostatic Specific Antigen* ou PSA. Ce dosage s'effectue simplement à l'aide d'une prise de sang.¹³⁰

Une étude a mis en évidence l'effet des catéchines du thé vert. Ainsi, on a administré à 30 patients atteints d'une néoplasie de haut grade (et donc un risque de 30% de développer un cancer de la prostate), 200 milligrammes des catéchines du thé vert. Dans un autre groupe de 30 personnes dont on avait fait le même constat, on a administré un placebo. On remarque qu'un an plus tard, une tumeur était observée chez un seul des patients traités par les catéchines du thé vert, alors que neuf personnes du groupe recevant un placebo avaient développé une telle tumeur.¹³¹

En revanche, une autre étude, rassemblant moins de patients, avec des posologies moindres sur une durée de seulement deux mois, ne considérant que la teneur en PSA et les effets secondaires, aboutissait à des conclusions moins positives.¹³²

Il semblerait que les cellules prostatiques exprimaient les deux types de récepteurs de la ryanodine. La caféine, en stimulant ces récepteurs, libère du calcium dans ces cellules et ainsi augmente leur apoptose (mort cellulaire) tandis que la ryanodine, en bloquant ces récepteurs, protège ces cellules cancéreuses de l'apoptose.¹³³

Depuis, une étude importante a été menée entre les années 1986 et 2008 et a eu lieu sur 47 911 Américains. Parmi la grande cohorte d'hommes étudiés, 5 035 cas de cancers ont été déclarés et 642 ont été mortels. L'étude a montré que les hommes ayant bu six tasses ou plus de café par jour ont vu leur risque de développer un cancer de la prostate diminuer de 20%. De plus, le risque de développer un cancer mortel de la prostate a été diminué de 60%. Il faut noter que les hommes ayant consommé une à trois tasses de café par jour ont vu leur risque de développer un cancer de la prostate diminuer de 30%.

On peut donc conclure que c'est le fait de consommer au moins une tasse de café tous les jours qui réduit le risque de développer un cancer de la prostate.

Cependant, il semblerait que ce ne soit pas la caféine qui soit à l'origine de cette prévention mais d'autres composés du café comportant des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes.¹³⁴

➤ CANCER DE LA VESSIE

En France, le cancer de la vessie fait partie des cancers fréquents et occupe ainsi la sixième place en 2000 avec 10 700 nouveaux cas. Il est responsable de 3% des décès par cancer dont 75% chez l'homme.

L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux Etats-Unis et en Afrique du Nord, 50% des cas sont observés dans les pays développés.

Ce cancer est cinq fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Cela s'expliquerait en partie par le tabagisme plus important chez l'homme que chez la femme, l'exposition aux amines aromatiques dans l'industrie, les radiations ionisantes. Il semblerait que la consommation d'alcool, de café ou de thé soit impliquée dans le développement du cancer de la vessie. Voyons ce qu'il en est du café.¹³⁵

Une étude néerlandaise a analysé différents éléments pouvant être associés au développement de 570 cas de cancers vésicaux. En ce qui concerne le café, il semble qu'à hauteur de quatre à cinq tasses de café par jour chez l'homme, on observe un effet délétère envers le cancer de la vessie.

On peut en revanche noter un effet protecteur du thé vis-à-vis du cancer de la vessie.¹³

Dans une étude européenne, on a recherché le contexte de survenue de 564 cancers vésicaux chez des patients n'ayant jamais fumé, par comparaison avec 2 930 sujets non-fumeurs, en considérant leur consommation de café. D'après cette étude, il existe un lien entre la consommation de café et le risque de développer un cancer de la vessie chez les personnes ayant consommé dix tasses de café par jour, voire plus. Cependant, l'augmentation du risque n'était corrélée ni à la dose ou à la durée de consommation, ni au type de café consommé.¹³⁶

Il faut noter que la caféine peut aggraver les perturbations préexistantes de l'évacuation vésicale. En revanche, elle ne modifie ni la contraction, ni la capacité vésicale.¹¹

➤ CANCER HEPATIQUE

Le foie est un organe vital qui possède de nombreuses fonctions. Ainsi, il fabrique la bile, filtre le sang, stocke le glucose et produit des substances indispensables au maintien de l'équilibre dans l'organisme.

En France, on estime qu'il y a eu 8 200 nouveaux cas de cancers du foie en 2011 dont 80% concernent des hommes. Le carcinome hépatocellulaire ou hépatocarcinome est le plus fréquent.

Les principaux facteurs de risque sont la consommation d'alcool, de tabac, et les hépatites B. Cependant, il est possible de voir apparaître un cancer du foie sur un foie sain.¹³⁷

Une méta-analyse portant sur 9 études publiées entre les années 2002 et 2007 avance que la consommation de café semble protéger du cancer hépatique masculin et féminin. Cependant, la caféine semble beaucoup moins en cause que d'autres constituants du café.¹³⁸

Les extraits de maté (*Ilex paraguariensis*) qui contiennent de la caféine et des flavonoïdes semblent avoir des effets cytotoxiques sur des cellules d'hépatocarcinome humain (HepG2). Le thé vert comporte les mêmes effets, mais de façon moins prononcée.¹³⁹

3. CANCERS MIXTES

➤ CANCER COLORECTAL

Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme et le troisième chez l'homme. Environ 60 % de ces cancers touchent le côlon et 40% touchent le rectum. Ils sont situés entre l'intestin grêle et l'anus. Le côlon contient essentiellement les matières fécales.¹⁴⁰

On note une incidence en hausse de ce type de cancer.

Les deux principaux facteurs en cause sont la génétique et le mode de vie avec notamment les nouvelles habitudes de consommation qui font que ce type de cancer ne cesse d'augmenter notamment dans les pays industrialisés.

En 1978 et en 1984, deux études ont incriminé le café comme étant responsable de ce type de cancers.¹⁴¹⁻¹⁴²

Depuis, d'autres études semblent démontrer le contraire.

Une étude canadienne de 2002 a analysé 900 cas de cancers du côlon, 875 cas de cancers du rectum et une population témoin de 2 120 personnes. Pour chacune de ces personnes, on a étudié leur consommation de café.

Ainsi, le café, proportionnellement à la dose, diminue le risque de cancer colique avec un odd ratio de 0,7 pour les personnes buvant trois à quatre tasses de café par jour vis-à-vis de celles n'en buvant pas. La protection du café est d'autant plus nette pour les cancers du côlon droit que pour ceux touchant le côlon gauche. En

revanche, cette étude n'a pas montré de relation entre la consommation de café ou de thé et le cancer du rectum.¹⁴³

Une autre étude, qui a eu lieu trois années plus tard, a étudié les relations qu'il pouvait y avoir entre la consommation de café (avec ou sans caféine), et de thé et la fréquence des cancers colorectaux. Les résultats montrent qu'une consommation de plus de deux tasses de café décaféiné par jour tend à diminuer de moitié le risque de développer un tel cancer. De plus, on observe dans cette étude qu'on ne peut associer la consommation de café normal ou de thé à une augmentation du risque de développer un tel cancer.¹⁴⁴

Une troisième étude est venue confirmer les deux précédentes. Cette étude japonaise, effectuée sur douze années, publiée en 2007, a porté sur 23 000 hommes et 25 000 femmes âgés de 40 à 65 ans. Durant toutes ces années, on a compté 460 cas de cancers colorectaux. Les résultats ont montré que ces cas de cancers ne pouvaient pas être dus à la consommation de café.¹⁴⁵

En conclusion, on ne peut, d'après ces différentes études, incriminer la caféine comme étant responsable de cancers colorectaux. Cependant, il est difficile d'admettre que la caféine possède un effet protecteur vis-à-vis de ce type de cancer puisque le café décaféiné possède des effets positifs. Ainsi, il semble que d'autres composés du café jouent un rôle positif dans ce type de pathologie. Il s'agirait peut-être d'un des effets de ses antioxydants.⁹

➤ CANCER DU PANCREAS

Le pancréas est un organe du système digestif. Il se situe derrière l'estomac, contre l'intestin et à proximité d'un réseau dense en vaisseaux sanguins. Il aide à la digestion et il possède surtout un rôle majeur dans la régulation du taux de glucose dans le sang. La plupart des tumeurs se situent sur la tête du pancréas.

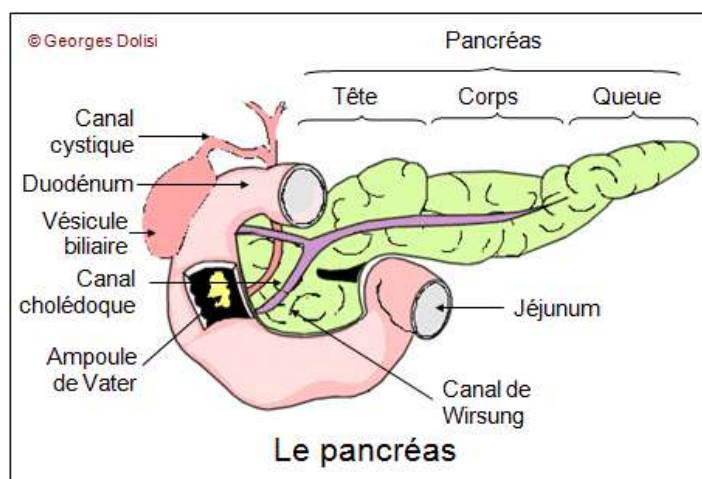


Figure 29: Schéma du pancréas¹⁴⁶

On estime qu'il y a eu 9 000 nouveaux cas de cancer du pancréas en 2011 en France.

Les principaux facteurs de risque sont le tabac, le surpoids ou l'obésité et les prédispositions génétiques.¹⁴⁷

Les études en ce qui concerne la relation entre la consommation de café et le cancer du pancréas sont très anciennes et n'aboutissent pas à des conclusions claires. En effet, les principales études ne permettent pas d'établir une relation entre la consommation de café et l'incidence de ce type de cancer.

➤ GLIOMES

Les gliomes ou tumeurs gliales sont l'ensemble des tumeurs cérébrales, bénignes ou malignes, issues du tissu de soutien glie.

D'après une étude de 2009 regroupant trois études de cohorte prospectives, les boissons contenant de la caféine sont associées à un risque plus faible de développer une tumeur cérébrale. La caféine aurait ainsi différents effets au niveau du cerveau dont l'un d'eux semble être un effet anti carcinogène. Elle diminuerait le risque en ce qui concerne les tumeurs cérébrales chez l'adulte.

Cela semble être lié à la caféine puisqu'en évaluant l'effet du café décaféiné, on n'obtient pas les mêmes résultats. C'est donc bien la caféine qui est en jeu. L'effet est obtenu pour une consommation de cinq tasses ou plus de café ou de thé. La théophylline possède donc également l'effet. D'une manière générale, on peut dire que les méthylxanthines éprouvent des effets anti carcinogènes vis-à-vis des tumeurs cérébrales.¹⁴⁸

➤ CANCERS BUCCO-PHARYNGES ET OESOPHAGIENS

Une étude de 2005 a analysé le contexte de 750 cancers bucco-pharyngés et de 400 cancers œsophagiens en fonction de la consommation de café normal, ou décaféiné, ou de thé en comparant ceux qui en buvaient plus de trois tasses par jour vis-à-vis de ceux qui buvaient moins d'une tasse par jour.

Ainsi, les résultats montrent un effet protecteur du café normal pour ces deux types de cancers. En effet, le odd ratio est de 0,6 pour chacun des deux cancers.

Le café décaféiné ne révélait pas d'effet protecteur pour les cancers bucco-pharyngés. En ce qui concerne le thé, il n'a montré d'effet préventif pour aucun des deux cancers.

4. BILAN

Des expérimentations chez le rat ont montré que l'incorporation du café dans l'alimentation, à haute dose et sur une longue période, diminue l'incidence des tumeurs spontanées de différents organes.

C'est d'ailleurs le bilan que l'on peut faire face à l'analyse de toutes les études concernant chaque cancer.

Il semble que la consommation de café ne soit pas en relation avec une augmentation du risque de développer une tumeur, bien au contraire. Cette

consommation tend à diminuer ce risque. Il est intéressant de savoir quelles sont les molécules en cause et par quel mécanisme.

En ce sens, on peut mettre en évidence plusieurs molécules parmi lesquels la caféine bien évidemment mais également les polyphénols avec les acides chlorogéniques et les deux diterpènes : cafestol et kahwéol.

5. MOLECULES EN CAUSE

➤ EFFETS DES DITERPENES

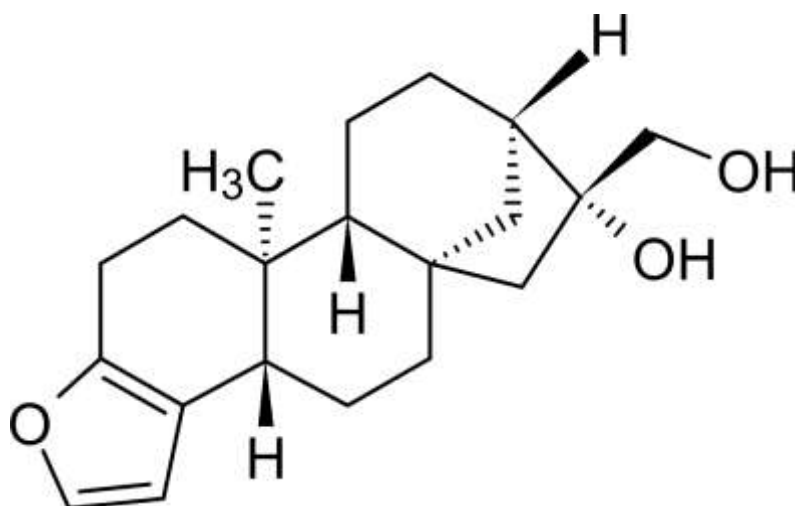


Figure 30: Structure moléculaire du cafestol¹⁴⁹

Le cafestol et le kahwéol, administrés par voie orale, s'opposent à la formation d'adduits à l'ADN de plusieurs cancérigènes génotoxiques, parmi lesquels l'aflatoxine B1, le benzopyrène, le PhIP, responsables de certains cancers du sein, de la prostate, du côlon ou encore du système lymphatique.

Le cafestol et le kahwéol auraient une action positive sur l'initiation tumorale en induisant la glutathion S-transférase, enzyme capable de détoxifier les composés qui altèrent l'ADN.

En induisant la biosynthèse de l'hème oxygénase de type 1, le cafestol et le kahwéol jouent un rôle de capteur de radicaux libres.¹³

Dans une étude, on a pu montrer que ces deux diterpènes protégeaient l'ADN nucléaire, ainsi que les cellules des effets toxiques de l'eau oxygénée notamment grâce à leurs actions antioxydante et capteur de radicaux libres.¹⁵⁰

➤ LA CAFEINE

La caféine semble moins en cause que les diterpènes dans l'action anti tumorale.

On sait qu'il existe des cellules exerçant une action anti tumorale à l'intérieur du tissu cancéreux. Les lymphocytes T immunosuppresseurs jouent un rôle favorable pour le tissu cancéreux en le protégeant de l'action de ces cellules.

L'adénosine, en stimulant ses récepteurs A2a, activerait ces lymphocytes T immunosuppresseurs, et ainsi entretiendrait le développement de la tumeur.

Or, on sait que la caféine, de par son mode d'action, bloque les récepteurs A2a de l'adénosine, et, en ce sens, facilite le rejet de la tumeur, du moins favorise sa réduction et prévient des métastases.¹⁵¹

De même, la caféine est capable de réparer les altérations de l'ADN, à l'origine du développement de ces tumeurs.

La caféine fut d'ailleurs, durant quelques années, utilisée en complément des traitements anticancéreux car elle pouvait potentialiser certains médicaments. Bien qu'elle ne soit plus utilisée à cause de ses effets adverses, elle reste au cœur de certaines recherches.

➤ AUTRES

D'autres composés du café (et du thé) sont également à l'origine de ces effets protecteurs vis-à-vis du développement des tumeurs.

Il s'agit par exemple des catéchines présentes dans le café mais également le thé ou le chocolat.

