HAL
open science

Le café et la santé

Malvina Saint-Jean

To cite this version:

Malvina Saint-Jean. Le café et la santé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03188632

HAL Id: dumas-03188632

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03188632v1

Submitted on 2 Apr 2021

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 06 novembre 2020

par

Malvina SAINT-JEAN

LE CAFE ET LA SANTE

Jury

Président : **Madame Marie-Ange CIVIALE** MCU HDR UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

- **Madame Brigitte VENNAT** Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
- **Madame Catherine FELGINES** MCU HDR Pharmacie de Clermont-Ferrand
- **Monsieur Nicolas VERDIER** Docteur en pharmacie à Clermont-Ferrand

Remerciements

A Madame CIVIALE, MCU HDR à la faculté de pharmacie et directrice de ma thèse :

Merci de votre enthousiasme pour ma thèse et de m'avoir encadrée pour la rédaction de celle-ci.

A Madame VENNAT, doyenne de l'UFR pharmacie de Clermont-Ferrand :

Merci de faire partie de mon jury et de l'accompagnement que j'ai pu avoir au cours de mes études.

A Madame FELGINES, MCU HDR de pharmacognosie :

Merci d'avoir bien voulu faire partie du jury de ma thèse et pour vos cours qui m'ont aiguillée dans mon choix de sujet pour la thèse.

A Monsieur VERDIER, docteur en pharmacie à Clermont-Ferrand et maître de stage :

Merci de votre bienveillance, de m'avoir appris tant de choses sur le métier de pharmacien et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A ma maman et à mon papa :

Merci votre soutien moral et financier tout au long des études. Je peux présenter cette thèse aujourd'hui en partie grâce à vous

Au reste de ma famille, mon frère Benoît, ma sœur Elodie, ma grand-mère, mes oncles René et Philippe :

Merci pour ces moments partagés et ces moments de rire.

Merci pour votre soutien et votre aide pendant mes études.

A Clémence, Marie, Bénedicte, Mathilde, Guillaume, Gersende, Marie et Damien :

Merci pour votre amitié et pour tous ces moments vécus ensemble et pour tout ceux avenir

A Pauline et Cédric, mes amis d'enfance d'Aix :

Merci d'être toujours là malgré le temps qui passe et la distance qui nous sépare.

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX **7**

LISTE DES FIGURES **8**

LISTE DES ABREVIATIONS **9**

INTRODUCTION **10**

PARTIE 1 : LES GENERALITES SUR LE CAFE **11**

I. L'HISTOIRE DU CAFE 11

A. Les légendes autour du café 11
B. Des premières références historiques au développement en Europe 12
1. Les premières références 12
2. Le développement de la consommation en Europe 12
C. Le marché actuel du café : de la production à la consommation 13
1. La production de café 13
2. La consommation 13

II. LES SOURCES DE CAFEINE : BOTANIQUE 14

A. Le caféier 14
B. Le théier 17
C. Le cacaoyer 19
D. Le kolatier 21
E. Le maté 22
F. Le guarana 23

III. LES CONSTITUANTS DU CAFE 24

A. La caféine 25
1. La structure 26
2. La pharmacocinétique 27
3. Les mécanismes d'action de la caféine 29
B. Les acides chlorogéniques 30
1. La structure 30
2. La pharmacocinétique 31
3. Les effets des acides chlorogéniques 31
C. La trigonelline 31
1. La structure 31
2. Le métabolisme 32
3. Les effets de la trigonelline 32
D. Le cafestol et le kahweol 32
1. Les structures 32
2. La pharmacocinétique 33
3. Les effets pharmacologiques et biologiques 33
E. Les autres composants 34
1. Les fibres et les glucides 34
2. Les produits azotés 34
3. Les minéraux et les vitamines 34
4. Les lipides 35

5. Les composants volatils *35*
6. Les autres acides *36*
F. Les composants retrouvés dans la boisson 36

PARTIE 2 : LES EFFETS DU CAFE SUR L'ORGANISME 37

I. LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL 37

A. La vigilance et le sommeil 38
1. Rappels *38*
2. Effets du café *39*
B. Les compétences sensorielles, intellectuelles et physiques 40
C. L'anxiété et le stress 41
1. Rappels *41*
2. Les effets du café *41*
D. L'humeur et la dépression 42
1. Rappels *42*
2. Les effets du café *42*
E. Le café et la douleur 43
1. La douleur *43*
2. Les effets du café *43*

II. LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE 44

A. L'insuffisance cardiaque 44
1. Définition *44*
2. Les effets du café *45*
B. L'hypertension artérielle 46
1. Définition *46*
2. Les effets du café *47*
C. L'athérosclérose 48
1. Rappels *48*
2. Les effets du café *49*
D. Les manifestations cardiovasculaires 50
1. Les troubles du rythme *50*
2. La coronaropathie et l'infarctus du myocarde *50*
3. L'accident vasculaire cérébral *53*
E. La mortalité cardiovasculaire 54
1. La mortalité chez patients sans pathologies cardiovasculaires *54*
2. La mortalité chez patients avec pathologies cardiovasculaires *54*
F. Conclusion 55

III. L'IMPACT SUR LE METABOLISME LIPIDIQUE ET DU CHOLESTEROL 55

A. Les lipides et le cholestérol 55
B. Le syndrome métabolique 56
1. Rappels *56*
2. Les effets du café *56*

IV. LE DIABETE DE TYPE 2 56
A. Rappels 56
B. Les effets du café 58
V. LES MALADIES NEURODEGENERATIVES 60
A. La maladie de Parkinson 60
1. Rappels 60
2. Les effets du café 61
B. La maladie d'Alzheimer 62
1. Rappels 62
2. Les effets du café 63
VI. LE CANCER 65
A. Rappels sur le cancer 65
B. Les effets du café 66
1. Le cancer colorectal 67
2. Le cancer du sein 67
3. Les cancers du pancréas, du foie, des voies biliaires 68
4. Le cancer de la prostate 69
5. Le cancer de l'endomètre et le cancer des ovaires 69
6. Le cancer cutané 69
7. Les cancers oro-pharyngés 70
8. Le cancer de la vessie 70
9. Le cancer pulmonaire 70
VII. DU DESIR DE GROSSESSE AU DEVELOPPEMENT POST-NATAL 71
A. La fertilité 71
1. Chez les femmes 71
2. Chez les hommes 71
B. La grossesse 72
C. L'allaitement et le nouveau-né 73
VIII. LES AUTRES EFFETS DU CAFE 74
A. L'ostéoporose et les fractures 74
1. Rappels sur l'ostéoporose 74
2. Le café et l'ostéoporose 75
B. La fonction rénale 76
C. L'acidité gastrique 77
D. De l'excès à l'addiction au café 78
PARTIE 3 : CAFEINE ET THERAPEUTIQUE 80
I. LES MEDICAMENTS A BASE DE CAFEINE 80
A. Les médicaments antalgiques 80
B. Les antimigraineux 82
1. La migraine 82
2. Les traitements de la migraine 82
C. Les antiépileptiques 83
1. L'épilepsie 83
2. Les traitements de l'épilepsie 84
D. Le traitement de l'apnée des nouveau-nés prématurés 84
1. L'apnée des nouveau-nés 84