En ce qui concerne le maté, ce sont des esters cinnamiques qui semblent jouer un rôle important.

D. EFFETS SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

Comme le décrit le *Medical Journal of Australia*, en 2001, une femme âgée de 25 ans est décédée suite à la prise d'une quantité importante de caféine. Ainsi, sur les conseils de son cardiologue, elle ne buvait qu'une tasse de café par jour en raison d'un prolapsus de la valvule mitrale (qui touche 2,4 % de la population). Ce jour-là, elle avait bu toute une bouteille de boisson énergisante à base de guarana et de ginseng. Or, le guarana contient une quantité importante de caféine. (le contenu estimé en caféine varie de 550 à 1045 mg soit 10 à 19 g/L de caféine). L'autopsie a révélé une intoxication isolée à la caféine. Fort heureusement, ce type de situation est très rare.

1. EFFETS SUR LA TENSION ARTERIELLE

La caféine, dans une étude de 2006, a été administrée par voie orale à la dose de 300 milligrammes à dix volontaires sains tandis que dix autres volontaires sains ont reçu un placebo.

On remarque qu'après administration de caféine, la pression sanguine systolique (maximale) a été augmentée de 6 millimètres de mercure et la pression diastolique

(minimale) de 3 millimètres de mercure. En revanche, on n'a pas vu de modification ni du rythme cardiaque ni du débit sanguin dans le bras. Il faut noter que l'augmentation de la pression artérielle est faible par rapport à la dose importante de caféine. Cet effet implique les récepteurs cholinergiques muscariniques.

Cependant, comme on l'a vu précédemment, cette hypertension artérielle reste transitoire ; la caféine n'est, en aucun cas, à l'origine de la maladie hypertensive.¹⁵²

2. FIBRILLATION AURICULAIRE

La fibrillation auriculaire (FA) est un trouble du rythme conduisant le cœur à battre de manière anarchique.

Cette fibrillation auriculaire est surtout à surveiller du fait de ses complications. En effet, elle peut entraîner la formation d'un caillot et ainsi multiplier le risque de développer un accident vasculaire cérébral par un facteur cinq.

Une étude a comparé l'alimentation d'un groupe de population italienne avec le régime méditerranéen qui se trouve être le régime protecteur envers de nombreuses maladies et notamment les maladies cardio-vasculaires.

Ainsi, ce régime consiste en une consommation importante de fruits, légumes et d'huile d'olive, et une faible consommation de viande et de produits laitiers. Ce régime est donc riche en antioxydants.

Les chercheurs ont comparé les données de 400 patients souffrant de fibrillation auriculaire et 400 patients sans problème cardiaque.

Les résultats sont les suivants : les patients sains avaient une alimentation qui se rapprochait le plus du régime méditerranéen, ou régime crétois. Les patients souffrant de FA consommaient généralement moins d'antioxydants que les autres tout en ayant un apport calorique à peu près identique. Leur principale source d'antioxydants était le café. Il est peu probable qu'ils soient aussi puissants que ceux contenus dans les fruits et légumes.

Cette étude a également et surtout pu montrer que les personnes les plus à risques de troubles du rythme cardiaque ne sont pas celles qui consomment souvent du café, mais celles qui, au contraire, n'en consomment habituellement que très peu, et qui, en peu de temps, développent une consommation accrue.¹⁵³

3. LA CAFEINE ET LES LIPIDES

Plusieurs études ont établi que la consommation de café bouilli tend à augmenter la cholestérolémie alors que la consommation de café filtre ne modifie pas le taux de cholestérol dans le sang. Il semble donc que l'augmentation de la cholestérolémie soit liée au fait que le café ne soit pas filtré.

Une étude a suivi 320 hommes d'Europe du Nord et de Serbie âgés de 65 à 85 ans. On observe, chez les hommes consommant deux tasses de café « à la turque » par jour, donc non filtré, une augmentation de 8% de leur cholestérolémie. Il faut noter

que cette étude n'est pas parfaite puisqu'elle ne prend pas en compte leurs habitudes alimentaires.... Cependant, il semble qu'on puisse établir un lien entre la consommation de café non filtré et l'augmentation de la cholestérolémie.

Par ailleurs, quand on compare le café normal au café décaféiné, on observe qu'avec le café contenant de la caféine, le LDL-cholestérol diminue un peu. Rappelons que le LDL-c correspond au « mauvais cholestérol », celui qui est lié aux protéines de faible densité (*Low Density Lipoproteins*) et qui est à l'origine de la formation de plaques d'athérome correspondant à un dépôt graisseux où prédomine le cholestérol. Ces plaques d'athérome, après des années conduisent aux accidents cardio-vasculaires connus de tous. On peut donc conclure que la caféine n'est pas à l'origine de l'augmentation de la cholestérolémie.

On note la présence d'alcools diterpéniques dans le café non filtré ; le cafestol, le kahwéol et l'isokahwéol seraient ainsi responsables de l'hypercholestérolémie.

Cette hypercholestérolémie se fait rapidement ressentir. En effet, après un mois de consommation journalière de café non filtré, on atteint le pic de l'hypercholestérolémie.

De même, un mois après l'arrêt d'une telle consommation, le taux de cholestérol revient à la normale.

Par ailleurs, le cafestol présent dans le café non filtré augmente les triglycérides. Ainsi, l'administration de 75 mg par jour de cafestol durant une période de 15 jours chez trois personnes saines a montré une augmentation de 30 % des triglycérides.

L'huile de café comprend également du cafestol en quantité importante. Si l'on administre deux grammes de cette huile, on observe une augmentation de 30% du cholestérol, notamment le LDL-c, qui provoque la formation de plaques d'athérome et le développement d'artériosclérose.¹³

E. EFFETS SUR LE SYSTEME OSSEUX

L'ostéoporose est une maladie fréquente, notamment chez la femme après la ménopause. Cette pathologie correspond à une diminution généralisée et progressive de la masse du tissu osseux. Les principaux risques pour les patients sont des tassements vertébraux et des fractures qui peuvent survenir après de légers traumatismes et parfois même sans que la personne s'en soit rendue compte.

Elle touche 200 millions de personnes dans le monde et on estime que près de 30 % des femmes en Europe et aux Etats-Unis sont touchées par l'ostéoporose. Il faut noter que l'hérédité compte pour beaucoup dans cette pathologie.

Il existe bien sûr des facteurs de risque tels que le vieillissement, le sexe féminin, une ménopause précoce, la nulliparité, la race caucasienne, les antécédents familiaux de fracture du col du fémur et d'autres facteurs de risque plus individuels tels que la sédentarité, la sous-alimentation, la maigreur, le manque d'exposition solaire (carence en vitamine D) et également le manque d'apport en calcium.

Les traitements spécifiques de cette pathologie associent généralement au calcium de la vitamine D ou cholécalciférol.¹³

Dans les années 1980, la caféine a été incriminée comme pouvant être à l'origine d'ostéoporose. Cette étude avait déjà pu montrer que la caféine augmentait les pertes urinaires et fécales de calcium. Or, on sait qu'une personne carencée en calcium aura plus de chance de souffrir d'ostéoporose qu'une personne qui ne l'est pas. Ainsi, selon cette étude, chaque tasse de café ingérée ferait perdre à l'organisme cinq milligrammes de calcium.¹⁵⁴

D'autres études ont donc suivi afin de confirmer ou non cette première analyse.

Dix ans plus tard, en 1992, la caféine augmentait en effet l'élimination urinaire de calcium mais pour une consommation de plus de quatre tasses de café.

Une autre étude a, durant douze années, inclus 1 800 femmes. Les résultats ont montré que la consommation de plus de deux tasses de café augmentait de façon significative le risque de fracture de la hanche chez des femmes âgées de moins de 65 ans. De même, cette étude a pu montrer un lien entre le café et une modification de la densité osseuse, du contenu minéral des os du bras et même de l'épaisseur de la partie corticale du métacarpe (ensemble des os qui forment la paume de la main).

Une étude américaine, portant sur 96 femmes âgées de 71 ans, a montré que le café pourrait être responsable d'une fuite de calcium et d'une diminution de la densité et donc provoquer un risque plus important de développer de l'ostéoporose. En effet, dans le groupe des femmes qui consommaient plus de 300 milligrammes de caféine (soit trois tasses environ), après trois années, la perte osseuse était plus importante que dans le groupe des femmes qui consommaient moins de 300 milligrammes.¹⁵⁵

La consommation de caféine, à dose élevée, entraîne une augmentation de la calciurie. Ainsi, chez les personnes consommant peu de calcium, il est fréquent d'observer un bilan calcique, dans le sang, négatif.

Il semblerait en revanche que, grâce à ses flavonoïdes, le thé aurait plutôt des effets bénéfiques vis-à-vis des fractures du col du fémur.

Il est difficile de tirer des conclusions fermes. Il semblerait que cette déperdition de calcium soit notamment préjudiciable pour les personnes déjà carencées.

Toujours est-il que selon les dernières études, l'ingestion de deux tasses de café ne modifie pas, de manière significative, le métabolisme calcique. En revanche, des consommations supérieures pourraient contribuer à un développement de l'ostéoporose.¹³

La relation entre la consommation de café et les fractures osseuses doit être confirmée.

Cependant, la consommation de lait associée à celle du café pourrait prévenir ses effets sur l'ostéoporose.¹¹

F. LA CAFÉINE ET LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

Le syndrome des jambes sans repos a été décrit au XVIII^{ème} siècle par le neurologue Thomas Willis. Les principaux symptômes sont des mouvements incessants des jambes dûs à un état de tension, auxquels s'ajoutent des myoclonies, ou secousses musculaires involontaires, et ce, notamment en fin de journée et dans la nuit. Ceci provoque évidemment une insomnie.

On peut constater une certaine analogie entre ce syndrome et les manifestations liées au « cafénisme », intoxication liée à une trop forte consommation de café ou de boisson contenant de la caféine.

C'est pourquoi Lutz, en 1978, dans une étude concernant 60 patients, rechercha un lien entre la consommation de caféine et ce syndrome. Il a ainsi pu mettre en évidence une relation entre l'apparition des troubles et le début de leur consommation de caféine.

On a constaté, également dans cette étude, que la suppression de ces boissons à base de caféine a amélioré, et parfois même corrigé totalement ce syndrome.

Le traitement faisant notamment appel à des stimulants dopaminergiques (récepteurs D2) utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson, mais à des doses plus faibles, il sera vivement conseillé de commencer par diminuer voire supprimer la consommation de caféine.¹³

G. FERTILITE-REPRODUCTION-NOUVEAU NE

1. FERTILITE

On peut remarquer que les études qui existent à ce sujet divergent.

On a étudié la corrélation entre la fertilité et la consommation de caféine chez les femmes.

La plupart des études montrent une diminution de la fécondabilité secondaire à la prise de caféine. Il faut noter que ceci n'est pas dû uniquement à la consommation élevée de café, mais également aux boissons gazeuses, compléments alimentaires... en contenant.

Cet effet délétère a essentiellement lieu pour des doses comprises entre 300 et 500 milligrammes par jour, soit l'équivalent d'au moins 4 tasses de café par jour. Il faut noter que l'effet est dose-dépendant. De plus, il semble qu'il y ait un effet surajouté du café aux effets néfastes du tabac sur la fertilité féminine.

En revanche, deux études concluent qu'il n'y a pas de relation.

Une ancienne étude estime en effet qu'il n'y a pas de relation entre la consommation de caféine même à plus de 500 milligrammes par jour, tant pour les hommes que les femmes, et une diminution significative de la fécondité.¹³

Il existerait une diminution de la fécondabilité secondaire au café mais à des doses importantes pouvant se surajouter aux effets néfastes du tabac.¹⁵⁶

Une étude datant de 2007 montre que la consommation de caféine, par les hommes ou les femmes, même à plus de 500 milligrammes par jour, n'est pas associée à une réduction significative de leur fécondité.¹⁵⁷

En revanche, il a été constaté, à l'examen microscopique du liquide séminal, que la mobilité des spermatozoïdes des sujets consommant de la caféine était plus grande que celle des sujets n'en consommant pas.

A partir de six tasses par jour, il a été prouvé que la fertilité de la femme diminuait. C'est, en effet, ce qu'une étude britannique démontre.

Ces femmes attendent beaucoup plus de temps que les autres avant de tomber enceintes. Chez la future maman, la caféine à dose élevée pourrait augmenter les risques de fausse-couche, même si aucune explication biologique du phénomène n'est proposée.¹⁵⁸

2. EFFETS DE LA PRISE DE CAFEINE PENDANT LA GROSSESSE SUR LE NOURRISSON

Pour éviter le risque d'apnée du nourrisson à la naissance, il est conseillé aux femmes de ne plus consommer du tout de caféine à la fin de leur grossesse. L'apnée est due au sevrage brutal des centres nerveux en caféine.¹¹

Cependant, il faut noter que la caféine et ses dérivés sont utilisés chez les nouveaux nés prématurés souffrant d'insuffisance respiratoire. Ces produits semblent, dans ce cas, améliorer les troubles cognitifs de ces nourrissons.¹⁵⁹

3. EFFETS DE LA CAFEINE DURANT LA GROSSESSE

Il faut remarquer que la caféine franchit facilement la barrière hémato-placentaire, et le fœtus est quasiment incapable de le métaboliser. En effet, la demi-vie de la caféine, autrement dit le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié peut être supérieure à onze heures pour une femme enceinte alors que chez un adulte « normal », elle oscille entre quatre et six heures.

• EFFETS DE LA CAFEINE CHEZ DES RONGEURS

Des effets tératogènes avec des malformations voire des monstruosité dues à la caféine ont été observées chez des rongeurs suite à l'administration de doses très élevées équivalent à 250 milligrammes de caféine par kilogramme. Ce sont des

doses jamais atteintes par des femmes enceintes, même des grandes buveuses de café. Le syndrome tératogène, ou une association d'anomalies qui serait caractéristique de la caféine dans l'espèce humaine n'a pas été décrite.

Selon une étude publiée en août 2013 dans la revue *Sciences Translational Medicine*, réalisée par Christine Métin et Christophe Bernard, Inserm-Université Aix-Marseille, la prise de caféine pendant la gestation peut nuire au développement cérébral du fœtus. Même si différentes études tentent de le prouver, ce n'est pas aussi sûr qu'en ce qui concerne l'alcool ou le tabac.

La caféine est ainsi une des substances psychoactives les plus consommées au monde, y compris chez la femme enceinte, autrement dit capable de modifier l'activité des neurones (cellules excitables du cerveau).

Cette étude publiée en 2013 livre des résultats sans appel. La prise régulière de caféine par des souris gestantes (l'équivalent de deux à trois tasses de café par jour chez la femme) affecte notablement le développement du cerveau de leur nouveau-né.

Ainsi, au cours du développement normal, les neurones naissent dans des régions cérébrales particulières puis ils migrent vers les zones cérébrales où ces cellules sont destinées à fonctionner. Lorsque de la caféine est ajoutée à l'eau de boisson des souris femelles, tout au long de la gestation, on observe un retard dans la migration d'une sous-population de neurones dans le cerveau des souriceaux. Ainsi, la caféine ralentit de moitié la vitesse de migration de ces neurones.

Ce blocage a deux effets délétères, l'un à court terme et l'autre à long terme. Les souriceaux de moins d'une semaine sont plus sensibles aux crises d'épilepsie. Et une fois adultes, ces animaux présentent des troubles de la mémoire spatiale.

Cette étude est la première à démontrer les effets néfastes de la caféine durant la gestation sur le cerveau en développement. Cela incite à poursuivre de telles études chez la femme enceinte.

● EFFETS DE LA CAFEINE SUR LE NOURRISSON

Une consommation élevée de caféine chez la femme enceinte pourrait être à l'origine de malformations, des retards de croissance et des avortements.