2. La prise en charge médicamenteuse ... 85
E. Les antiasthéniques ... 86
1. L'asthénie ... 86
2. La prise en charge médicamenteuse de l'asthénie ... 86
F. Le traitement du mal des transports ... 87
1. Le mal des transports ... 87
2. La prise en charge médicamenteuse ... 87
G. L'homéopathie ... 88
H. La dermocosmétologie ... 89
1. La cellulite ... 89
2. Les médicaments utilisés dans la prise en charge de la cellulite ... 90

II. LES INTERACTIONS AVEC LA CONSOMMATION DE CAFE OU DE CAFEINE ... 90

A. Les contraceptifs oraux ... 90
B. Les quinolones ... 91
C. Les antalgiques contenants de la caféine ... 92
D. La théophylline ... 92
E. L'éphédrine ... 93
F. Les antiépileptiques ... 93
G. Les antidépresseurs ... 94
H. La clozapine ... 94
I. Le lithium ... 95
J. Le dipyridamole ... 95
K. La cimétidine ... 96
L. Le clopidogrel ... 96
M. Le fer ... 97
N. Le tabac ... 97

III. LES PRODUITS DERIVES A BASE DE CAFEINE ... 97

A. Les produits à visée antiasthénique ... 98
B. Les produits régulant la glycémie ... 99
C. Les produits utilisés dans la lutte contre le vieillissement ... 100
1. Par voie orale ... 100
2. Par voie cutanée ... 100

CONCLUSION ... 102

BIBLIOGRAPHIE ... 103

SERMENT DE GALIEN ... 112

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Consommation de café par habitant (8) 13
Tableau II : Différence entre Coffea arabica et Coffea canephora (16) 16
Tableau III : Composition chimique du café vert et du café (32) 25
Tableau IV : Quantités de caféine retrouvées dans différents aliments et boissons (31) 26
Tableau V : Effets de l'activation des récepteurs A1 et A2 (37) 29
Tableau VI : Acides aliphatiques (% matière sèche) (36) 36
Tableau VII : Antalgiques contenant de la caféine d'après le VIDAL 81
Tableau VIII : Les différents dosage d'ALEPSAL® 84
Tableau IX Exemples de composition de compléments alimentaires antifatigue d'après les fiches produits des laboratoires 98
Tableau X : Exemple de produits contenant de la caféine 101

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Fruit du caféier (12) 14
Figure 2 : Coupe d'une drupe de caféier(13) 15
Figure 3 : Grains de café (17) 16
Figure 4 : Théier (18) 17
Figure 5 : Fleur de Cacaoyer (21) 19
Figure 6 : Coupe d'une cabosse (22) 20
Figure 7 : Fleurs de Kolatier (24) 21
Figure 8 : Noix de kola (24) 21
Figure 9 : Maté (feuilles et fruits) (26) 22
Figure 10 : Fruit du Guarana (28) 23
Figure 11 : Structure de la caféine (34) 26
Figure 12 : Métabolisation de la caféine en dyméthylxanthines (35) 28
Figure 13 : Structure des acides chlorogéniques (32) 30
Figure 14 : Acide 5 – caféylquinique (32) 30
Figure 15 : Structures chimiques : Trigonelline (A) et Acide nicotinique (B) (32) 31
Figure 16 : Structures chimiques du Cafestol et du Kahweol (42) 32
Figure 17 : Effets du cafestol et du kahweol (42) 33
Figure 18 : Schéma des cycles du sommeil (49) 38
Figure 19 : Facteurs de risque modifiables et non modifiables de l'HTA (60) 47
Figure 20 : Différence entre une artère saine et une artère avec de l'athérosclérose (62) 48
Figure 21 : Analyse dose-réponse de l'association entre la consommation de café et le risque de diabète de type 2. Pour l'association globale entre consommation de café et risque de diabète, P = 0,001 ; pour la qualité de l'ajustement du modèle, P = 0,14 ; et pour le test du rapport de vraisemblance par rapport au modèle linéaire emboîté, P = 0,001. (71) 59
Figure 22 : Mécanisme d'action potentiel des différents constituants du café sur les maladies neurodégénératives (82) 65
Figure 23 : Travées osseuses chez une femme adulte sans ostéoporose et chez une femme plus âgée avec une ostéoporose(96) 74
Figure 24 : Formation de la cellulite d'après CREAPHARMA 89
Figure 25 : Inhibition du métabolisme de la caféine par les quinolones (119) 91
Figure 26 : Structures théophylline et caféine d'après PHARMACORAMA 92

LISTE DES ABREVIATIONS

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ARNm: ARN messager

C-5HT: N-alcanoyl-5 hydroxy-tryptamides

CHRM3 : récepteur à l'acétylcholine M3

CO : contraception orale

DT2 : Diabète de type 2

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

MA : Maladie d'Alzheimer

Mm Hg : Millimètres de mercure

MP : Maladie de Parkinson

N-MP : N-méthylpyridinum

PAS : pression artérielle systolique

SSTR2 : récepteur de la somatostatine 2

INTRODUCTION

Le café est en premier lieu issu du caféier. Les premiers récits décrivant le café remontent à plusieurs siècles en arrière, ces récits décrivant principalement l'effet stimulant du café. Depuis la consommation de café s'est répandue à travers le monde. Le café est devenu une des boissons les plus consommées. Se sont développées au cours des années différentes méthodes de préparation et de consommation du café (expresso, café filtre…).

Le café est une source de nombreuses molécules, très différentes, ayant de nombreuses propriétés. La principale de ces molécules est la caféine. Cette molécule est contenue dans de nombreux autres végétaux. A la consommation de caféine est attribuée la survenue de palpitations, des troubles du sommeil… Ces propriétés sont-elles vraies ? La caféine présente-t-elle d'autres effets sur la santé ? S'agit-il d'effets bénéfiques ou d'effets néfastes ? Les autres composants du café ont-ils un impact sur notre santé ?

La caféine est également utilisée en thérapeutique, comme substance active seule ou adjuvant de certains médicaments. Dans la prise en charge de quels symptômes ou quelles maladies est-elle utilisée ? La consommation de caféine étant très répandue ; cette consommation a-t-elle une influence sur l'action de certains médicaments ? Il existe également des compléments alimentaires et des cosmétiques contenant de la caféine. Quelle est la place de la caféine dans ces produits ?

PARTIE 1 : LES GENERALITES SUR LE CAFE

I. L'Histoire du café

A. Les légendes autour du café

Plusieurs légendes entourent la découverte du café (1) (2). Une des premières légendes raconte que c'est un berger d'Abyssinie qui aurait découvert le café en voyant ses chèvres agitées après qu'elles aient consommé des baies de café. Il essaya lui-même par la suite et nota ainsi l'effet énergisant du café.

Une autre légende parle d'un chamelier du Yémen qui trouve ses bêtes énervées après ingestion de feuilles et de baies rouges. Il en fait part aux moines qui en font une décoction et qui constatent l'effet stimulant de cette plante. Ils découvrent également en les jetant au feu que ces baies dégagent une bonne odeur aromatique.