➤ POIDS DE NAISSANCE

Dans une étude de 2002, on a notamment étudié la teneur sanguine en paraxanthine, principal métabolite et meilleur index de consommation que la caféine elle-même. En effet, elle a une demi-vie plus longue que la caféine, elle sera donc plus représentative. Il faut également noter que, comme on l'a vu précédemment, la paraxanthine ne se trouve dans aucune plante, elle compose seulement le métabolite de certaines plantes. L'étude a donc constaté que chez les mères de 222 nouveau-nés hypotrophiques, la teneur moyenne en paraxanthine était significativement plus élevée avec un taux égal à 750 nanogrammes par litre alors que chez les mères ayant accouché d'enfants normotrophiques, la teneur moyenne en paraxanthine était de 650 nanogrammes par litre. Cette différence était statistiquement significative au seuil de 0,02, autrement dit la différence est

significative à 98%. Si ces mères additionnaient la caféine au tabac, alors on a montré que l'hypotrophie néonatale était aggravée.¹⁶⁰

En ce qui concerne les poids de naissance des nourrissons ainsi que la durée de gestation, une étude datant de 2007 a montré que les variations étaient peu significatives. Ainsi, pour une consommation d'au moins trois tasses de café par jour, le poids de naissance n'était que de 16 grammes en dessous pour les nourrissons dont les mamans consommaient du café caféiné plutôt que du décaféiné. En ce qui concerne la durée de gestation, elle n'était plus longue que de 1,3 jour pour les femmes ayant consommé du café décaféiné.¹⁶¹

Une étude scandinave publiée en 2013 a suivi près de 60 000 femmes enceintes. Ainsi, on a pu observer que la consommation de 125 mg de caféine par jour induisait un poids de naissance plus faible mais l'effet était très relatif.

On peut exclure la relation entre la consommation de caféine et le petit poids de naissance des nourrissons. En effet, des études ont prouvé que le petit poids de naissance était lié à la consommation d'alcool, de tabac ou à une malnutrition mais non à une consommation de caféine.¹¹

➤ AVORTEMENTS SPONTANES

Rappelons que c'est le cytochrome 1A2 qui transforme la caféine en paraxanthine. La sensibilité individuelle vient donc de la différence d'activité de ce cytochrome. D'après une étude de 2001, le risque d'avortement spontané concernant des fœtus ayant un caryotype normal, donc sans anomalie génétique, est plus important chez les femmes dont l'activité du cytochrome 1A2 est plus élevée, autrement dit, chez les femmes buvant plus de café, puisque ce sont elles qui métabolisent le mieux la caféine par rapport à des femmes n'en buvant pas, ou très peu.¹⁶²

D'ailleurs, une forme de ce cytochrome dénommée 1A2*1F, quand il est homozygote, autrement dit, le même gène sur chacun des chromosomes homologues, conférerait un caractère inductible. En d'autres termes, avec cette forme de cytochrome, la caféine serait transformée en paraxanthine sur un mode redoublé.

Selon une étude de 2005, en cas de forte consommation de caféine, supérieure à 300 milligrammes par jour, associée à une haute activité de ce cytochrome 1A2, on observe une augmentation du risque d'avortements spontanés récidivants, ce risque étant multiplié par un facteur 5 (odd ratio 5,2). Cela pourrait s'expliquer par l'accumulation de paraxanthine, comme on l'a vu précédemment.¹⁶³

Selon une importante étude datant de 1999, il y aurait bien un lien entre la consommation de caféine et le risque d'avortement spontané. Lors de cette étude, les chercheurs ont constaté que sur les 3 000 femmes incluses dans l'étude, 600 avaient présenté un avortement spontané. 82 % de l'ensemble de ces femmes buvaient du café puisqu'ils ont retrouvé de la paraxanthine dans le plasma. Dans le groupe des femmes ayant présenté un avortement spontané, elles étaient 11 % à avoir des teneurs élevées en paraxanthine, et donc à avoir une consommation importante de café et d'autres boissons contenant de la caféine, alors que dans le groupe des femmes qui ont mené leur grossesse à terme, on a noté 5 % d'entre elles qui avaient une teneur élevée en paraxanthine. En aucun cas, on ne pourrait conclure que la teneur en paraxanthine et le risque d'avortement spontané sont

étroitement liés. Cependant, il semblerait qu'il existe un lien. Ces études ont également pris en compte la consommation de caféine et l'activité du cytochrome 1A2.¹⁶⁴

➤ PROBLEMES CARDIAQUES ET RESPIRATOIRES

On observe que les risques cardiaques et respiratoires du fœtus sont augmentés par la consommation de caféine, et ceci pouvant s'observer même chez des femmes consommant une quantité modérée de caféine. En revanche, il n'existe pas de malformations cardio-vasculaires en lien avec une consommation accrue de caféine.

4. CAFEINE ET ALLAITEMENT

La caféine passe dans le lait maternel et la concentration maximale s'observe 1 à 2 heures après la prise. Cependant, la concentration de la caféine dans le lait maternel est cent fois inférieure à celle du plasma maternel. Ainsi, la dose ingérée par le nourrisson, par exemple, pour deux tasses de café consommées par la mère, sera très faible. Cependant, le nourrisson est à peu près incapable de métaboliser la caféine. En effet, la demi-vie de la caféine peut atteindre cent heures chez le nourrisson. Des doses répétées et importantes de caféine pourraient provoquer l'apparition d'agitation et d'irritabilité chez l'enfant allaité.

V. RECOMMANDATIONS EN TERMES DE CONSOMMATION ET CONSEILS A L'OFFICINE

La Haute Autorité de Santé recommande une consommation de café, thé et boissons riches en caféine modérée.

Les doses conseillées de caféine dépendent de l'âge et de l'état de santé de la personne. En général, les recommandations de consommation maximale sont de 300 mg par jour chez la femme, un peu plus chez l'homme, soit environ 3 tasses de café par jour. Au-delà, la dépendance peut survenir. Selon la Directive 2002/67/CE de la Commission Européenne, la présence de caféine doit être clairement indiquée sur l'étiquetage des boissons, dès lors qu'elle atteint une proportion supérieure à 150 mg par litre. Cette règle s'applique à certaines boissons gazeuses et aux boissons énergétiques contenant de la caféine, mais pas au thé ni au café, ni à leurs produits connexes, car les consommateurs sont censés savoir qu'il s'agit de sources importantes de caféine.³⁸

Chez un adulte en bonne santé, la consommation de café n'entraîne pas d'effet délétère sur la santé à condition d'en faire une consommation raisonnable, soit 3 à 4 tasses maximum par jour, de préférence en début de journée.¹⁶⁵

A. FEMMES EN AGE DE PROCREER

La plupart des chercheurs conseillent aux futures mamans de ne pas prendre plus de 250 mg de caféine par jour, soit l'équivalent de deux tasses et demi.¹⁵⁸

B. FEMMES ENCEINTES ET ALLAITANTES

La caféine, prise à forte dose pourrait augmenter les risques de fausses couches chez la femme enceinte et la naissance de bébés de faible poids. C'est pourquoi il est recommandé de ne pas consommer plus de 250 mg de caféine par jour, soit l'équivalent de deux tasses et demi. Ainsi, la caféine passe dans le sang du fœtus et dans le lait pour les femmes qui allaitent. De plus, elle augmente l'élimination du calcium et du magnésium dans les urines.

La dose maximale de caféine, susceptible de ne pas avoir de retentissement chez l'enfant, est de 100 à 200 mg par jour environ (soit une à deux tasses de café).¹⁵⁸

En 2003, les experts de la Direction des aliments de Santé Canada ont conclu que la consommation de 400 mg à 450 mg de caféine par jour ne présente pas de danger notable pour la santé humaine. Les femmes enceintes et celles qui allaitent devraient

cependant limiter leur consommation à un maximum de 300 mg de caféine par jour (environ 2 à 3 tasses de café).

Par principe de précaution, il semble plus prudent de ne pas consommer de caféine durant toute la période de l'allaitement.

De même, il faut conseiller aux femmes enceintes et allaitantes de privilégier le café décaféiné afin d'éviter les retards de croissance, les risques de prématurité et des effets chez le nourrisson.

C. ENFANTS

En revanche, il faut prêter une attention particulière en ce qui concerne les enfants. On préconise de ne pas dépasser 2,5 milligrammes de caféine par kilogramme de poids corporel. Ainsi, pour un enfant pesant 20 kilogrammes, il ne faut pas dépasser 50 milligrammes soit l'équivalent d'une petite tasse d'un café expresso.¹¹⁸

Pour les enfants, les experts ont fixé une limite de 45 milligrammes de caféine par jour pour les enfants de 4 à 6 ans, de 62,5 mg par jour pour les enfants de 7 à 9 ans et de 85 mg par jour pour les enfants de 10 à 12 ans.⁴⁴

Ces enfants, dont le cerveau est plus sensible à la caféine, sont la priorité des agences de santé. Le but est vraiment de faire diminuer la consommation des boissons dites énergisantes. Au-delà des recommandations, on observe de l'agitation, de l'irritabilité, de la nervosité ou de l'anxiété.

D. FEMMES EN PERIODE DE MENOPAUSE

On considère qu'une femme est ménopausée si elle n'a pas eu de cycles menstruels depuis plus de douze mois.

Les symptômes sont essentiellement des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes, une sécheresse ou des démangeaisons vaginales, des troubles du sommeil, des infections urinaires ou sautes d'humeurs et enfin des troubles de la mémoire et de la concentration.

Les traitements les plus souvent prescrits dans cette indication sont les traitements hormonaux substitutifs (THS). Ils permettent de remplacer les hormones, œstrogènes et/ou progestérone, qui ne sont plus produites naturellement. Cependant, ces traitements ne sont pas dépourvus d'effets indésirables. De ce fait, ils sont contre-indiqués en cas d'antécédents de cancer du sein.

Il est donc important de rappeler les mesures hygiéno-diététiques.

Ainsi, en ce qui concerne les bouffées de chaleur, il est conseillé de réduire la consommation d'alcool et de caféine qui vont aggraver les troubles de la

ménopause. De même, il est conseillé de porter plusieurs couches de vêtements légers qu'on pourra facilement retirer.

E. INTERACTION AVEC LES MEDICAMENTS

1. INTERACTION CAFEINE - ATB

L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) déconseille de consommer de la caféine durant la prise de certains antibiotiques parmi lesquels l'Enoxacine, la Ciprofloxacine, la Norfloxacine. Ces antibiotiques, traitant notamment des infections urinaires, gênent l'élimination de la caféine et peuvent conduire à un surdosage en caféine.

De même, la prise concomitante de caféine et de théophylline avec un antiasthmatique aux mêmes effets que la caféine, peut entraîner une addition d'effets indésirables du fait de la structure chimique semblable et l'appartenance à la même classe pharmacologique. Ainsi, en cas d'asthme traité par la théophylline, il est conseillé de réduire sa prise de caféine.

2. INTERACTION CAFEINE - CLOZAPINE (LEPONEX®)

La clozapine est un des antipsychotiques les plus efficaces. Cependant, ce médicament à marge thérapeutique étroite présente des effets indésirables, notamment au niveau de la numération de la formule sanguine. Cette molécule est fortement métabolisée par le cytochrome 1A2, ce même cytochrome à l'origine de la transformation de la caféine en paraxanthine. En ce sens, en cas d'absorption des deux molécules, il ne sera pas possible de métaboliser la caféine et la clozapine par le même cytochrome. Elles seront moins vite métabolisées. Du fait de la potentialisation des deux molécules, elles vont toutes les deux s'accumuler et atteindre des concentrations élevées au point de pouvoir atteindre des concentrations toxiques.

3. INTERACTION CAFEINE – CLOPIDOGREL (PLAVIX®)

Le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire indiqué chez les patients souffrant d'une coronaropathie (altération des artères coronaires qui irriguent le muscle cardiaque), et notamment chez les personnes ayant une endoprothèse ou un stent, dispositif destiné à augmenter le calibre des artères rétrécies à cause de dépôts gras.

Les métabolites du clopidogrel agissent notamment en bloquant les récepteurs plaquettaires de l'adénosine di-phosphate (ADP) et les récepteurs P2Y12, tout ceci tend à augmenter la teneur endoplaquettaire d'un second messager qui est l'AMPc.

La caféine tout comme les méthylxanthines bloquent les récepteurs A2a, ce qui aboutit à la même action que le médicament, une augmentation de l'AMPc. On peut donc observer une synergie d'action et des effets indésirables à la suite de la prise associée de caféine.

Cependant, il faut inviter les patients sous clopidogrel à ne pas modifier leur consommation de caféine sauf dans le cas où ils observeraient des effets indésirables, notamment des hémorragies, où, dans ce cas, une diminution de caféine pourrait être favorable à la tolérance du médicament.¹³

F. CONSEILS A L'OFFICINE

• INSOMNIE

De nombreuses personnes souffrent d'insomnie. La consommation d'hypnotiques a explosé ces dernières années. En recherchant les causes de ces insomnies, on retrouve régulièrement une consommation excessive de caféine et notamment une consommation régulière sur la journée et qui est souvent trop présente en fin de journée.

Il faut dormir selon les besoins, mais pas plus. De même, il faut éviter les siestes trop longues, supérieures à une heure et tardives, après 16 heures.

Il faut adapter un rythme de sommeil. Ainsi, il est important de se coucher et de se lever tous les jours à peu près à la même heure. En ce qui concerne les personnes âgées, dans le cadre d'insomnie, il faut leur conseiller de se coucher plus tard.

Il est important de limiter le bruit, la lumière mais également les températures trop élevées dans la chambre. Ainsi, il est conseillé d'opter pour une température comprise entre dix-huit et vingt degrés.

Il faut procéder à une modification du régime alimentaire dans certains cas. En effet, il est conseillé d'éviter les repas trop copieux le soir. De même, il est conseillé d'éviter la consommation de caféine, d'alcool ou de tabac.

En complément, il est important de pratiquer une activité physique dans la journée, mais l'éviter après 17 heures.

• ANXIETE

Au jour d'aujourd'hui où les anxiolytiques et les antidépresseurs sont parmi les médicaments les plus délivrés en officine, il faut en rechercher les causes. Parmi celles-ci, on peut également évoquer la consommation excessive de caféine.

En cas d'anxiété, il est donc important de rechercher une consommation excessive de caféine de par le café mais également les boissons énergisantes, ou également des boissons au cola en grande quantité.

• PATHOLOGIES CARDIAQUES

D'après l'analyse des études concernant le système cardio-vasculaire, on peut conclure que, chez des personnes souffrant d'un trouble cardiaque léger, une consommation modérée de caféine ne posera pas de problème. Il faut cependant éviter les consommations importantes de boissons à base de caféine.

En revanche, pour les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque, il est préférable de demander au médecin si une consommation, même modérée, de caféine ne nuit pas au muscle cardiaque. Ainsi en cas d'insuffisance cardiaque, le muscle étant déjà ralenti, une faible consommation peut ne pas être conseillée étant donnée l'action chronotrope négative via le système nerveux parasympathique.

En ce qui concerne les sujets souffrant de troubles du rythme, seul le médecin pourra également, après divers essais effectués avec précaution, autoriser ou non la consommation de caféine. Ceci est lié aux grandes différences de sensibilité individuelle.

• EPILEPSIE

Il est conseillé pour les personnes épileptiques, qui n'ont jamais consommé de café, de ne pas commencer ou alors d'en consommer l'équivalent de deux tasses tout au plus par jour. Comme on l'a vu précédemment, la prise en aigu de caféine, chez une personne épileptique n'ayant pas l'habitude d'en consommer, peut déclencher des convulsions.

En revanche, pour des personnes qui ont déjà l'habitude d'en consommer tous les jours ou régulièrement, il n'y a pas lieu de changer leur consommation tout en faisant attention de ne pas consommer de quantités trop importantes.¹³

• POLYARTHRITE RHUMATOIDE

C'est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques avec près de 300 000 personnes concernées en France. Elle se caractérise par une raideur articulaire intense, des douleurs, notamment au réveil, et des déformations articulaires peuvent apparaître. Cette maladie auto-immune affecte principalement les petites articulations des mains et des pieds, les poignets, les coudes, les chevilles...

Bien que quelques études se soient penchées sur la relation entre la prise de caféine et l'incidence de cette pathologie, aucune étude n'a pu conclure à des résultats clairs. En effet, les études se contredisent quant à l'effet protecteur ou non, et s'il s'agit de la caféine ou d'autres constituants.