Une légende conte l'histoire d'un homme expulsé de sa ville, qui errant dans le désert, voit un oiseau posé sur un arbuste. L'homme goûte alors une boisson préparée à partir des fruits de cet arbuste et se sent plus fort.

Une quatrième légende, décrit l'histoire du premier caféier de la création. Il s'agit d'un ermite d'Abyssinie qui, épuisé, tombe dans un profond sommeil alors qu'il est occupé à prier. Lorsqu'il se réveille, il remarque que le bâton, sur lequel il s'est appuyé, a fait des feuilles et des fruits rouges.

Enfin, une dernière légende dit que c'est le prophète Mahomet qui, à l'article de la mort, boit un breuvage qui lui est offert par l'Archange Gabriel et que sitôt bu il retrouve toute son énergie.

B. Des premières références historiques au développement en Europe

1. Les premières références

La première trace écrite parlant du café remonte au IXème siècle et au XIème siècle, Avicenne, médecin et philosophe perse en parlera dans son ouvrage « Canon de la médecine ».

C'est au XVème siècle que l'expansion de la consommation de café se fait en premier lieu dans les pays arabes grâce aux pèlerins allant à la Mecque. Les premiers endroits appelés « cafés » ouvrent ensuite pendant le XVIème siècle, ils servent de lieux d'échanges aux intellectuels de la société.

Ce n'est qu'à partir du XVIIème siècle que le café est exporté en dehors d'Arabie. Ainsi, un pèlerin hindou rapporta des grains de café de son voyage en Arabie., qu'il planta ensuite en Inde. (1,3,4)

2. Le développement de la consommation en Europe

L'arrivée du café en Europe s'effectue au début du XVIème siècle par l'intermédiaire de marchands vénitiens. Mais ce sont les marchands hollandais qui récupérèrent les grains de café et purent les planter dans les Indes Néerlandaises ainsi qu'en Guyane Hollandaise et au Surinam. Les différents pays Européens implantèrent également des caféiers dans leur colonies.

Dans de grandes villes d'Europe, notamment dans les capitales, ouvrirent de nombreux cafés où se réunissaient les intellectuels et libres penseurs afin de favoriser les échanges entre eux.

En France, c'est par le port de Marseille, en 1644, que le café est introduit. Il est ensuite présenté à la Cour en 1669. L'usage de cette boisson devient ainsi une mode à la Cour de Versailles. Le premier café est créé en 1671, à Marseille. Les cafés sont des institutions fréquentées par la bonne société. Dans ce lieu les personnes échangent des nouvelles, jouent aux échecs…

Ce n'est qu'à partir du XVIIIème siècle que le café commence à être consommé dans les provinces par les classes moins élevées. Les différentes classes sociales boivent du café à partir de 1730 (1,3,5).

C. Le marché actuel du café : de la production à la consommation

1. *La production de café*

Le café est cultivé dans les pays situés entre les tropiques du Cancer et du Capricorne. Il est fait référence à la « ceinture du café ». Ainsi, il y a 5 pays qui produisent plus des deux tiers de la production mondiale de café. Ces pays sont le Brésil, le Vietnam, l'Indonésie, la Colombie et l'Ethiopie. Au Vietnam, le café planté est essentiellement de la variété *Robusta*, alors que dans les pays d'Amérique latine se sont des caféiers de variétés *Arabica.* La différence entre les deux types de café sera développée dans la partie consacrée au caféier.

Le café est la deuxième matière première en valeur échangée dans le monde et est la première matière agricole en volume. Sa production mondiale est de 7,4 milliards de kilos par an. Et il est estimé à plus de 100 millions de personnes vivant~~s~~ de la caféiculture (1,6,7).

2. *La consommation*

La consommation de café augmente chaque année. La consommation de café pour la période 2019 à 2020 est estimée à 169.34 millions de sacs (sac de 60 kilogrammes). Les pays européens sont considérés comme les plus gros consommateurs de café au monde.

Rank	Country	Coffee Consumpti
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)

Tableau I : Consommation de café par habitant *(8)*

La consommation de café a évolué. La consommation de café actuelle oscille entre café robusta et le café arabica. Depuis quelques années les modes et habitudes de consommation se sont diversifié et récemment ce sont les dosettes café qui sont apparues.

En France, la consommation de café est réelle à partir de l'âge de 20 – 23 ans, notamment à cause de l'insertion professionnelle. Le matin c'est le café filtre qui est majoritairement consommé, alors que le reste de la journée le café est bu sous forme d'expresso. La France est par ailleurs est un des pays dans lequel il y a le plus de machines expresso dans les foyers. C'est par ailleurs le 4ème marché européen pour les machines à dosettes (3,9,10,11).

II. Les sources de caféine : botanique

Les sources naturelles de caféine sont nombreuses dans le monde végétal

A. Le caféier

Les caféiers (*Coffea L.)* sont des plantes tropicales qui appartiennent à la famille des Rubiacées. Cette famille regroupe plus de 80 espèces qui sont originaires d'Afrique ou d'Asie. Aujourd'hui deux espèces sont majoritairement cultivées, il s'agit des espèces *Coffea arabica* et *Coffea canephora*. Ce sont des plantes qui se développent dans les climats chauds et humides.

Le caféier est un arbuste à feuilles persistantes, ses feuilles sont allongées, avec la face supérieure luisante et de couleur vert foncé. Il peut atteindre jusqu'à 10 – 12 mètres de haut pour les variétés Robusta et 5 – 6 mètres pour les variétés Arabica. Le caféier fleurit à partir de l'âge de 3 ans et peut fleurir toute l'année. Ses fleurs sont blanches et ont une durée de vie de quelques heures seulement.

Figure 1 : Fruit du caféier *(12)*

Les fruits sont produits en grappes. Ce sont des drupes qui mettent entre 6 et 12 mois pour arriver à maturité. Ils sont de couleur verte puis passent au jaune pour se teinter en rouge et virent au grenat lorsqu'ils sont mûrs. En général, une drupe contient deux graines ovales. Chacune des graines est entourée par une membrane, la parche.

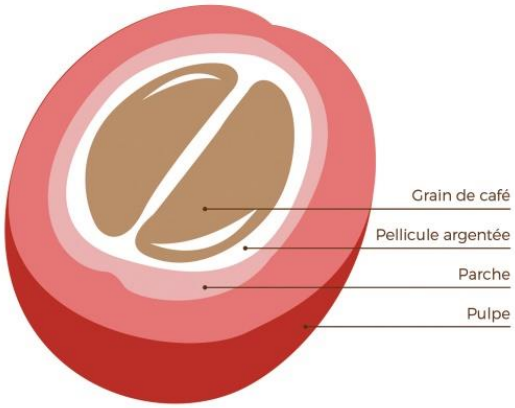


Figure 2 : Coupe d'une drupe de caféier*(13)*

La germination des grains de café se fait au bout d'une dizaine de semaines. Lorsque ces pousses atteignent une taille suffisante (5 à 10 cm), elles sont transférées dans des pépinières. Puis lorsqu'elles font 30 cm, elles sont mises en terre dans des plantations. C'est au cours de la quatrième année que la première récolte est possible mais elle reste modeste. Ce n'est que dans les années suivantes que le rendement atteint le taux normal de rentabilité.

Il existe deux espèces qui sont principalement utilisées dans le monde : l'Arabica qui vient de l'espèce *Coffea arabica* et le Robusta qui vient de l'espèce *Coffea canephora.* L'Arabica se trouve à l'état sauvage en Ethiopie, là où il fut découvert. Il se cultive entre 600 et 2 000 mètres d'altitude surtout en Amérique du Sud et en Amérique centrale. Son goût est principalement aromatique et fin. Ses grains de café, de couleur bleu-vert, sont longs et ont une surface lisse. Le Robusta est un arbuste plus petit que l'Arabica mais plus robuste, d'où son nom. On le trouve dans les forêts denses d'Afrique centrale et de l'ouest et est cultivé à faible altitude (maximum 1 000 mètres). Son goût est puissant et corsé, et sa teneur en caféine est plus importante que celle de l'arabica. Les grains de café sont brun clair et de forme arrondie. (14,15,16).

Figure 3 : Grains de café (17)

	Coffea arabica	*Coffea canephora*
Jours de production	75 jours	25 jours
Hauteur de l'arbre	5 à 6 mètres* Etêté à 2 mètres	10 à 12 mètres* Etêté à 2 mètres
1ère floraison	3 ans	3 ans
Rentable à	5 ans	5 ans
Maturité cerise	8 à 9 mois	6 à 12 mois
Récolte annuelle	2.5 kg de cerises par pied en moyenne **	2.5 kg de cerises par pied en moyenne **
Vie de la plante	30 ans ***	30 ans ***
Altitude	600 à 2 000 mètres	0 à 1 000 mètres
Climat	Tropical tempéré	Chaud et humide
Origine	Ethiopie, Afrique	Zaïre, Afrique
Terrains	Volcanique, argilo- siliceux alluvionnaire, tourbeux, sablonneux	Volcanique, argilo-siliceux, alluvionnaire, tourbeux
Graines	Fines, allongées, avec sillon central sinueux	Globuleuses avec sillon central rectiligne

* Pour la récolte manuelle ou mécanique, l'arbre est taillé et sa hauteur moyenne réduite à 2-3 mètres.

** L'utilisation d'engrais et l'irrigation permettent de multiplier la récolte par 4.

*** 25 ans maximum de production.

Tableau II : Différence entre *Coffea arabica* et *Coffea canephora (16)*

B. Le théier

Le Théier ou *Camellia sinensis* est arbuste de la famille des Théacées qui peut atteindre 10 à 15 mètres de haut. C'est une plante originaire de Chine qui pousse à plusieurs mètres d'altitude dans les régions tropicales humides, dont le sol est acide. Cette plante peut vivre plusieurs centaines d'année. Le plus vieux du monde se trouve en Chine et il serait âgé de 1 800 ans.

Cet arbuste présente de nombreuses ramifications. Les feuilles alternes sont persistantes et ont une forme allongée. Elles sont brillantes et vert foncé. Les feuilles jeunes sont recouvertes d'un duvet et les feuilles plus vieilles sont glabres. Les feuilles de thé sont récoltées manuellement. Il y a également un pétiole qui mesure de 4 à 10 millimètres. Les fleurs du théier sont soit solitaires soit en petits groupes. Elles sont de couleur blanche. Les fruits sont des capsules et à partir des graines une huile peut être obtenue.

Figure 4 : Théier (18)

Les différentes sortes de thé sont issues d'une seule espèce, c'est le mode de préparation qui permet l'obtention de ces différents types de thé. Le thé blanc résulte du flétrissement des feuilles à l'air libre. Le thé vert est non fermenté. Le thé rouge est semi-fermenté et le thé noir est fermenté et desséché.

Les théiers se trouvent à l'état sauvage dans le sud-ouest de la Chine, le nord de la Thaïlande, du Laos et le sud-est de la Birmanie. Ils sont cultivés principalement en Chine, en Inde, au Sri Lanka et au Japon.

Dans les principaux composants du thé, on retrouve des polyphénols (ou tanins), des glucides, des protéines, des alcaloïdes, des minéraux, des pigments et des substances volatiles. Il y a environ 30 000 composés phénoliques dans les feuilles de thé.

Parmi ces composés, il y a les flavonoïdes qui représentent la plus grande proportion et qui donnent les effets anti-oxydants au thé. Les glucides alimentent les réactions enzymatiques lors de l'oxydation et ils apportent la douceur au thé. Les acides aminés sont représentés en majorité par la théanine et donne son goût au thé.

Les enzymes sont responsables du brunissement des feuilles lorsque les parois cellulaires sont détériorées et qu'elles sont en contact avec de l'oxygène. Les alcaloïdes qui sont la caféine, la théobromine et la théophylline, donnent l'amertume au thé. Le théier est une plante riche en minéraux. On dénombre une quarantaine de minéraux différents dont le manganèse, l'arsenic, l'aluminium ou encore le fluor.

Les pigments végétaux, intervenant dans la photosynthèse sont séparés en deux groupes, la chlorophylle et les caroténoïdes. Ils sont responsables de la couleur verte des feuilles et lors de séchage ils deviennent bruns. Les substances volatiles sont très nombreuses et sont responsables de la saveur du thé. Certaines de ces substances n'apparaissent qu'après séchage puisqu'elles sont issues de réactions enzymatiques induites par le séchage.

Le thé est ainsi utilisé en infusion mais il est également utilisé en phytothérapie. Il est ainsi utilisé dans l'aide à la perte de poids, en favorisant l'élimination d'eau et la lipolyse, en tant que stimulant du fait de la présence de caféine et de théine. La présence de tanins permet une diminution de l'absorption calorique (18,19,20).

C. Le cacaoyer

Le cacaoyer, *Theobroma cacao,* ou « arbre des dieux », est un arbre de la famille des Sterculiacées. C'est une plante originaire d'Amérique centrale, des bassins de l'Amazone et de l'Orénoque. Il a été découvert en 1519 par l'expédition de Fernando Cortez. Le cacaoyer pousse dans les zones chaudes (25 à 30°C), des zones humides (85% d'humidité) et à l'ombre. C'est à partir de 4 à 5 ans que le Cacaoyer produit des fruits et il devient rentable vers 10 ans. Il existe deux sous espèces, le Cacaoyer Forastero (*Theobroma cacao sphaerocarpum)* et le Cacaoyer Criollo (*Theobroma cacao cacao).* Le Cacao Trinitario est un croisement des deux espèces et est utilisé en cacaoculture.

Figure 5 : Fleur de cacaoyer (21)

Cet arbre peut atteindre jusqu'à 10 mètres de hauteur mais pour sa culture, il est taillé entre 3 et 8 mètres. Ses feuilles sont persistantes, alternes, oblongues, vert brillant et avec un pétiole. Les fleurs sont présentes pratiquement toute l'année. Elles sont très petites, de couleur blanche et poussent directement sur le tronc, c'est un phénomène appelé « cauliflorie ». Les fruits, dont l'enveloppe est rouge-brun une fois mature, sont appelés « cabosses », ce sont des baies ovoïdes pouvant atteindre 25 cm de long et 15 cm de large. Ils contiennent une pulpe molle avec des environ 25 à 75 graines. Ces graines sont les fèves de cacao.