Il ne faut donc pas modifier sa consommation de café pour prévenir cette pathologie, mais, pour les personnes ayant un risque plus élevé, il est conseillé de limiter leur consommation de tabac ou d'alcool, d'éviter certains médicaments notamment les traitements hormono-substitutifs tout en sachant qu'il existe une grande part génétique qu'on ne peut modifier.¹³

• COUPLES DESIRANT UN ENFANT

Les règles hygiéno-diététiques sont des informations à fournir aux couples consultant pour infertilité.

Il y a bien sûr l'âge de la femme et celui de l'homme qui interfèrent sur les délais de fécondation et sur les chances de grossesse spontanée.

Il existe également des mesures hygiéno-diététiques qui peuvent intervenir dans ces cas. Ainsi, les éléments qui peuvent interférer sont le cannabis, l'alcool, le tabac, la caféine, la supplémentation vitaminique, la malnutrition ou le surpoids, l'activité physique (pratiquée en excès, elle diminue la fécondité), l'exposition à la chaleur ou aux toxiques.

Cependant, il faut noter que l'intérêt de donner des conseils hygiéno-diététiques a fait l'objet d'une méta-analyse de la Cochrane qui a conclu à l'absence de niveau de preuve.

• OSTÉOPOROSE

Pour les personnes souffrant d'ostéoporose ou ayant des facteurs de risque vis-à-vis de cette maladie, il est conseillé de limiter leur consommation de caféine, notamment en diminuant leur consommation de café à deux tasses tout au plus par jour. De même, il sera conseillé d'augmenter sa consommation de calcium afin de pallier la carence, accentuée par la prise de café, et ceci en augmentant la consommation de produits laitiers, en buvant une eau riche en calcium (Hépar, Courmayeur, Contrex...). Il est également bénéfique de pratiquer une activité physique de manière régulière adaptée à la condition physique de la personne (marche, natation...).

• MALADIES DE L'ŒIL

➤ GLAUCOME

Dans le cas du glaucome, il semble que la caféine soit responsable d'une augmentation de la pression intra oculaire, mais seulement chez les personnes ayant des antécédents familiaux. Il convient donc, pour ces personnes ayant un « facteur de risque », de préconiser une limitation de la consommation de caféine.

➤ DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

En ce qui concerne la DMLA, ou Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge, les chercheurs ont montré que la consommation de café n'avait pas d'influence défavorable sur l'évolution de la maculopathie. Il semblerait même que la consommation de thé vert soit bénéfique, puisque l'administration de thé vert à la souris permet d'observer une réduction de la néo angiogenèse au niveau de l'œil, autrement dit une diminution de la formation de nouveaux vaisseaux induite par le VEGF. Cependant, il existe encore trop peu d'études pour donner des recommandations en termes de consommation de café...¹⁶⁶

• CHANGEMENT FIBROKYSTIQUE DU SEIN

Les changements fibrokystiques du sein, ou mastoses sclérokystiques, ou fibrose kystique du sein sont des affections bénignes courantes qui se manifestent chez 50 à 80 % des femmes. Ils peuvent être liés aux hormones qui gèrent le cycle menstruel. Ce sont des masses ou des régions bosselées, dans un ou les deux

seins, qui peuvent entraîner une sensation de lourdeur, une sensibilité, voire une douleur.

A moins qu'il y ait des antécédents de cancers du sein chez une parenté de premier degré, ces changements fibrokystiques ne sont pas un facteur de risque de développer un cancer du sein.

Outre les traitements antalgiques pour limiter la douleur, des diurétiques éventuellement, des contraceptifs oraux ou encore la chirurgie, il est conseillé de modifier son alimentation en diminuant notamment la consommation de sel et de caféine. Cependant, les études scientifiques n'ont pas clairement montré que ces changements étaient efficaces.¹⁶⁷

**CHAPITRE 2 :
ENQUETE PERSONNELLE
SUR LA CONSOMMATION DE
BOISSONS CAFEINEES**

Un questionnaire, mis à disposition par le biais d'internet, a été réalisé entre le 15 août 2013 et le 20 décembre 2013. (Annexe B)

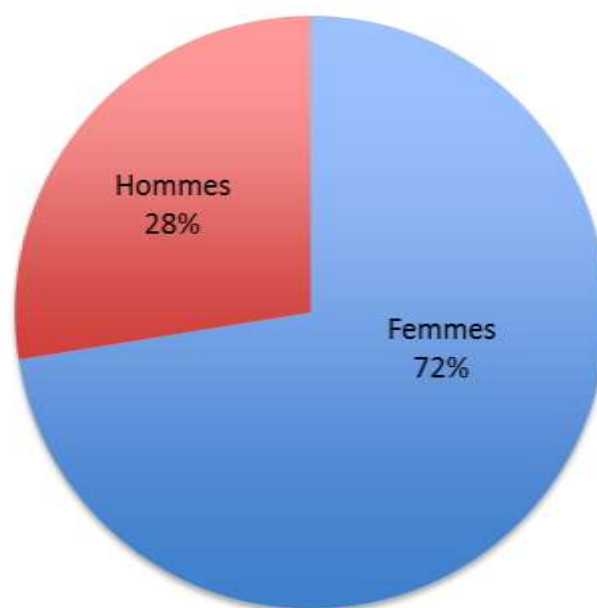
Une limite de ce questionnaire est le fait que les questions qui nous intéressent n'exigeaient pas toutes des réponses. Le répondant pouvait valider ses réponses sans avoir renseigné toutes les questions.

Nous avons donc supprimé les questionnaires des individus n'ayant pas répondu à la question qui nous intéresse le plus (« A quelle fréquence consommez-vous du café (hors café décaféiné » ?), ainsi que ceux des individus ayant répondu à trop peu de questions pour que leur questionnaire soit exploitable. Finalement, 19 questionnaires ont été supprimés.

Notre analyse se basera sur les 238 questionnaires restants.

I. ANALYSE DESCRIPTIVE

A. REPARTITION HOMMES/FEMMES

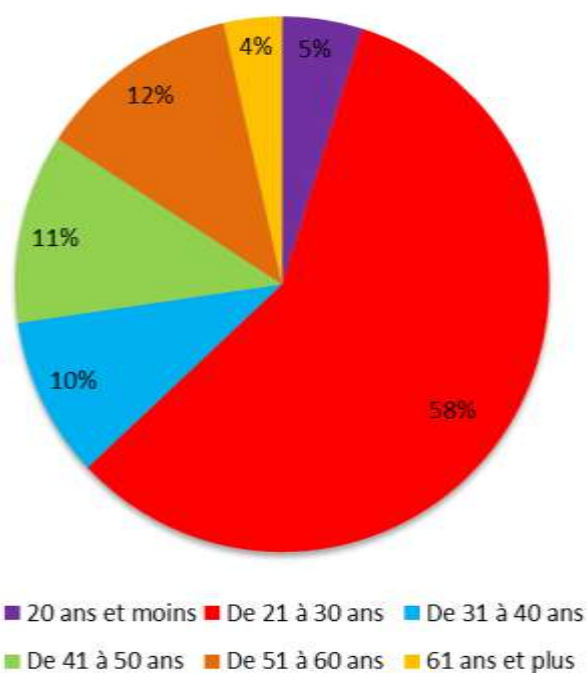


La population d'individus est composée pour 72% de femmes et pour 28% d'hommes.

B. TRANCHES D'ÂGE DE L'ÉCHANTILLON

Les personnes ayant répondu au questionnaire ont de 14 à 84 ans, avec un âge moyen de 33 ans.

Tranches d'âge de l'échantillon



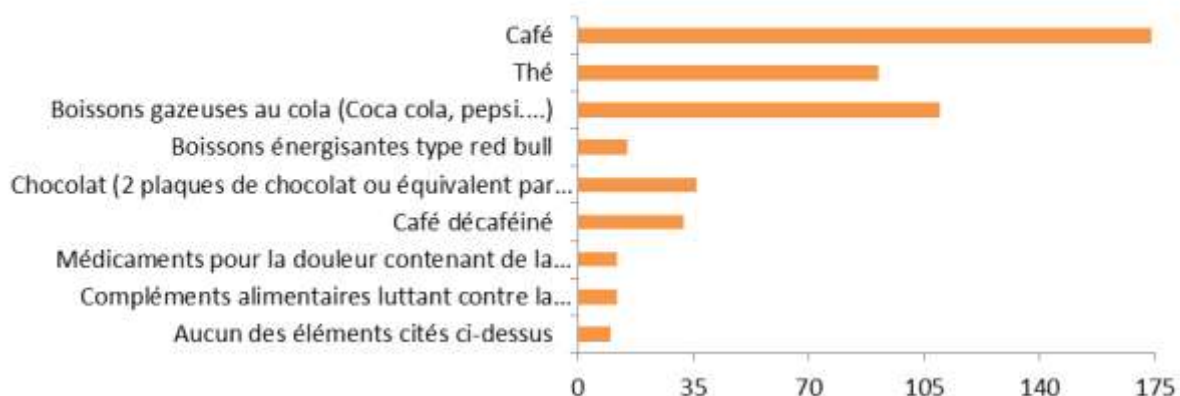
II. ANALYSE DES CONSOMMATIONS DE CAFEINE

A. REPARTITION DE LA CONSOMMATION

1. CONSOMMATION GENERALE

Le graphique suivant détaille la répartition de la consommation générale de caféine en prenant en compte la consommation de café, de thé, de boissons au cola, de boissons énergisantes, de chocolat, de café décaféiné, de médicaments à base de caféine, de compléments alimentaires contenant de la caféine.

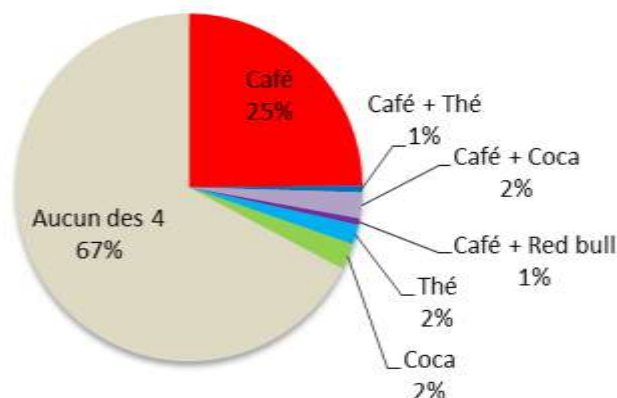
Répartition de la consommation de caféine



165 personnes ont répondu à chacune des questions mentionnant la consommation de café, de thé, de boissons au cola, de boissons énergisantes (« A quelle fréquence consommez-vous du café (hormis le café décaféiné) ? », « A quelle fréquence consommez-vous du thé ? », « A quelle fréquence consommez-vous des boissons au cola ? » et « A quelle fréquence consommez-vous des boissons énergisantes type Red Bull ? »)

La répartition s'effectue de la manière suivante :

Répartition des consommations



Il faut noter que le terme « café » signifie plus de trois tasses de café par jour. De même, le terme « thé » signifie plus de cinq tasses de thé par jour, le terme « Coca » signifie plus de cinq boissons au cola par jour, et le terme « Red bull » signifie plus de deux Red bull par jour. En d'autres termes, on peut dire que ce sont les personnes ayant répondu à la question de manière positive. Ainsi, le terme « aucun des 4 » signifie moins de 3 tasses de café, moins de 5 tasses de thé, moins de 5 canettes de cocas et moins de 2 Red bull.

Ces données ont été prises en compte afin d'analyser les consommations en fonction des recommandations actuelles qui sont de 300 milligrammes de caféine par jour. En d'autres termes, par exemple, trois tasses de café équivalent à 300 milligrammes de caféine.

On remarque donc que, sur les 165 personnes ayant répondu aux 4 questions, 111 personnes (soit 67%) déclarent consommer à la fois :

- moins de trois tasses de café (hormis le café décaféiné) ou équivalent par jour,
- moins de cinq tasses de thé ou équivalent par jour,
- moins de cinq canettes de boissons au cola ou équivalent par jour,
- moins de deux boissons énergisantes (type Red bull) par jour.

Dans la suite de l'analyse, on notera « consommation inférieure à 300 milligrammes par jour » pour décrire ce groupe d'individus.

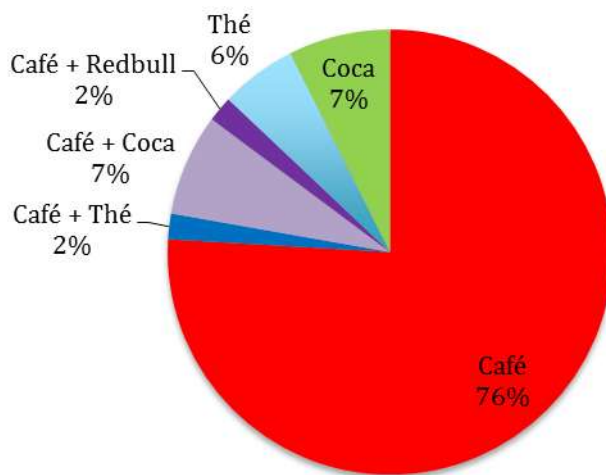
Au contraire, 54 personnes (soit 33%) déclarent consommer :

- plus de trois tasses de café (hormis le café décaféiné) ou équivalent par jour,
- et/ou plus de cinq tasses de thé ou équivalent par jour,
- et/ou plus de cinq canettes de boissons gazeuses au cola ou équivalent par jour,
- et/ou plus de deux boissons énergisantes (type Red bull) par jour

En revanche, on peut noter qu'aucune personne ne consomme tous les types de boisson à la fois avec une fréquence supérieure aux recommandations actuelles.

Si l'on considère maintenant les réponses des personnes ayant répondu à au moins une des quatre questions de manière positive (« plus de »), on obtient le graphique suivant :

Répartition des consommations



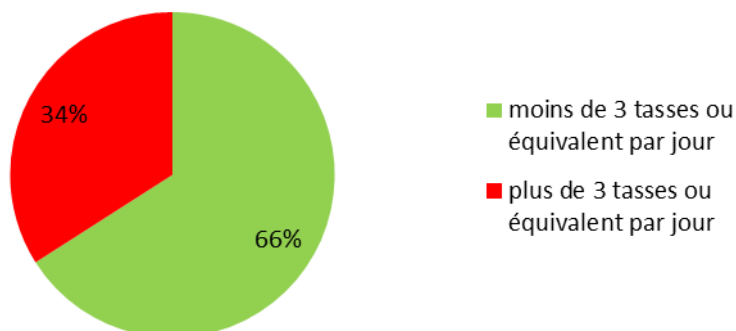
La majorité des consommations de caféine s'effectue, bien évidemment, via le café.

Cela correspond aux données sur le plan mondial et européen.

1. CONSOMMATION DE CAFE

Sur les 238 personnes ayant répondu à la question « A quelle fréquence consommez-vous du café ? », 34% (soit 81 personnes) boivent plus de trois tasses ou équivalent par jour.

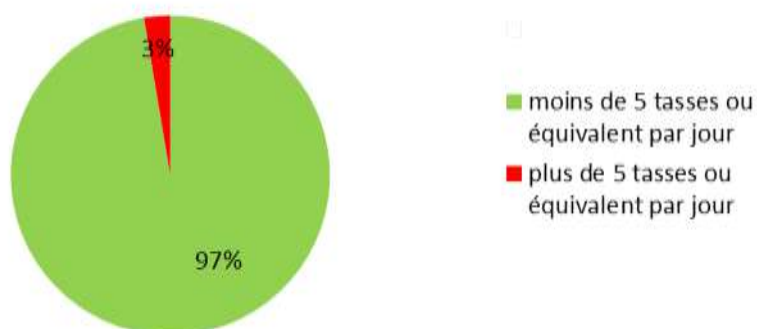
Consommation de café



2. CONSOMMATION DE THE

Sur les 186 personnes ayant répondu à la question « A quelle fréquence consommez-vous du thé ? », 3% (soit 5 personnes) boivent plus de cinq tasses ou équivalent par jour.

Consommation de thé



3. CONSOMMATION DE BOISSONS AU COLA

Sur les 196 personnes ayant répondu à la question « A quelle fréquence consommez-vous des boissons au cola ? », 6% (soit 12 personnes) déclarent boire plus de cinq canettes de boissons au cola par jour.

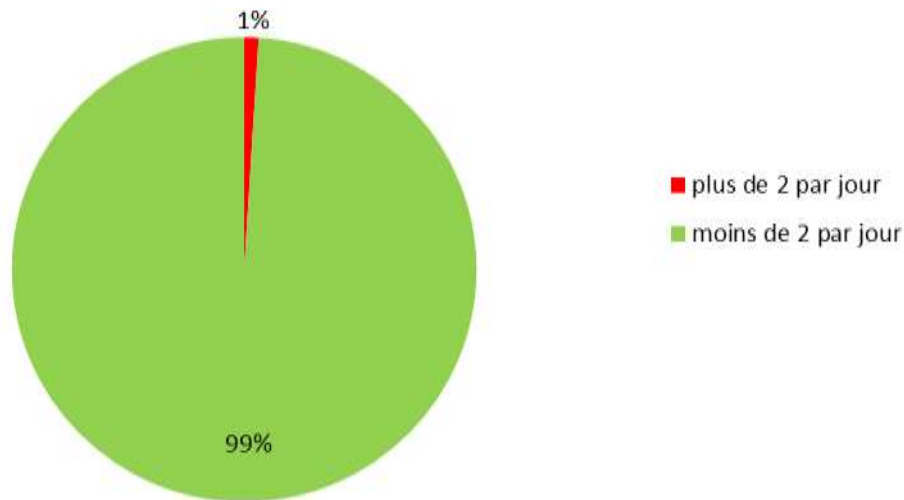
Consommation de boisson au cola



4. CONSOMMATION DE BOISSONS ENERGISANTES TYPE RED BULL

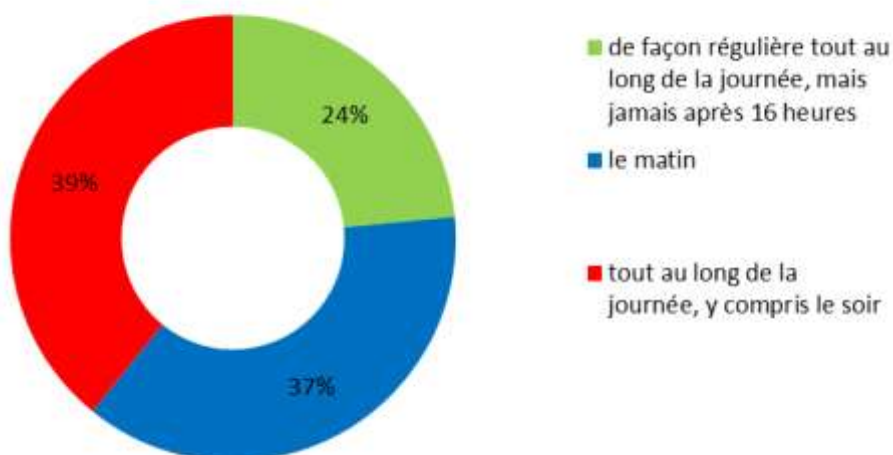
Sur les 160 personnes ayant répondu à la question « A quelle fréquence consommez-vous des boissons énergisantes (type Red bull) ? », 1% déclare en boire plus de 2 par jour.

Consommation de boissons énergisantes (type Red bull)



B. MODE DE CONSOMMATION ETUDIE

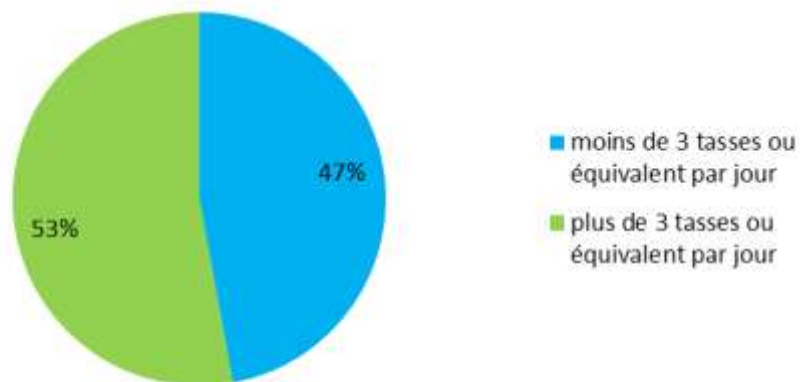
Mode de consommation



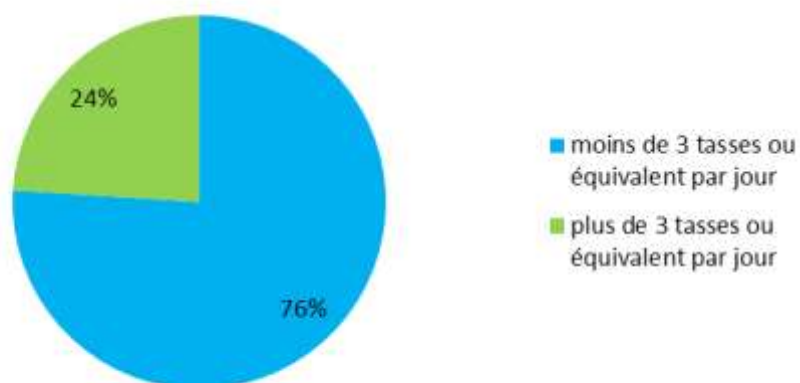
Sur les 230 personnes ayant répondu à cette question, 37% de la population étudiée dit ne consommer de la caféine que le matin. Près de 39% des personnes avouent consommer de la caféine même le soir.

C. LIEN ENTRE LA CONSOMMATION DE CAFEINE ET LA CONSOMMATION DE CIGARETTE

fumeurs



non fumeurs



Ces graphiques nous montrent que les « grands » consommateurs de caféine sont, pour la majorité d'entre eux, des fumeurs.

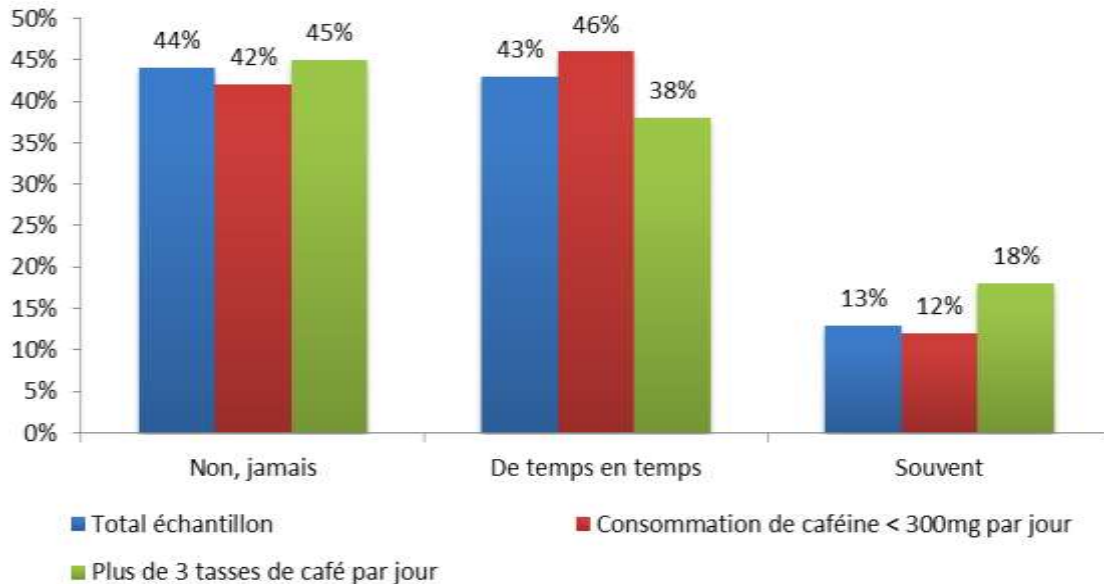
III. LES EFFETS DE LA CAFEINE

A. EFFETS DE LA CAFEINE SUR LE SOMMEIL ET L'ANXIETE

1. EFFETS SUR LE SOMMEIL

Dans le graphique suivant, on compare ceux qui consomment plus de trois tasses de café par jour à ceux qui consomment moins de 300 milligrammes de caféine afin d'observer l'effet de la caféine sur le sommeil.

Troubles du sommeil et consommation de caféine



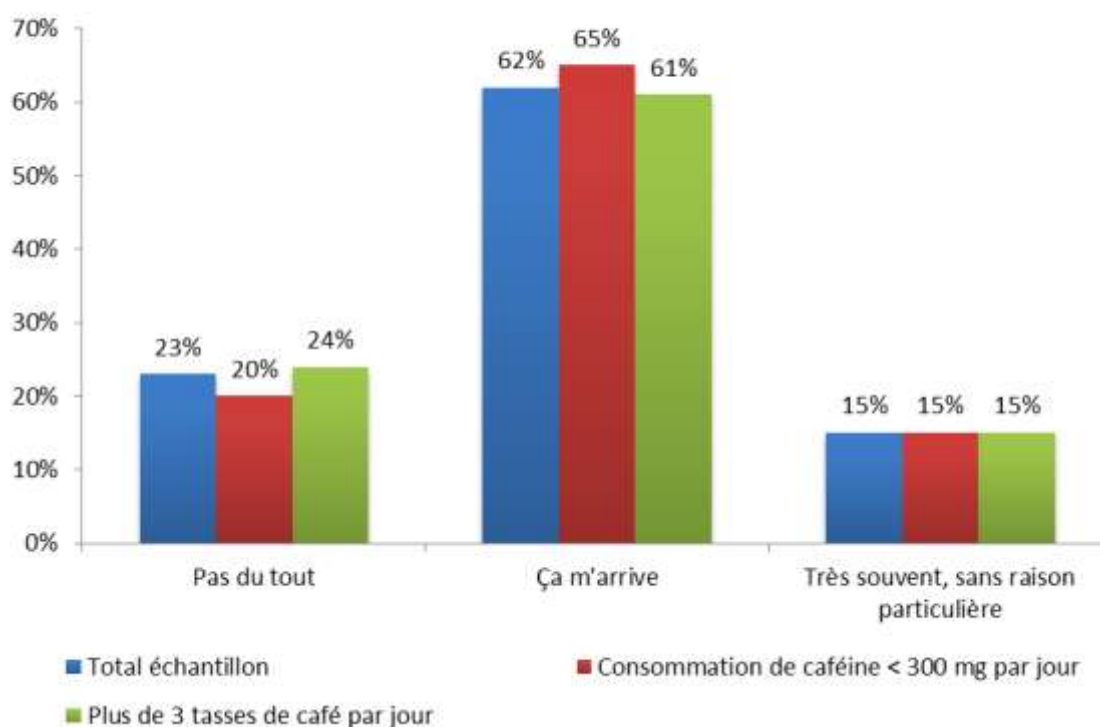
D'après ce graphique, on observe que les consommateurs de café semblent avoir des troubles du sommeil « souvent » de manière plus fréquente que ceux qui en consomment peu, mais également de manière plus fréquente que l'échantillon total.

Cependant, il faut noter qu'il doit exister beaucoup d'autres facteurs dans les troubles du sommeil puisque les consommateurs de café ont 5% plus de troubles du sommeil que les individus consommant moins de 300 milligrammes par jour.

En ce qui concerne le sommeil, il semblerait donc que les personnes consommant plus de trois cafés par jour aient légèrement plus de troubles du sommeil que ceux consommant moins de 300 milligrammes par jour.

2. EFFETS SUR L'ANXIETE

Anxiété et consommation de caféine



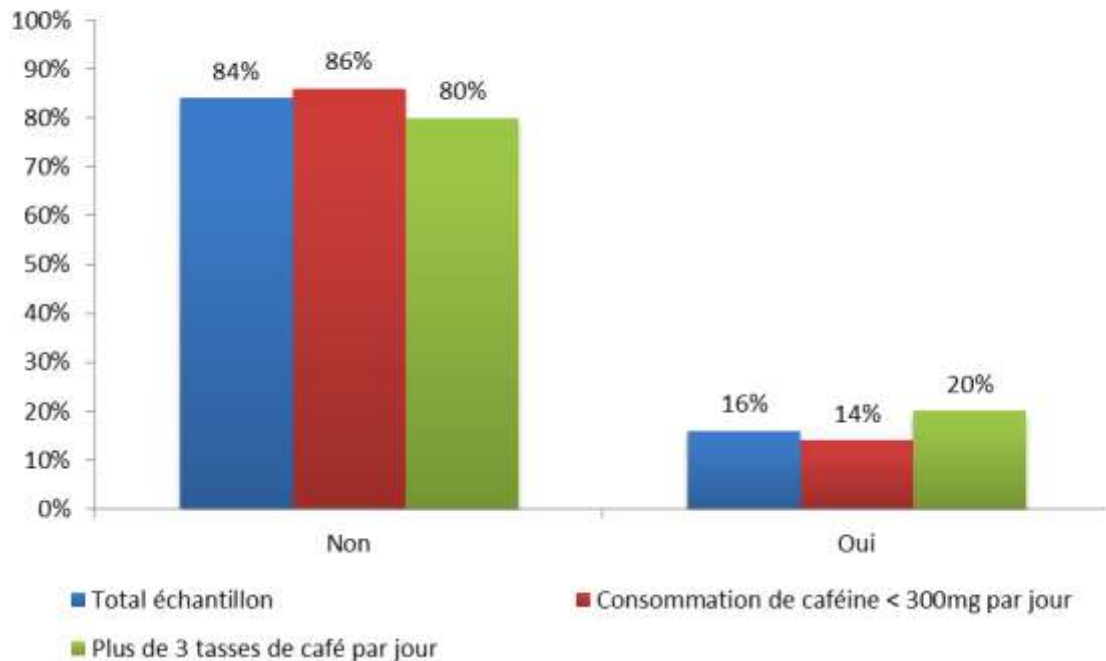
Ce graphique étudie le lien entre la consommation de café et les troubles de l'anxiété.

On peut conclure qu'il n'existe, à priori, aucun lien entre la consommation de caféine et les troubles de l'anxiété.

B. EFFETS DE LA CAFEINE SUR L'ESTOMAC

Le graphique suivant étudie la relation entre la consommation de caféine et les troubles gastriques pouvant aller des brûlures gastriques à l'ulcère en passant par le reflux gastro-œsophagien.

Troubles gastriques et consommation de caféine



« Oui » et « non » répondent à la question « Présentez-vous des troubles gastriques type brûlures, ulcère.. ? ».

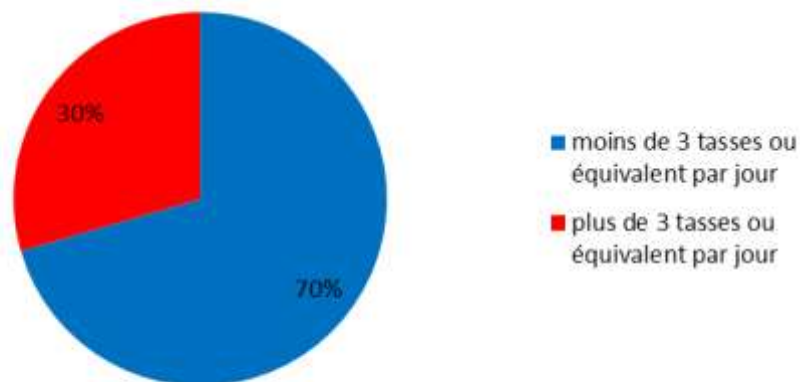
Ainsi, d'après ce graphique, le nombre d'individus souffrant de troubles gastriques est plus important chez les individus consommant plus de trois tasses de café par jour.

Il semble donc qu'au-delà des recommandations actuelles de caféine (300 milligrammes par jour), le risque de développer des troubles gastriques augmente.