Figure 6 : Coupe d'une cabosse (22)

Les fèves de cacao sont utilisées pour la fabrication du chocolat. Dans une fève de cacao, on trouve une amande qui est composée de deux cotylédons repliés sur eux-mêmes. Elle est de couleur blanc violacé et elle est entouré par un tégument de couleur rose. Les fèves de cacao sont composées de matière grasse, le beurre de cacao, d'eau, d'amidon, de cellulose, d'alcaloïdes (la théobromine et la caféine), de protéines et de substances minérales.

Une fois récoltées, les graines de cacao sont fermentées et séchées, nettoyées et enfin torréfiées à une température allant de 120 °C à 140 °C afin de réduire le taux d'humidité. On retire ensuite la graisse qui est le beurre de cacao qui servira de base aromatique et en pharmacie. La pâte de cacao servira à la réalisation de poudre de cacao ou de chocolat.

Le cacao, outre son utilisation culinaire, est utilisé contre le mauvais cholestérol du fait de la présence de phytostérols, contre la constipation grâce aux tanins contenus dans le cacao, contre le stress (théobromine, caféine, magnésium…) et pour son effet diurétique (théobromine) (21,22,23).

D. Le kolatier

Le Kolatier est un arbre originaire d'Afrique de l'ouest, de la famille des Sterculiacées. Deux espèces sont les plus connues, *Cola nitida* et *Cola acuminata.* Il pousse dans zones où le climat est tropical. Il est cultivé en Côte d'Ivoire, au Nigéria ainsi qu'en Amérique Centrale.

Figure 7 : Fleurs de kolatier (24)

Le kolatier peut atteindre 10 à 15 mètres de hauteur. Ses feuilles sont ovales et pointues et vert foncé. Les fleurs de couleur crème, sont regroupées en grappes, elles n'ont pas de pétales. Les fruits sont des folliculeux ligneux regroupés en étoiles, formant ainsi une cabosse. Un follicule contient une dizaine de graines ovales, de couleur rose-blanchâtre. Les graines sont appelées noix de kola ou de cola.

Figure 8 : Noix de kola (24)

La noix de kola peut peser jusqu'à 25 g, elle a un goût amer. Elle est composée d'amidon, de caféine (jusqu'à 5%), de kolanin, de sucres, de théobromine ainsi que de tanins. La caféine et la théobromine ont un effet stimulant du système nerveux central ainsi qu'au niveau musculaire. Les tanins ralentissent l'absorption de la caféine et permettent ainsi une action plus longue de celle-ci. Les noix sont récoltées puis séchées, elles sont ensuite réduites en poudre.

La noix de kola est utilisée pour lutter contre la fatigue, pour améliorer les performances intellectuelles et physiques et elle augmente la tension artérielle. Elle est souvent associée à d'autres plantes comme le ginseng ou l'éleuthérocoque pour booster ses propriétés notamment stimulantes. Elle est également utilisée dans certaines boissons comme les « colas » ou dans la préparation de certains cocktails (24,25).

E. Le maté

Le maté aussi appelé Yerba maté, *Ilex paraguariensis*, est un arbre de la famille des Aquifoliacées. Cet arbre est originaire d'Amérique du Sud (Paraguay, Brésil, Argentine et Uruguay). Il est cultivé dans des zones humides, notamment des forêts montagneuses de faible altitude (500 à 1 000 mètres), près des cours d'eau. On le trouve en Amérique du Sud et également en Espagne et au Portugal.

Figure 9 : Maté (feuilles et fruits) (26)

C'est un arbre de 20 mètres de hauteur, mais en culture il est taillé pour être à une hauteur maximale de 8 mètres. Il a des feuilles persistantes et coriaces, elles sont de forme ovales et dentées. L'écorce de l'arbre est blanchâtre. Les petites fleurs blanches du Maté sont regroupées en cymes. Les fleurs donnent des baies de couleur rouge violacé.

Le maté est composé d'alcaloïde dont la caféine, la théobromine, la théophylline, des vitamines du groupe B (B1 et B2) et vitamine C, des tanins, des saponosides, du fer et du calcium.

Ce sont les feuilles du maté qui sont utilisées en phytothérapie. Elles sont récoltées une fois par an, lorsque les fruits sont mûrs. Elles sont séchées puis mises à fermenter. A partir des feuilles, une poudre est produite, et cette poudre est ensuite utilisée en phytothérapie.

Le maté est utilisé pour lutter contre la fatigue mentale et physique, à cause de son effet stimulant du système nerveux central. Du fait de sa propriété diurétique, il est utilisé comme aide à la perte de poids. Il peut être associé à d'autres plantes comme l'ananas et la reine des prés (26,27).

F. Le guarana

Le guarana, *Paullinia cupana,* est un arbuste de la famille des Sapindacées, originaire d'Amazonie. Il ressemble à une liane ligneuse qui grimpe le long des arbres. Il est cultivé surtout au Brésil

Les feuilles sont alternes avec des vrilles et sont composées de 5 folioles ovales et dentées. Les fleurs verdâtres sont regroupées en grappes. Le fruit est une capsule membraneuse rouge avec 3 loges. Dans chaque loge se trouve une graine noire et ovale cernée d'une chair blanche.

Figure 10 : Fruit du Guarana (28)

La graine de guarana contient de la guaranine, de la caféine dont le taux peut atteindre 10 %, de la théobromine et de la théophylline, des minéraux, des oligo-éléments, des vitamines, des produits volatils, des tanins et de saponosides. C'est la plante qui contient le taux de caféine le plus élevé dans le monde.

La graine est consommée soit sous forme de graine séchée soit sous forme de poudre diluée dans de l'eau ou des jus de fruits. Elle présente des propriétés stimulantes du système nerveux central, des propriétés euphorisantes, thermorégulatrices et de brûleur de graisse. Elle est donc utilisée pour lutter contre la fatigue physique et intellectuelle ainsi que pour augmenter les capacités physiques et intellectuelles. Cette plante permet de diminuer les effets du stress. Elle est également un bon complément alimentaire, associée à un régime alimentaire pour la perte de poids.

Le guarana peut également être associé avec d'autres plantes comme le ginseng, le ginkgo ou encore l'acérola, qui peuvent avoir une synergie d'effet et ainsi augmenter les différentes propriétés de la plante (28,29,30).

III. Les constituants du café

Le café est composé de nombreux constituants différents (31,32). Cette composition varie entre les espèces C. arabica et C. robusta. De plus les conditions de cultivation (terrain, facteurs climatiques) dans lesquelles sont cultivés les caféiers ainsi que les techniques de traitement et condition de stockage, influencent la teneur en chaque constituant des grains de café. La composition du café varie aussi entre le café vert et le café torréfié (tableau III). La différence de teneur de chaque constituant influe sur le goût et notamment sur l'amertume du café.