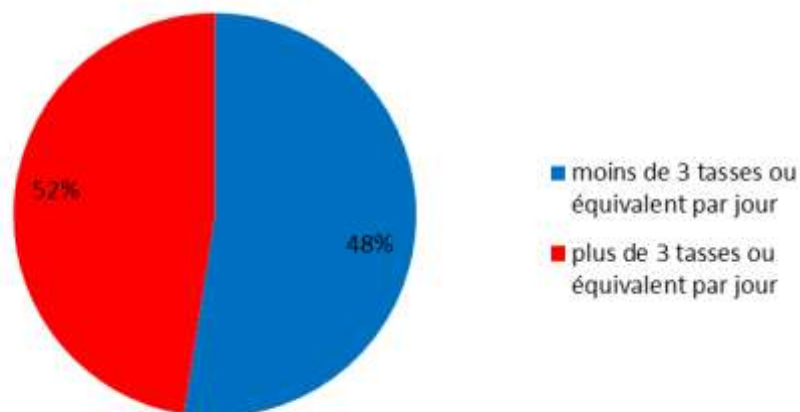
C. CAFEINE ET DEPENDANCE

A la question : « Vous sentez-vous fatigué si vous n'avez pas pris votre "dose" habituelle de café ou d'autres boissons citées auparavant? », les individus ont pu répondre par « oui » et par « non ».

"non"



"oui"



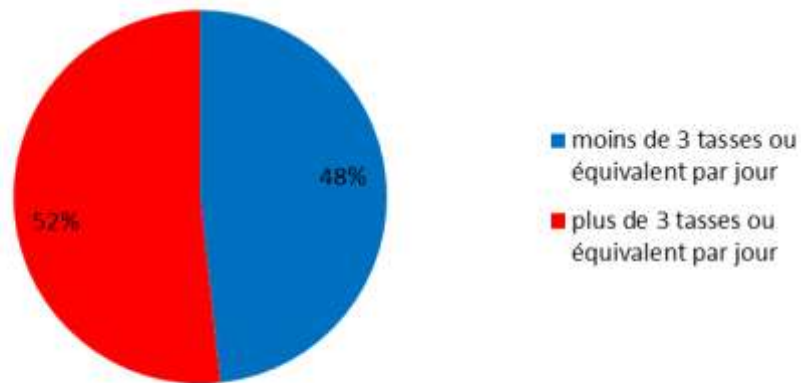
Ainsi, parmi les personnes ayant répondu « non », 70% des individus consomment moins de trois tasses de café par jour.

En revanche, en ce qui concerne les personnes ayant répondu « oui », 52% d'entre elles déclarent consommer plus de trois tasses de café par jour.

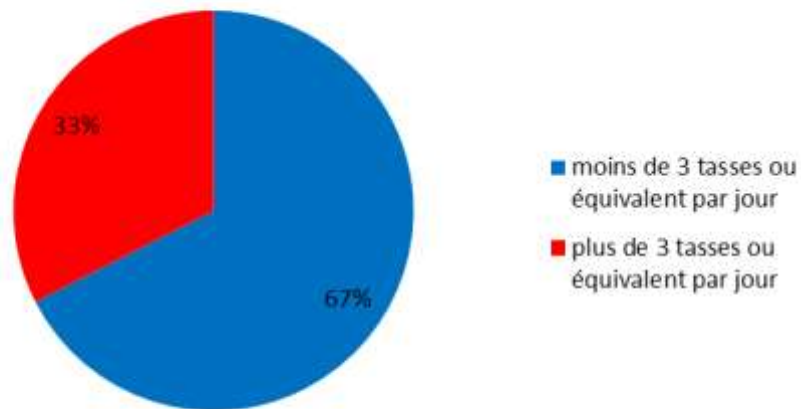
Il semble donc qu'il existe une dépendance à la caféine avec des effets de manque en l'absence de leur « dose », notamment chez les « grands » consommateurs.

La question « De même, vous arrive-t-il de ressentir des symptômes tels que des maux de tête, nausées, somnolence, anxiété en l'absence de votre "dose" habituelle de caféine? » évalue le syndrome de manque à l'arrêt de la consommation à la caféine. Les individus ont également pu répondre par « oui » ou par « non ».

"oui"



"non"



Parmi les personnes ayant répondu « oui », 52% d'entre elles consomment plus de trois tasses de café par jour tandis que parmi celles ayant répondu « non », seules 33% consomment plus de trois tasses de café par jour.

On remarque également, que, pour les « grands consommateurs » de caféine, un syndrome de manque peut apparaître en l'absence de leur « dose » habituelle.

CONCLUSION

La caféine est l'une des molécules les plus étudiées. On lui confère de nombreuses propriétés sur les systèmes neurologiques, cardiovasculaires, digestifs...

Après une telle analyse, on remarque qu'une consommation modérée, inférieure ou égale à 400 milligrammes par jour soit l'équivalent de 4 tasses de café par jour, n'entraîne en général pas de modification de l'organisme pouvant conduire à diverses maladies. Une telle consommation tend même à prévenir certaines pathologies de type maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, certains cancers...

Il faut, en revanche, prêter une attention particulière à certaines populations. On remarque que les enfants, tout comme les adolescents, consomment de plus en plus de caféine, notamment à travers les boissons au cola et les boissons dites énergisantes. Les recommandations en termes de consommation de caféine sont de 2,5 mg/kg de caféine maximum par jour pour les enfants. De même, les femmes enceintes ou allaitantes devront limiter leur consommation à 250 milligrammes de caféine, tout en sachant que le café décaféiné est préférable.

Enfin, il peut être conseillé de limiter la consommation notamment en ce qui concerne les pathologies cardiaques, les personnes souffrant de troubles du sommeil, de troubles anxieux...

ANNEXES

ANNEXE A : EPIDEMIOLOGIE ETIOLOGIQUE DES CANCERS EPITHELIAUX OVARIENS.

Influence des facteurs	Facteurs de risque		Facteurs protecteurs		Facteurs non retenus
	Avérés	Discutés	Avérés	Discutés	
Génétique	Mutation BRCA HNPCC (Lynch II)				
Vie reproductive, hormonale et gynécologique	Infertilité THM Endométriose	Clomiphène OPK	Multiparité Allaitement OPS Hystérectomie LT		Ménarche Ménopause FCS
Facteurs généraux et médicamenteux	Diabète	Obésité Anti-dépresseurs		Activité physique Diététique Paracétamo I	AINS
Facteurs environnementaux et toxiques	Aromatiques	Tabac	Exposition solaire Vitamine D	Vitamine A Café	

Légende:

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; BRCA : Breast Research Cancer Antigen 1 et 2 ; FCS : fausses couches spontanées ; HNPCC : syndrome des cancers colorectaux non polypoïdes héréditaires ; LT : ligature de trompes ; OPK : syndrome des ovaires polykystiques ; OPS : estroprogestatifs de synthèse ; THM : traitement hormonal de la ménopause.

ANNEXE B: QUESTIONNAIRE - VOTRE LIEN AVEC LA CAFEINE

Dans le cadre de ma thèse portant sur la caféine, je vous invite à compléter ce questionnaire concernant votre consommation de café et d'autres boissons contenant de la caféine et les effets pouvant être liés. Plusieurs réponses peuvent parfois être cochées.

MERCI D'AVANCE !!!

Vous êtes

- un homme
- une femme

Votre âge:

Quelles boissons, aliments ou médicaments consommez-vous régulièrement?

- Café
- Thé
- Boissons gazeuses au cola (Coca cola, Pepsi....)
- Boissons énergisantes type Red bull
- Chocolat (à raison de deux plaques de chocolat ou équivalent par semaine)
- Café décaféiné
- Médicaments pour la douleur contenant de la caféine (claradol caféine...)
- Compléments alimentaires luttant contre la fatigue type Guronsan
- Aucun des éléments cités ci-dessus

A quelle fréquence consommez-vous du café (hormis le café décaféiné)?

- moins de 3 tasses ou équivalent par jour
- plus de 3 tasses ou équivalent par jour

A quelle fréquence consommez-vous du thé?

- plus de 5 tasses ou équivalent par jour
- moins de 5 tasses ou équivalent par jour

A quelle fréquence consommez-vous des boissons au cola

- moins de 5 canettes ou équivalent par jour
- plus de 5 canettes ou équivalent par jour

A quelle fréquence consommez-vous des boissons énergisantes type red bull?

- moins de 2 par jour

- plus de 2 par jour

A quel moment de la journée votre consommation est-elle la plus importante?

- le matin
- de façon régulière tout au long de la journée, mais jamais après 16 heures
- tout au long de la journée, y compris le soir

Avez-vous des troubles du sommeil?

- non jamais
- de temps en temps (< 1x /semaine)
- souvent

Etes-vous anxieux?

- pas du tout
- ça m'arrive
- très souvent, sans raison particulière

Présentez-vous des problèmes d'estomac type gastrite, ulcère...?

- oui
- non

Souffrez-vous d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie?

- oui
- non

Présentez-vous des troubles de la mémoire ou des difficultés de concentration?

- oui, souvent
- parfois
- jamais

Vous sentez-vous fatigué si vous n'avez pas pris votre "dose" habituelle de café ou d'autres boissons citées auparavant?

- oui
- non

De même, vous arrive t-il de ressentir des symptômes tels que des maux de tête, nausées, somnolence, anxiété en l'absence de votre "dose" habituelle de caféine?

- oui
- non

Avez-vous déjà ressenti des effets tels que des palpitations, angoisse, nervosité, diarrhées.... après une prise de caféine (forte dose, mauvaise tolérance à la caféine...)

- oui
- non

En ce qui concerne votre pratique de sport?

- plus de 3 heures par semaine
- de temps en temps
- moins d'une demi-heure par semaine

Fumez-vous?

- oui
- non

Etes-vous migraineux?

- oui
- non

Présentez-vous une pathologie parmi les suivantes: asthme, diabète, pathologie cardiaque ou rénale, ostéoporose, hypertension artérielle.

- oui
- non

Si oui, précisez:

Prenez-vous des médicaments?

- oui
- non

si oui, précisez les noms ou ce que vous en savez:

Avez-vous des remarques, d'autres choses à ajouter...?

Envoyer

N'envoyez jamais de mots de passe via l'outil Formulaires Google.

Fourni par

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

[Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Clauses additionnelles](#)

BIBLIOGRAPHIE

1. « La Cafeine ». Consulté le 3 septembre 2013. www.old.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R277/A5270/LaCafeine.pdf
2. « Techniques d'exploitation - Caféier (Coffea spp.) Bouturage ». Consulté le 20 février 2014. <http://www.afd.be/~plant-ch/cafeier/techniqu/unicafe.htm>.
3. « Ce qu'il faut savoir sur le caféier et le café - CIRAD ». Consulté le 26 janvier 2014. <http://www.cirad.fr/publications-ressources/science-pour-tous/dossiers/cafe/ce-qu-il-faut-savoir/du-cafe-vert-a-la-tasse>.
4. « Caféier: culture et entretien ». Consulté le 6 février 2013. <http://www.1jardin2plantes.info/fiches/145/cafeier.php>.
5. « LE CAFÉ ». Consulté le 6 février 2013. <http://www.toutsurlecafe.fr/culture/p5.htm>.
6. « Café fruit du caféier ». Consulté le 10 décembre 2013. <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cafe.htm>.
7. « L'Agroforesterie à l'Université Laval ». Consulté le 20 août 2013. <http://www2.sbf.ulaval.ca/agroforesterie/agroforesterie.html>.
8. Natella, Fausta, Mirella Nardini, Irene Giannetti, Cristina Dattilo, et Cristina Scaccini. « Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans ». *Journal of agricultural and food chemistry* 50, n° 21 (9 octobre 2002): 6211-6216
9. « Intakes of Antioxidants in Coffee, Wine, and Vegetables Are Correlated with Plasma Carotenoids in Humans ». Consulté le 18 novembre 2012. <http://jn.nutrition.org/content/134/3/562.short>.
10. « Plantes à alcaloïdes et produits apparentés ». Consulté le 20 décembre 2012. <http://mastervrv.free.fr/S2/RMA2/Cours/4.pdf>.
11. Deby, Gérard. *Le Café et la santé*. Montrouge, France : John Libbey Eurotext, 1993.
12. Bruneton, Jean. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris ; Cachan : Éd. Tec & doc ; Éd. Médicinales internationales, 2009
13. Costentin, Jean. *Café, thé, chocolat: les bienfaits pour le cerveau et pour le corps*. Paris: Odile Jacob, 2010.
14. « La Torréfaction du Café - Encyclopédie Café ». Consulté le 26 janvier 2014. http://www.pur-cafe.com/torrefaction-du-cafe_info=45.html.
15. « Théier, Camellia Sinensis, Arbre Thé, Culture Thé ». Consulté le 20 février 2013. http://www.admirable-tea.com/camellia_sinensis_theier_arbre_culture_the.htm.
16. « Théier ou arbre à thé ». Consulté le 2 avril 2013. <http://www.1jardin2plantes.info/fiches/863/theier-arbre-a-the.php>.
17. « Culture de la vigne, culture du thé : un partenariat entre la Bourgogne et la Chine ». *Le blog d'iDealwine sur l'actualité du vin*. Consulté le 18 mars

2013. <http://www.idealwine.net/2011/10/06/culture-de-la-vigne-culture-du-the-un-partenariat-entre-la-bourgogne-et-la-chine/>.
18. « Théier - EurekaSante.fr par VIDAL ». Consulté le 4 février 2013. <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/theier-camellia-sinensis.html>.
 19. « Caféine : attention à l'abus ! » Consulté le 10 décembre 2012. <http://www.sante.axaprevention.fr/fr/accueil/les-maladies/addictions/detail/article/cafeine-attention-a-labus/>.
 20. « Thé ». Consulté le 4 février 2013. http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=the_nu.
 21. « Photo□: (n°1) Cacaoyer (Théobroma cacao) ». Consulté le 2 avril 2013. <http://www.visoflora.com/photos-nature/photo-n-1-cacaoyer-theobroma-cacao.html>.
 22. « cacaoyer ». Consulté le 4 février 2013. <http://www.lesarbres.fr/cacaoyer.html>.
 23. « Cacaoyer — Wikipédia ». Consulté le 10 avril 2013. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Cacaoyer>.
 24. « Chocolat et cacao ». Consulté le 10 avril 2013. http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=chocolat_nu.
 25. « Composition du chocolat - chocolat ». Consulté le 29 décembre 2013. <http://chocolate-and-drugs.doomby.com/pages/2-composition-du-chocolat.html>.
 26. « Colatier, kolatier, noix de cola ou kola ». Consulté le 10 avril 2013. <http://www.1jardin2plantes.info/fiches/225/cola.php>.
 27. « Kolatier | Medisite ». Consulté le 10 avril 2013. <http://www.medisite.fr/dictionnaire-des-plantes-medicinales-kolatier.48689.8.html>.
 28. « Kola, effets du kola, plante Coca-Cola ». Consulté le 10 avril 2013. <http://www.creapharma.ch/kola.htm>.
 29. « Kola□: constituants principaux ». Consulté le 10 avril 2013. <http://www.guide-phytosante.org/aphrodisiaques/kola/kola-constituants-principaux.html>.
 30. « Kola ». Consulté le 10 avril 2013. http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=kola_nitida_ps.
 31. « Yerba Mate/Mate/Ilex paraguariensis. Zoom's Edible Plants ». Consulté le 20 avril 2013. <http://zoom50.wordpress.com/2011/06/04/yerba-matemateilex-paraguariensis/>.
 32. « Maté - EurekaSante.fr par VIDAL ». Consulté le 4 février 2013. <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/mate-ilex-paraguariensis.html>.
 33. « Maté | Medisite ». Consulté le 29 décembre 2013. <http://www.medisite.fr/dictionnaire-des-plantes-medicinales-mate.48640.8.html>.
 34. « Propriétés du Guarana et contre-indication. Phytothérapie minceur ». Consulté le 20 avril 2013. <http://www.conseils-phytotherapie.fr/guarana-minceur/>.

35. « Guarana 20 graines ». Consulté le 20 avril 2013. http://www.le-jardin-ethnobotanique.com/shop/Guarana-20-graines_p3.html.
36. « Paullinia cupana H. B. K. ». Consulté le 4 février 2013. <http://l.domelevo.free.fr/guarana.htm>.
37. « GUARANA | Pharmacien Giphar ». Consulté le 4 février 2013. <http://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-phytotherapie/guarana>.
38. « Zoom sur la caféine ». Consulté le 22 octobre 2012. <file:///C:/Users/Adeline%20Huyghe/Desktop/cafeine/CONSULTE%20LE%2010JUI%202012/plante%20+%20effets.htm>
39. « IS CAFFEINE A HEALTH HAZARD? » Consulté le 20 décembre 2013. <http://www.benbest.com/health/caffeine.html>.
40. « Composition chimique de la caféine - TPE Sur la Caféine ». Consulté le 22 octobre 2012. <http://tpe-1s-cafeine.e-monsite.com/pages/i-1-composition-chimique-de-la-cafeine.html>.
41. « Clinique possible d'une addiction à la caféine à partir de l'observation de 52 sujets et d'une revue de la littérature ». Consulté le 28 novembre 2012. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448710002222
42. « Annales Médico-psychologiques ». Consulté le 20 décembre 2012. http://peer.ccsd.cnrs.fr/docs/00/67/22/88/PDF/PEER_stage2_10.1016%252FJ.amp.2009.06.023.pdf.
43. « Boissons énergisantes 102012.pdf ». Consulté le 30 décembre 2013. www.old.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R277/A11852/boissenergisantes102012.pdf
44. « Caféine ». Consulté le 10 décembre 2012. http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=cafe_ps.
45. « cafe-et-sante.pdf ». Consulté le 24 janvier 2013. <http://www.dr-durantet.com/pdf/conseil/cafe-et-sante.pdf>.
46. CommodAfrica. « CommodAfrica. L'Organisation internationale du café relève ses estimations de production ». Web home page. Consulté le 30 décembre 2013. http://commodafrica.com/fr/actualites/matieres_premieres/cafeoicproduction
47. « Planetoscope - Statistiques: Consommation mondiale de café ». Consulté le 30 décembre 2013. <http://www.planetoscope.com/boisson/1501-consommation-mondiale-de-cafe.html>.
48. « Nos habitudes de consommation de café - EspressoHome ». Consulté le 20 février 2014. <http://www.espressohome.com/fr/nos-habitudes-de-consommation-de-cafe>.
49. « Les stimulants en vente partout, près de chez vous ». Consulté le 20 avril 2013. http://www.urlso.qc.ca/administration/content/UserFiles/File/Liens/revuemdc_dopagesportif_4.pdf.
50. « Comment la caféine est-elle absorbée? En combien de temps? » « Santé et Café ». Consulté le 20 janvier 2014.

- <http://www.santeetcafe.com/grand-public/la-sante-et-le-cafe/les-effets-du-cafe/comment-la-cafeine-est-elle-absorbee-en-combien-de-temps/>.
51. « Caféine - Produit du jour - SCF ». Consulté le 20 janvier 2014. <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/cafeine.html>.
 52. « Pharmacologie de Caféine ». Consulté le 13 janvier 2014. [http://www.news-medical.net/health/Caffeine-Pharmacology-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Caffeine-Pharmacology-(French).aspx).
 53. « Caféine et santé (EUFIC) ». Consulté le 12 décembre 2012. <http://www.eufic.org/article/fr/nutrition/aliments-fonctionnels/artid/Cafeine-sante/>.
 54. « chapter6 ». Consulté le 5 janvier 2014. http://www2.southeastern.edu/Academics/Faculty/jstratford/resp_zoo.htm.
 55. « Signalisation du récepteur des lymphocytes T (TCR) dans le thymus. Interactions entre différentes voies MAPK (mitogen activated protein kinase) et régulation par l'adénosine ». Consulté le 26 novembre 2013. <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21803/ch04.html#d0e1103>.
 56. « Les effets bénéfiques - Les boissons énergisantes : un effet de mode, ou de réels effets sur l'organisme ? » Consulté le 26 novembre 2013. <http://tpe-boissons-energisantes-session2013.e-monsite.com/pages/les-effets-des-boissons-energisantes/les-effets-benefiques.html>.
 57. « LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! » Consulté le 14 janvier 2014. http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_m/i_03_m_par/i_03_m_par_cafeine.html.
 58. « Utilisation de la caféine en néonatalogie » Consulté le 15 octobre 2013 <http://www.admp.fr/aide-decision-medicale/1091/dosage-de-la-cafeine-uniquement-en-pediatrie-htm>.
 59. Ledent, C, J M Vaugeois, S N Schiffmann, T Pedrazzini, M El Yacoubi, J J Vanderhaeghen, J Costentin, J K Heath, G Vassart, et M Parmentier. « Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor ». *Nature* 388, n° 6643 (14 août 1997): 674-678. doi:10.1038/41771.
 60. « La caféine dope la mémoire des abeilles et les aide à trouver les fleurs ». Consulté le 7 août 2013. http://www.maxisciences.com/abeille/la-cafeine-dope-la-memoire-des-abeilles-et-les-aide-a-trouver-les-fleurs_art28848.html.
 61. Tharion, William J, Barbara Shukitt-Hale, et Harris R Lieberman. « Caffeine effects on marksmanship during high-stress military training with 72 hour sleep deprivation ». *Aviation, space, and environmental medicine* 74, n° 4 (avril 2003): 309-314.
 62. « Caféine à libération prolongée : Une contre-mesure pharmacologique efficace ». Consulté le 20 janvier 2014. <http://ftp.rta.nato.int/public/PubFullText/AGARD/CP-599/17S3A-11.pdf>
 63. Luciano, Michelle, Ghu Zhu, Katherine M Kirk, Scott D Gordon, Andrew C Heath, Grant W Montgomery, et Nicholas G Martin. « “No thanks, it keeps me awake”: the genetics of coffee-attributed sleep disturbance ». *Sleep* 30, n° 10 (octobre 2007): 1378-1386.

64. Charney, D S, G R Heninger, et P I Jatlow. « Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders ». *Archives of general psychiatry* 42, n° 3 (mars 1985): 233-243.
65. Djordjevic, Natasa, Roza Ghotbi, Leif Bertilsson, Slobodan Jankovic, et Eleni Aklillu. « Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption in Serbs and Swedes ». *European journal of clinical pharmacology* 64, n° 4 (avril 2008): 381-385. doi:10.1007/s00228-007-0438-6.
66. Klatsky, A L, M A Armstrong, et G D Friedman. « Coffee, tea, and mortality ». *Annals of epidemiology* 3, n° 4 (juillet 1993): 375-381.
67. « Principaux effets neurotropes et psychotropes des méthylxanthines (caféine, théophylline, théobromine, paraxanthine) - Springer ». Consulté le 15 novembre 2013. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11836-010-0141-z#close>.
68. « Caffeine Decreases Exercise-Induced Myocardial Flow Reserve ». Consulté le 20 novembre 2013. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109705025003>.
69. « Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus... [JAMA. 2004] - PubMed - NCBI ». Consulté le 18 novembre 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15010442>.
70. Van Dam, Rob M, et Edith J M Feskens. « Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus ». *Lancet* 360, n° 9344 (9 novembre 2002): 1477-1478. doi:10.1016/S0140-6736(02)11436-X.
71. Van Dam, Rob M, Walter C Willett, Joann E Manson, et Frank B Hu. « Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women ». *Diabetes care* 29, n° 2 (février 2006): 398-403.
72. Van Dam, Rob M, et Frank B Hu. « Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review ». *JAMA: the journal of the American Medical Association* 294, n° 1 (6 juillet 2005): 97-104. doi:10.1001/jama.294.1.97.
73. Bidel, S, G Hu, Q Qiao, P Jousilahti, R Antikainen, et J Tuomilehto. « Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes ». *Diabetologia* 49, n° 11 (novembre 2006): 2618-2626. doi:10.1007/s00125-006-0435-9.
74. Adeney, Kathryn L, Michelle A Williams, Melissa A Schiff, Chunfang Qiu, et Tanya K Sorensen. « Coffee consumption and the risk of gestational diabetes mellitus ». *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 86, n° 2 (2007): 161-166. doi:10.1080/00016340600994992.
75. Cheng, Biao, Xinran Liu, Hao Gong, Lianqi Huang, Hong Chen, Xin Zhang, Chuazhou Li, et al. « Coffee components inhibit amyloid formation of human islet amyloid polypeptide in vitro: possible link between coffee consumption and diabetes mellitus ». *Journal of agricultural and food chemistry* 59, n° 24 (28 décembre 2011): 13147-13155. doi:10.1021/jf201702h.
76. « BUA - Pour réfléchir, pour prendre le temps, lâcher prise et ressentir un bien-être avec soi-même et les autres. » Consulté le 11 janvier 2014.

http://bua.mabulle.com/index.php/2007/09/04/85433-bua18_système-nerveux-vegetatif-ou-autonome-systèmes-nerveux-sympathique-et-parasympathique.

77. Mort, Jane R, et Heather R Kruse. « Timing of blood pressure measurement related to caffeine consumption ». *The Annals of pharmacotherapy* 42, n° 1 (janvier 2008): 105-110. doi:10.1345/aph.1K337.
78. Turley, Kenneth R, Justin R Bland, et William J Evans. « Effects of different doses of caffeine on exercise responses in young children ». *Medicine and science in sports and exercise* 40, n° 5 (mai 2008): 871-878. doi:10.1249/MSS.0b013e318165984c.
79. « Maladies du coeur - Arythmies. Symptômes. Diagnostic. Traitement - - Fondation des maladies du cœur et de l'AVC ». *heartandstroke.ca*. Consulté le 11 janvier 2014. http://www.fmcoeur.com/site/c.ntJXJ8MMIqE/b.3562221/k.8609/Maladies_du_coeur_Arythmies_Sympt244mes_Diagnostic_Traitement.htm.
80. Zhang, Yu-An, Richard A Tuft, Lawrence M Lifshitz, Kevin E Fogarty, Joshua J Singer, et Hui Zou. « Caffeine-activated large-conductance plasma membrane cation channels in cardiac myocytes: characteristics and significance ». *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 293, n° 4 (octobre 2007): H2448-2461. doi:10.1152/ajpheart.00032.2007.
81. Frost, Lars, et Peter Vestergaard. « Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study ». *The American journal of clinical nutrition* 81, n° 3 (mars 2005): 578-582.
82. Rashid, Abdul, Mujahid Hines, Benjamin J Scherlag, William S Yamanashi, et William Lovallo. « The effects of caffeine on the inducibility of atrial fibrillation ». *Journal of electrocardiology* 39, n° 4 (octobre 2006): 421-425. doi:10.1016/j.jelectrocard.2005.12.007.
83. Greenberg, James A, Christopher C Dunbar, Roseanne Schnoll, Rodamanthos Kokolis, Spyro Kokolis, et John Kassotis. « Caffeinated beverage intake and the risk of heart disease mortality in the elderly: a prospective analysis ». *The American journal of clinical nutrition* 85, n° 2 (février 2007): 392-398.
84. Sofi, Francesco, Andrea A Conti, Anna Maria Gori, Maria Luisa Eliana Luisi, Alessandro Casini, Rosanna Abbate, et Gian Franco Gensini. « Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis ». *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 17, n° 3 (mars 2007): 209-223. doi:10.1016/j.numecd.2006.07.013.
85. « AVC - Accident vasculaire cérébral ». Consulté le 11 janvier 2014. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/avc-accident-vasculaire-cerebral>.

86. « SanteetCafe23L.pdf ». Consulté le 18 octobre 2013. <http://www.santeetcafe.com/wp-content/uploads/2010/06/SanteetCafe23L.pdf>
87. « Le café comme moyen de prévenir les AVC□? | France Soir ». Consulté le 11 janvier 2014. <http://www.francesoir.fr/actualite/sante/cafe-comme-moyen-prevenir-avc-81522.html>.
88. Rao, S S, K Welcher, B Zimmerman, et P Stumbo. « Is coffee a colonic stimulant? » *European journal of gastroenterology & hepatology* 10, n° 2 (février 1998): 113-118.
89. Ishizuk, H, H Eguchi, T Oda, S Ogawa, K Nakagawa, S Honjo, et S Kono. « Relation of coffee, green tea, and caffeine intake to gallstone disease in middle-aged Japanese men ». *European journal of epidemiology* 18, n° 5 (2003): 401-405.
90. Kratzer, W, V Kächele, R A Mason, R Muche, B Hay, M Wiesneth, V Hill, K Beckh, et G Adler. « Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. The Ulm Gallstone Study ». *Scandinavian journal of gastroenterology* 32, n° 9 (septembre 1997): 953-958.
91. Leitzmann, Michael F, Meir J Stampfer, Walter C Willett, Donna Spiegelman, Graham A Colditz, et Edward L Giovannucci. « Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women ». *Gastroenterology* 123, n° 6 (décembre 2002): 1823-1830. doi:10.1053/gast.2002.37054.
92. Ruhl, Constance E, et James E Everhart. « Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States ». *Gastroenterology* 129, n° 6 (décembre 2005): 1928-1936. doi:10.1053/j.gastro.2005.08.056.
93. Corrao, G, A Zambon, V Bagnardi, A D'Amicis, A Klatsky, et Collaborative SIDECIR Group. « Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis ». *Annals of epidemiology* 11, n° 7 (octobre 2001): 458-465.
94. Tanaka, K, S Tokunaga, S Kono, S Tokudome, T Akamatsu, T Moriyama, et H Zakouji. « Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers ». *International journal of epidemiology* 27, n° 3 (juin 1998): 438-443.
95. Dubick, M A, et A P Majumdar. « Biochemical changes in the exocrine pancreas of rats fed caffeine ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 191, n° 2 (juin 1989): 153-158.
96. Petersen, Ole H, et Robert Sutton. « Ca²⁺ signalling and pancreatitis: effects of alcohol, bile and coffee ». *Trends in pharmacological sciences* 27, n° 2 (février 2006): 113-120. doi:10.1016/j.tips.2005.12.006.
97. Morton, Cynthia, Arthur L Klatsky, et Natalia Udaltsova. « Smoking, coffee, and pancreatitis ». *The American journal of gastroenterology* 99, n° 4 (avril 2004): 731-738. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04143.x.

98. Schmidt, Barbara, Robin S Roberts, Peter Davis, Lex W Doyle, Keith J Barrington, Arne Ohlsson, Alfonso Solimano, Win Tin, et Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. « Caffeine therapy for apnea of prematurity ». *The New England journal of medicine* 354, n° 20 (18 mai 2006): 2112-2121. doi:10.1056/NEJMoa054065.
99. O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, Dinicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. « Effects of habitual coffee consumption on ». *Journal of the American College of Cardiology* (septembre 2013) 1043-51.
100. « Boire du café aide à prévenir la maladie de Parkinson - Alzheimer et Parkinson - Échelle de crédibilité - Mythes et réalité - Extenso ». Consulté le 28 août 2013. <http://www.extenso.org/article/boire-du-cafe-aide-a-prevenir-la-maladie-de-parkinson/>.
101. Tan, E K, Z Y Lu, S M C Fook-Chong, E Tan, H Shen, E Chua, Y Yih, Y Y Teo, et Y Zhao. « Exploring an interaction of adenosine A2A receptor variability with coffee and tea intake in Parkinson's disease ». *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 141B, n° 6 (5 septembre 2006): 634-636. doi:10.1002/ajmg.b.30359.
102. Costa, João, Nuno Lunet, Catarina Santos, João Santos, et António Vaz-Carneiro. « Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies ». *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 20 Suppl 1 (2010): S221-238. doi:10.3233/JAD-2010-091525.
103. « Parkinson : la caféine limiterait certains symptômes ». Consulté le 28 août 2013. http://www.maxisciences.com/maladie-de-parkinson/parkinson-la-cafeine-limiterait-certains-symptomes_art26055.html.
104. « La caféine bonne contre la maladie de Parkinson ». Consulté le 28 août 2013. <http://www.24matins.fr/la-cafeine-bonne-contre-la-maladie-de-parkinson-23065>.
105. Maia, L, et A de Mendonça. « Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease ? » *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 9, n°4 (juillet 2002): 377-382
106. « UNISEP ». *UNISEP*. Consulté le 23 janvier 2014. <http://www.unisep.org/>.
107. « Plantes anti-douleurs : la caféine pour calmer le mal de tête ». Allodocteurs.fr ». Consulté le 13 août 2013. <http://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-plantes-anti-douleurs-la-cafeine-pour-calmer-le-mal-de-tete--4826.asp?1=1>.
108. « Le café : une mine d'or pour notre santé ». Allodocteurs.fr ». Consulté le 12 décembre 2012. <http://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-le-cafe-une-mine-d-or-pour-notre-sante--6418.asp?1=1&ldBloc=Tout>.
109. Choi, Hyon K, et Gary Curhan. « Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey ». *Arthritis and rheumatism* 57, n° 5 (15 juin 2007): 816-821. doi:10.1002/art.22762.