COMPOSANTS	CONCENTRATION (g / 100 g)			
	Café vert		Café torréfié	
	Coffea arabica	*Coffea robusta*	*Coffea arabica*	*Coffea robusta*
Glucides et fibres				
Sucrose	6.0 – 9.0	0.9 – 4.0	4.2	1.6
Oses réducteurs	0.1	0.4	0.3	0.3
Polysaccharides	34 – 44	48 – 55	31 – 33	37
Lignine	3.0	3.0	3.0	3.0
Pectine	2.0	2.0	2.0	2.0
Composés azotés				
Protéines / peptides	10.0 – 11.0	11.0 – 15.0	7.5 – 10	7.5 – 10
Acides aminés libres	0.5	0.8 -1.0	/	/
Caféine	0.9 – 1.3	1.5 – 2.5	1.1 – 1.3	2.4 – 2.5
Trigonelline	0.6 – 2.0	0.6 – 0.7	0.016 – 0.026	0.014 – 0.025
Lipides				
Triglycérides, insaponifiables, stérols, tocophérols	15 – 17.0	7.0 – 11.0	17.0	11.0
Diterpènes	0.5 – 1.2	0.2 – 0.8	0.9	0.2
Minéraux	3.0 – 4.2	4.4 -4.5	4.5	4.7
Acides et esters				
Acides chlorogéniques	4.1 – 7.9	6.1 – 11.3	1.9 – 2.5	3.3 – 3.8
Acides aliphatiques	1.0	1.0	1.6	1.6
Acide nicotinique	0.4	0.4	0.8	1.0
Mélanoïdines	/	/	25	25

Tableau III : Composition chimique du café vert et du café (32)

A. La caféine

Il s'agit du composé le plus connu contenu dans le café. Cette molécule se retrouve dans une soixantaine d'espèces végétales (grains de café, feuilles de thé, maté, guarana, grains de cacao, noix de cola…). Dans certaines boissons gazeuses, est rajoutée de la caféine.

Le taux moyen de caféine varie en fonction des aliments et des différentes boissons (tableau IV). Une tasse standard de café contient entre 80 et 100 mg de caféine (31,33).

	Teneur moyenne	Teneur moyenne pour 100 mL ou 100 g	Valeurs extrêmes (mg)
Café filtre	85 mg / 125 mL	68 mg	60 – 135
Café instantané	65 mg / 125 mL	52 mg	35 – 105
Café décaféiné	3 mg / 125 mL	2.4 mg	1 – 5
Expresso	60 mg / 30 mL	200 mg	35 – 100
Thé	32 mg / 150 mL	21.3 mg	20 – 45
Thé glacé	20 mg / 330 mL	6.06 mg	10 – 50
Chocolat chaud	4 mg / 150 mL	2.7 mg	2 – 7
Sodas caféinés	39 mg / 330 mL	11.8 mg	30 – 48
Sodas sans sucre	41 mg / 330 mL	12.4 mg	26 -57
Boissons énergétiques	80 mg / 330 mL	24.4 mg	70 – 120
Barres de chocolat	20 mg / 30 g	66.7 mg	5 – 36
Chocolat noir	60 mg / 30 g	200 mg	20 – 120
Chocolat au lait	6 mg / 30 g	20 mg	1 – 15

Tableau IV : Quantités de caféine retrouvées dans différents aliments et boissons (31)

1. La structure

La caféine est une base purique de la famille des méthylxanthines. On retrouve également dans cette famille la théobromine et la théophylline. Elle est catégorisée comme un alcaloïde et est le principal alcaloïde du café. Il s'agit de la 1,3,7-triméthylaxtine ou la 3,7-dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purine-2,6-dione.

Sa formule brute est $C_8H_{10}N_4O_2$ et dont la masse moléculaire est de 194,19°g/mol.

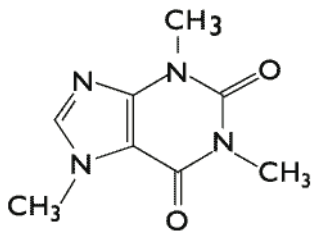


Figure 11 : Structure de la caféine (34)

La caféine est une poudre blanche inodore, avec un goût amer. Elle est modérément soluble dans l'eau et dans les solvants organiques. Sa solubilité augmente avec la température de l'eau. Son point de fusion est de 236 °C et celle de sublimation est de 178°C (34,35).

2. La pharmacocinétique

a) L'absorption et la distribution

L'absorption de la caféine s'effectue rapidement au niveau du tractus digestif. Au bout d'une vingtaine de minutes 86 % des 175 mg de caféine contenus dans 350°mL sont absorbés.

Le passage hépatique est faible. Après ingestion, le pic plasmatique est atteint au bout de 15 à 120 minutes. L'absorption est diminuée s'il y a une prise concomitante de produits lactés et elle est augmentée si l'estomac de la personne est vide. Le volume de distribution de la caféine est de 0,7 L/kg.

La liaison aux protéines varie en fonction des individus. Cette liaison oscille entre 10 et 30 %. La caféine est une molécule hydrophobe. Elle franchit la barrière hémato-encéphalique et la barrière fœto-maternelle. Elle se retrouve dans le lait maternel.

La demi-vie de la caféine varie entre 2,5 et 4,5 heures. Elle change selon la condition physio-pathologique des individus (femmes enceintes, maladies hépatiques, fumeurs) et la prise de certains médicaments (contraception orale…) (34,35,36).

b) La métabolisation

La caféine est principalement métabolisée au niveau du foie par les cytochromes P450. Environ 80 % du catabolisme de la caféine induisent la formation de paraxanthine (figure 12). Elle est également transformée en théobromine (12 %) et théophylline (4°%). La caféine subit une déméthylation et une oxydation qui conduisent à la formation de dérivés d'uracile. La paraxanthine est transformée en acide 1,7-diméthylurique par l'action de la xanthine oxydase.

La paraxanthine augmente la lipolyse. La théobromine augmente la dilatation des vaisseaux sanguins ; elle a également un effet diurétique. La théophylline permet une relaxation des muscles bronchiques. Elle est utilisée dans le traitement de l'asthme.

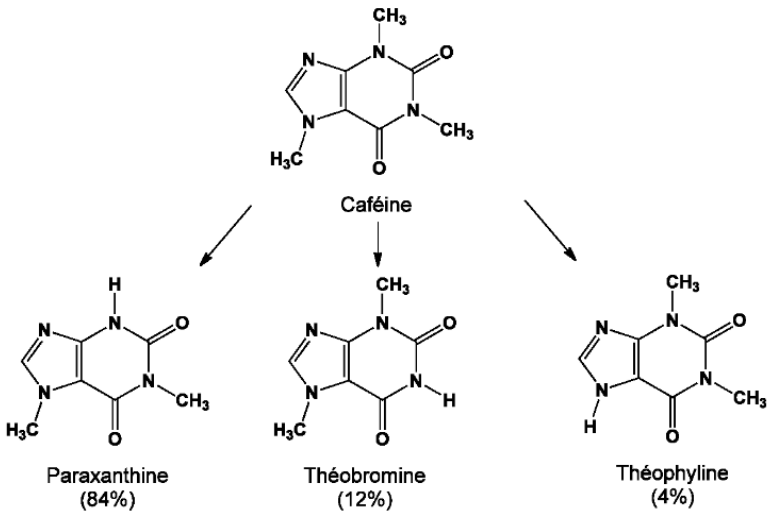


Figure 12 : Métabolisation de la caféine en dyméthylxanthines (35)

Certains facteurs peuvent modifier la métabolisation de la caféine et de ses dérivés. Chez les enfants en bas âge, du fait de l'immaturité des enzymes hépatiques, il y a une accumulation de caféine. Pendant le dernier trimestre de la grossesse, les activités du Cytochrome P – 4501 A2, de la xanthine oxydase et de l'acétyltransférase sont diminuées. L'activité physique entraine une augmentation de l'activité des cytochromes. Chez les fumeurs, la déméthylation de la caféine est accélérée, et l'activité de la xanthine oxydase est quant à elle diminuée.

La consommation de certains aliments comme les crucifères ou la prise de certains médicaments (contraceptifs oraux), peut également influencer le métabolisme de la caféine (34,35,36).

c) L'élimination

La clairance de la caféine est de 155 mL/kg/h. cette clairance peut être modifiée par des facteurs endogènes (sexe, grossesse) et exogènes (fumeur).

L'élimination se fait principalement par voie rénale. Une partie de la caféine non métabolisée est directement éliminée par voie rénale. Les métabolites de la caféine sont métabolisés ensuite en acide urique pour leur élimination. La caféine est également excrétée par la salive, le sperme, le lait maternel et la bile.

Il existe des interactions avec certains médicaments. Ces médicaments influent sur l'élimination de caféine. Ce sont par exemple la ciprofloxacine, l'énoxacine ou le paracétamol. L'alcool a également un effet sur l'élimination de la caféine. Il y a un phénomène de compétition enzymatique entre ces molécules et la caféine (34,35,36).

3. *Les mécanismes d'action de la caféine*

La caféine est un antagoniste des récepteurs à l'adénosine. Elle a une affinité plus importante pour les récepteurs A1 et A2A. Ses métabolites (xanthine, théophylline et théobromine) agissent également comme antagonistes des récepteurs à l'adénosine.

Les récepteurs A1 sont présents en grande quantité dans le cerveau et également au niveau du cœur, de la trachée, des reins et des cellules adipeuses. Les récepteurs A2 agissent sur la relaxation des muscles lisses (tableau V).

	Récepteurs A1	**Récepteurs A2**
Action sur l'adénylcyclase	Inhibition	Activation
Action sur les vaisseaux	Vasoconstriction	Vasodilatation
Sécrétion de rénine	Stimulation	Inhibition
Action sur système nerveux central	Sédatif Anticonvulsivant	Augmente libération de neuromédiateurs
Erythropoïétine	Inhibition de la production	Stimulation de la production
Bronches	Bronchoconstriction	Bronchodilatation
Thrombocytes	/	Anti-agrégant plaquettaire
Mastocytes	/	Dégranulation
Cœur	Bradycardisant	/
Flux ioniques	Ouverture canaux potassiques Polarisation membranaire	/

Tableau V : Effets de l'activation des récepteurs A1 et A2 (37)

La caféine entraine une accélération du rythme cardiaque, une stimulation du système nerveux central (augmente vigilance et anxiété), une bronchodilatation et une stimulation respiratoire.

La caféine a également un effet inhibiteur sur les phosphodiestérases qui ont une action sur l'inactivation de l'adénosine monophosphatase cyclique (AMPc). Elle a ainsi un effet de relaxation des muscles trachéo-bronchiques.

La caféine agit sur les récepteurs à la ryanodine et augmente ainsi la concentration de calcium intracellulaire au niveau des muscles squelettiques et du muscle cardiaque. Cette concentration de calcium augmente la force de contraction des muscles.

La caféine inhibe la dégranulation des mastocytes et agit sur la libération des neurotransmetteurs (36,38,37,39).

B. Les acides chlorogéniques

1. *La structure*

Les acides chlorogéniques sont des esters d'acides hydroxycinnamiques (acide caféique, acide férulique et acide para-coumarique) et de l'acide quinique. La formule brute de l'acide chlorogénique est $C_{16}H_{18}O_9$. Il est soluble dans l'eau chaude et l'éthanol. Cet acide donne la saveur acide et amère au café.

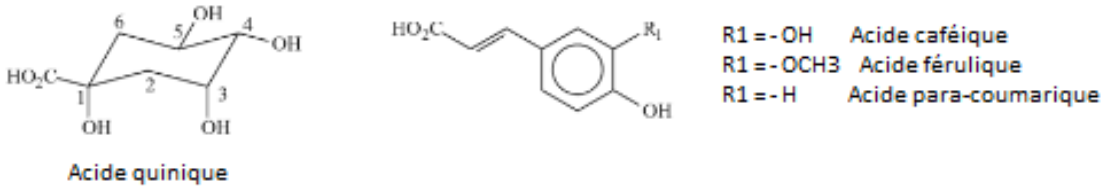


Figure 13 : Structure des acides chlorogéniques (32)

La composition en acides chlorogéniques varie entre le café arabica et le café robusta et également en fonction du degré de torréfaction des grains de café.

Les principaux sous-groupes des acides chlorogéniques sont :

- Les acides caféylquiniques
- Les acides dicaféylquiniques
- Les acides férulylquiniques
- Les acides para-coumarylquiniques
- Les acides caféylférulylquiniques

Pour chacun de ces sous-groupes, il existe plusieurs isomères. Les acides caféylquiniques représentent quasiment 80 % des acides chlorogéniques. L'acide 5 – caféylquinique compte pour environ 60 % des acides chlorogéniques (31,32,40).

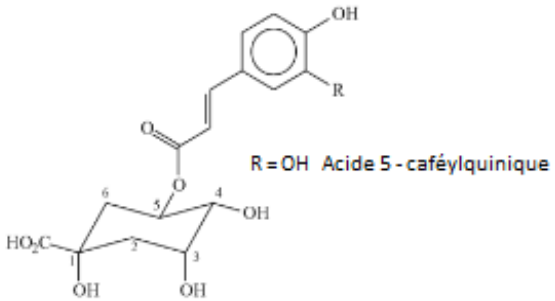


Figure 14 : Acide 5 – caféylquinique (32)

2. *La pharmacocinétique*

Les acides chlorogéniques sont métabolisés au niveau de l'intestin. Il y a une cascade de réactions métaboliques comprenant des déshydrogénations, des hydrogénations, des oxydations, des méthylations… Les micro-organismes de l'intestin interviennent dans ces réactions. Il n'y a pas d'acides chlorogéniques excrétés au niveau urinaire mais des produits issus des nombreuses réactions dans l'organisme (31,32,40).