110. Choi, Hyon K, Walter Willett, et Gary Curhan. « Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study ». *Arthritis and rheumatism* 56, n° 6 (juin 2007): 2049-2055. doi:10.1002/art.22712.
111. Olak-Białoń, Bogusława, Czesław Marcisz, Gerard Jonderko, Zygfryd Olak, Jan Szymaszal, et Arkadiusz Orzeł. « [Does coffee drinking influence serum uric acid concentration?] ». *Wiadomości lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)* 57 Suppl 1 (2004): 233-237.
112. « La minceur, jouez le sur-mesure! »: Citymag ». Consulté le 20 janvier 2014. <http://citymag.be/2012/06/11/la-minceur-jouez-le-sur-mesure/>.
113. Josse, Andrea R, Laura A Da Costa, Hannia Campos, et Ahmed El-Sohemy. « Associations between polymorphisms in the AHR and CYP1A1-CYP1A2 gene regions and habitual caffeine consumption ». *The American journal of clinical nutrition* 96, n° 3 (septembre 2012): 665-671. doi:10.3945/ajcn.112.038794.
114. « Théanine — Wikipédia ». Consulté le 15 novembre 2013. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Théanine>.
115. « Café – plante médicinale ». Consulté le 15 novembre 2013. <http://www.creapharma.fr/N1118/cafe.html>
116. « Consultation Nutrition ». Consulté le 12 décembre 2012. <http://www.nutrimarketing.eu/upload/file/Consultation%20Nutrition%208.pdf>.
117. « Pour la Science - Question aux experts - Peut-on être dépendant à la caféine? » Consulté le 10 octobre 2013. http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/q/qae-peut-on-etre-dependant-a-la-cafeine-24258.php.
118. « Café, caféine... que disent les chercheurs ? Allodocteurs.fr ». Consulté le 15 octobre 2013. <http://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-cafe-cafeine-que-disent-les-chercheurs-nbsp--11429.asp?1=1>.
119. Yu, Xiaofeng, Zhijun Bao, Jian Zou, et Jie Dong. « Coffee Consumption and Risk of Cancers: a Meta-analysis of Cohort Studies ». *BMC Cancer* 11, n° 1 (15 mars 2011): 96. doi:10.1186/1471-2407-11-96.
120. Hirose, Kaoru, Yoshimitsu Niwa, Kenji Wakai, Keitaro Matsuo, Toru Nakanishi, et Kazuo Tajima. « Coffee consumption and the risk of endometrial cancer: Evidence from a case-control study of female hormone-related cancers in Japan ». *Cancer science* 98, n° 3 (mars 2007): 411-415. doi:10.1111/j.1349-7006.2007.00391.x.
121. Shimazu, Taichi, Manami Inoue, Shizuka Sasazuki, Motoki Iwasaki, Norie Kurahashi, Taiki Yamaji, Shoichiro Tsugane, et JPHC Study Group Members of the Japan Public Health Center-based Prospective Study. « Coffee consumption and risk of endometrial cancer: a prospective study in Japan ». *International journal of cancer. Journal international du cancer* 123, n° 10 (15 novembre 2008): 2406-2410. doi:10.1002/ijc.23760.
122. « Épidémiologie des tumeurs de l'ovaire ». *EM-Consulte*. Consulté le 22 février 2014 le 10 novembre 2013. <http://www.em-consulte.com/article/1914/epidemiologie-des-tumeurs-de-l-ovaire>.
123. « Quelques chiffres sur le cancer du sein - Quelques chiffres - Cancer du sein - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer ». Consulté le

- 26 décembre 2013. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/quelques-chiffres>.
124. Tavani, A, A Pregnotato, C La Vecchia, A Favero, et S Franceschi. « Coffee consumption and the risk of breast cancer ». *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 7, n° 1 (février 1998): 77-82.
125. Ganmaa, Davaasambu, Walter C Willett, Tricia Y Li, Diane Feskanich, Rob M van Dam, Esther Lopez-Garcia, David J Hunter, et Michelle D Holmes. « Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up ». *International journal of cancer. Journal international du cancer* 122, n° 9 (1 mai 2008): 2071-2076. doi:10.1002/ijc.23336.
126. « Les prédispositions génétiques - Prédispositions génétiques - Facteurs de risque - Cancer du sein - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer ». Consulté le 26 décembre 2013. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque/les-predispositions-genetiques>.
127. Kotsopoulos, Joanne, Parviz Ghadirian, Ahmed El-Sohemy, Henry T Lynch, Carrie Snyder, Mary Daly, Susan Domchek, et al. « The CYP1A2 genotype modifies the association between coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers ». *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16, n° 5 (mai 2007): 912-916. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-1074.
128. Fagherazzi, Guy, Marina S Touillaud, Marie-Christine Boutron-Ruault, Françoise Clavel-Chapelon, et Isabelle Romieu. « No association between coffee, tea or caffeine consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study ». *Public Health Nutrition* 14, n° 07 (2011): 1315-1320. doi:10.1017/S1368980011000371.
129. Li, Jingmei, Petra Seibold, Jenny Chang-Claude, Dieter Flesch-Janys, Jianjun Liu, Kamila Czene, Keith Humphreys, et Per Hall. « Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer ». *Breast cancer research: BCR* 13, n° 3 (2011): R49. doi:10.1186/bcr2879.
130. « La prostate - Institut National Du Cancer ». Consulté le 26 décembre 2013. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/la-prostate>.
131. Bettuzzi, Saverio, Maurizio Brausi, Federica Rizzi, Giovanni Castagnetti, Giancarlo Peracchia, et Arnaldo Corti. « Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study ». *Cancer research* 66, n° 2 (15 janvier 2006): 1234-1240. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1145.
132. Choan, E, Roanne Segal, Derek Jonker, Shawn Malone, Neil Reaume, Libni Eapen, et Victor Gallant. « A prospective clinical trial of green tea for hormone refractory prostate cancer: an evaluation of the

- complementary/alternative therapy approach ». *Urologic oncology* 23, n° 2 (avril 2005): 108-113. doi:10.1016/j.urolonc.2004.10.008.
133. Mariot, P, N Prevarskaya, M M Roudbaraki, X Le Bourhis, F Van Coppenolle, K Vanoverberghe, et R Skryma. « Evidence of functional ryanodine receptor involved in apoptosis of prostate cancer (LNCaP) cells ». *The Prostate* 43, n° 3 (15 mai 2000): 205-214.
 134. Wilson, K. M., J. L. Kasperzyk, J. R. Rider, S. Kenfield, R. M. van Dam, M. J. Stampfer, E. Giovannucci, et L. A. Mucci. « Coffee Consumption and Prostate Cancer Risk and Progression in the Health Professionals Follow-up Study ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 103, n° 11 (17 mai 2011): 876-884. doi:10.1093/jnci/djr151.
 135. « Urofrance: Article ». Consulté le 26 décembre 2013. <http://www.urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/tumeurs-urotheliales-epidemiologie-du-cancer-de-vessie.html>.
 136. Sala, M, S Cordier, J Chang-Claude, F Donato, A Escolar-Pujolar, F Fernandez, C A González, et al. « Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries ». *Cancer causes & control: CCC* 11, n° 10 (décembre 2000): 925-931.
 137. « Les points clés - Points clés - Cancer du pancréas - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer ». Consulté le 26 décembre 2013. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-pancreas/les-points-cles>.
 138. Larsson, Susanna C, et Alicja Wolk. « Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis ». *Gastroenterology* 132, n° 5 (mai 2007): 1740-1745. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.044.
 139. Ramirez-Mares, Marco Vinicio, Sonia Chandra, et Elvira Gonzalez de Mejia. « In vitro chemopreventive activity of *Camellia sinensis*, *Ilex paraguariensis* and *Ardisia compressa* tea extracts and selected polyphenols ». *Mutation research* 554, n° 1-2 (4 octobre 2004): 53-65. doi:10.1016/j.mrfmmm.2004.03.002.
 140. « Anatomie et physiologie du côlon et du rectum ». www.cancer.ca. Consulté le 26 décembre 2013. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/anatomy-and-physiology/?region=qc>.
 141. Snowdon, D A, et R L Phillips. « Coffee consumption and risk of fatal cancers ». *American journal of public health* 74, n° 8 (août 1984): 820-823.
 142. Graham, S, H Dayal, M Swanson, A Mittelman, et G Wilkinson. « Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum ». *Journal of the National Cancer Institute* 61, n° 3 (septembre 1978): 709-714.
 143. Woolcott, C G, W D King, et L D Marrett. « Coffee and tea consumption and cancers of the bladder, colon and rectum ». *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 11, n° 2 (avril 2002): 137-145.

144. Michels, Karin B, Walter C Willett, Charles S Fuchs, et Edward Giovannucci. « Coffee, tea, and caffeine consumption and incidence of colon and rectal cancer ». *Journal of the National Cancer Institute* 97, n° 4 (16 février 2005): 282-292. doi:10.1093/jnci/dji039.
145. Naganuma, Toru, Shinichi Kuriyama, Munira Akhter, Masako Kakizaki, Naoki Nakaya, Kaori Matsuda-Ohmori, Taichi Shimazu, Akira Fukao, et Ichiro Tsuji. « Coffee consumption and the risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in Japan ». *International journal of cancer. Journal internationale du cancer* 120, n° 7 (1 avril 2007): 1542-1547. doi:10.1002/ijc.22505.
146. « - Encyclopedie - Medicalorama ». Consulté le 26 décembre 2013. <http://www.medicalorama.com/encyclopedie/11526>.
147. « Les points clés - Points clés - Cancer du pancréas - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer ». Consulté le 26 décembre 2013. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-pancreas/les-points-cles>.
148. Holick, Crystal N., Scott G. Smith, Edward Giovannucci, et Dominique S. Michaud. « Coffee, Tea, Caffeine Intake, and Risk of Adult Glioma in Three Prospective Cohort Studies ». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 19, n° 1 (1 janvier 2010): 39-47. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0732.
149. « Cafestol ». *About.com Chemistry*. Consulté le 27 décembre 2013. <http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---C/Cafestol.htm>.
150. Lee, Kyung Jin, et Hye Gwang Jeong. « Protective effects of kahweol and cafestol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and DNA damage ». *Toxicology letters* 173, n° 2 (10 septembre 2007): 80-87. doi:10.1016/j.toxlet.2007.06.008.
151. Ohta, Akio, Elieser Gorelik, Simon J Prasad, Franca Ronchese, Dmitriy Lukashev, Michael K K Wong, Xiaojun Huang, et al. « A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, n° 35 (29 août 2006): 13132-13137. doi:10.1073/pnas.0605251103.
152. Umemura, Takashi, Keiko Ueda, Kenji Nishioka, Takayuki Hidaka, Hiroaki Takemoto, Shuji Nakamura, Daisuke Jitsuiki, et al. « Effects of acute administration of caffeine on vascular function ». *The American journal of cardiology* 98, n° 11 (1 décembre 2006): 1538-1541. doi:10.1016/j.amjcard.2006.06.058.
153. « ESC | About the ESC | ESC Press Office | ESC Press Releases | High caffeine intake can lead to arrhythmias ». Consulté le 20 février 2014. <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc09-barcelona/Pages/esc-2009-Mattioli-caffeine-arrhythmias.aspx>.
154. Heaney, R P, et R R Recker. « Effects of nitrogen, phosphorus, and caffeine on calcium balance in women ». *The Journal of laboratory and clinical medicine* 99, n° 1 (janvier 1982): 46-55.

155. Hata, Motohide, Mariko Miyao, et Yuzo Mizuno. « [Osteoporosis as a lifestyle-related disease] ». *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine* 61, n° 2 (février 2003): 305-313.
156. « Informations à donner au couple infécond – EM consulte ». Consulté le 29 décembre 2013.
<http://www.em-consulte.com/article/277469/informations-a-donner-au-couple-infecond>.
157. Curtis, Kathryn M., David A. Savitz, et Tye E. Arbuckle. « Effects of Cigarette Smoking, Caffeine Consumption, and Alcohol Intake on Fecundability ». *American Journal of Epidemiology* 146, n° 1 (7 janvier 1997): 32-41.
158. « Negative lifestyle is associated with a signif... [Fertil Steril. 2004] - PubMed - NCBI ». Consulté le 18 novembre 2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14967378>.
159. Silva, Carla G, Christine Métin, Walid Fazeli, Nuno J Machado, Sanja Darmopil, Pierre-Serge Launay, Antoine Ghestem, et al. « Adenosine receptor antagonists including caffeine alter fetal brain development in mice ». *Science translational medicine* 5, n° 197 (7 août 2013): 197ra104. doi:10.1126/scitranslmed.3006258.
160. Klebanoff, Mark A, Richard J Levine, John D Clemens, et Diana G Wilkins. « Maternal serum caffeine metabolites and small-for-gestational age birth ». *American journal of epidemiology* 155, n° 1 (1 janvier 2002): 32-37.
161. Bech, Bodil Hammer, Carsten Obel, Tine Brink Henriksen, et Jørn Olsen. « Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial ». *BMJ (Clinical research ed.)* 334, n° 7590 (24 février 2007): 409. doi:10.1136/bmj.39062.520648.BE.
162. Signorello, L B, A Nordmark, F Granath, W J Blot, J K McLaughlin, G Annerén, S Lundgren, A Ekblom, A Rane, et S Cnattingius. « Caffeine metabolism and the risk of spontaneous abortion of normal karyotype fetuses ». *Obstetrics and gynecology* 98, n° 6 (décembre 2001): 1059-1066.
163. Sata, Fumihiro, Hideto Yamada, Kana Suzuki, Yasuaki Saijo, Emi H Kato, Mamoru Morikawa, Hisanori Minakami, et Reiko Kishi. « Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss ». *Molecular human reproduction* 11, n° 5 (mai 2005): 357-360. doi:10.1093/molehr/gah175.
164. Klebanoff, M A, R J Levine, R DerSimonian, J D Clemens, et D G Wilkins. « Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion ». *The New England journal of medicine* 341, n° 22 (25 novembre 1999): 1639-1644. doi:10.1056/NEJM199911253412202.
165. « Les vertus «□santé□» du café□: Allodocteurs.fr ». Consulté le 10 décembre 2013. <http://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-les-vertus-sante-du-cafe-6327.asp?1=1>.
166. Tomany, S C, R Klein, et B E Klein. « The relation of coffee and caffeine to the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study ». *American journal of ophthalmology* 132, n° 2 (août 2001): 271-273.

167. « Les changements fibrokystiques du sein - Changements fibrokystiques - Les maladies du sein - Cancer du sein - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer ». Consulté le 4 novembre 2013. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-maladies-du-sein/les-changements-fibrokystiques>.

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2013/2014

Nom : Huyghe
Prénom : Adeline

Titre de la thèse : Bienfaits et limites de la consommation de caféine

Mots-clés : Café, caféine, adénosine, système nerveux central, système cardiovasculaire, boissons dites énergisantes.

Résumé :

De nombreux chercheurs se sont intéressés aux effets qu'a la caféine sur le sommeil, la vigilance, le système cardiovasculaire... Qu'ils soient bénéfiques ou négatifs, la plupart des effets de la caféine, présente dans de nombreuses plantes, utilisent l'adénosine comme mécanisme d'action.

Membres du jury :

Président : Monsieur Bailleul François
Professeur de Pharmacognosie, Université Lille 2

Assesseur : Monsieur Dine Thierry

Professeur de Pharmacie clinique, Université Lille 2

Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Haubourdin

Membre extérieur: Madame Depelchin Catherine

Pharmacien d'officine à Hazebrouck