3. *Les effets des acides chlorogéniques*

Les effets pharmacologiques sont attribués aux acides caféylquiniques et aux acides dicaféylquiniques. Ils ont ainsi comme effets :

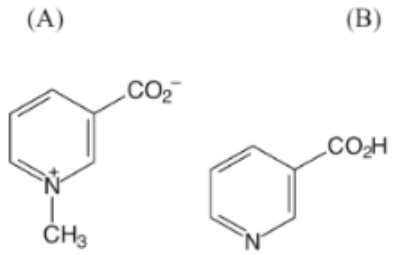
- Une diminution du risque de diabète de type 2
- Une diminution du risque de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer
- Une activité hépatoprotectrice et une diminution du risque de cancer du foie
- Une activité antioxydante
- Une activité immunostimulatrice
- Une activité antivirale et notamment pour le VIH-1 (31,32,40)

C. <u>La trigonelline</u>

1. *La structure*

La trigonelline ou N-méthyl-nicotinate est le deuxième alcaloïde le plus présent dans le café. Sa formule brute est le $C_7H_7NO_2$. Sa masse moléculaire est de 137,14°g/mol.

Elle est présente en grande quantité dans le café vert. Cependant, lors de la torréfaction, il peut y avoir une perte de 80%. Elle est dégradée en acide nicotinique. Elle fait partie des molécules donnant le goût amer au café. La quantité de trigonelline dans le café robusta est plus importante que celle trouvée dans le café arabica (32,41).



<u>Figure 15 :</u> Structures chimiques : Trigonelline (A) et Acide nicotinique (B) (32)

2. *Le métabolisme*

La trigonelline est peu modifiée. Elle n'a pas de métabolites et est excrétée par voie rénale (32,41).

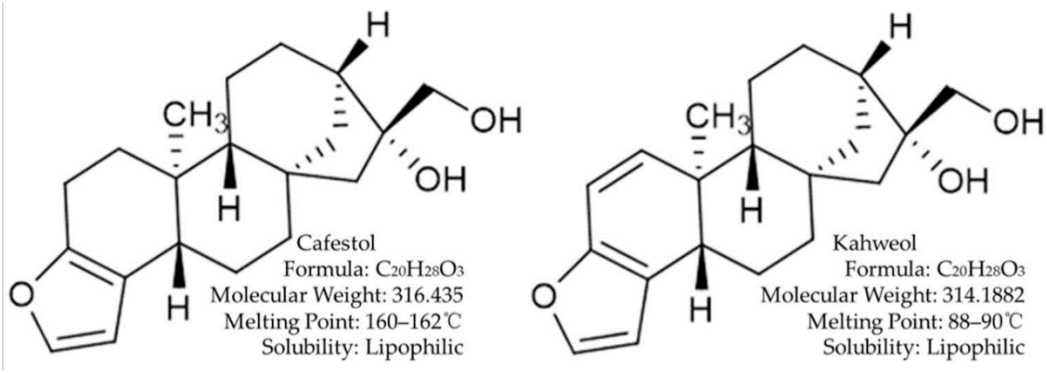
3. *Les effets de la trigonelline*

La trigonelline inhibe l'invasion des cellules cancéreuses. Elle a un effet antidiabétique et des capacités antimicrobiennes. Elle a un effet sur la régénération des dendrites et des axones des neurones. Elle a aussi potentiellement un effet sur l'amélioration de la mémoire. Elle est considérée comme un phyto-œstrogène (32,41).

D. <u>Le cafestol et le kahweol</u>

1. *Les structures*

Le cafestol et le kahweol sont des diterpènes pentacycliques présents dans les grains de café. Ces deux molécules sont retrouvées sous forme d'esters gras dans les cafés non filtrés. Ces deux molécules ont une structure quasiment identique. Le kahweol possède une double liaison supplémentaire.



<u>Figure 16 :</u> Structures chimiques du Cafestol et du Kahweol (42)

Le cafestol et le kahweol ont la même formule chimique ; $C_{20}H_{28}O_3$. Le cafestol a un poids moléculaire plus élevé (316,435 g/mol) que le kahweol (314,1882 g/mol). Ils sont tous les deux liposolubles. Le point de fusion du kahweol est plus faible que celui du cafestol. (42)

2. *La pharmacocinétique*

Environ 70% du cafestol et du kahweol ingérés sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. La biotransformation de ces molécules s'effectue principalement au niveau du foie. Le cafestol et le kahweol subissent notamment une glucuronidation et une sulfatation. Ces transformations donnent des métabolites hydrosolubles. Ceci permet leur excrétion par voie urinaire. Le cafestol et ses métabolites s'accumulent dans le foie et au niveau du tractus gastro-intestinal. (42)

3. *Les effets pharmacologiques et biologiques*

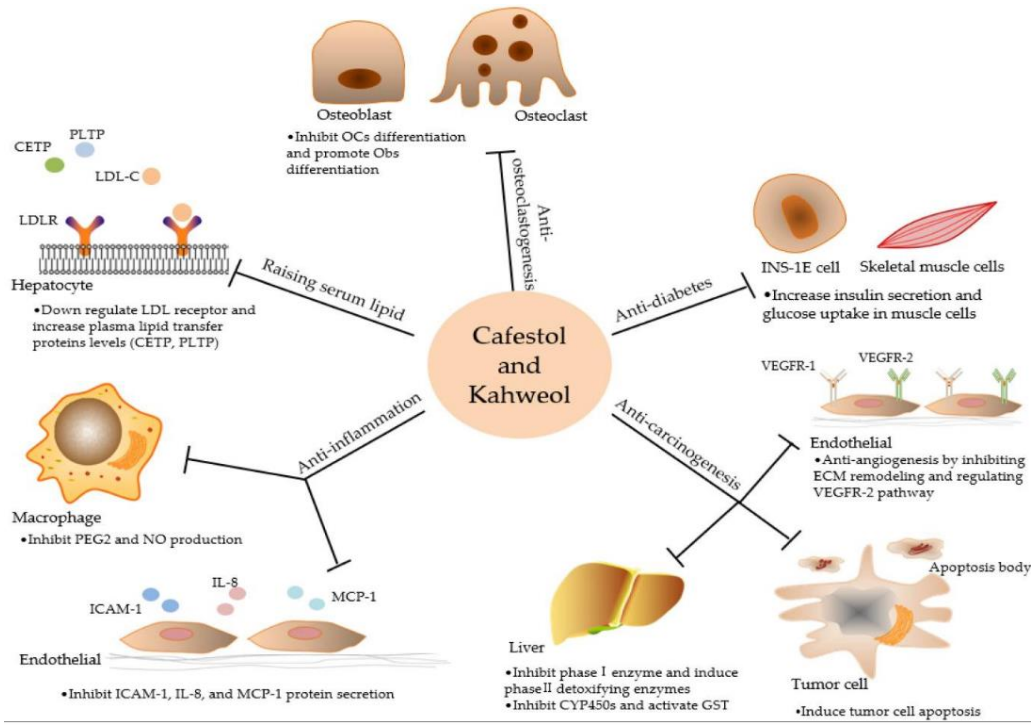


Figure 17 : Effets du cafestol et du kahweol (42)

La consommation à long terme de café non filtré, et donc de cafestol et de kahweol, augmente le taux de triacylglycérol plasmatique et de lipoprotéines de basse densité. L'effet sur l'augmentation des lipides sériques est majoritairement dû au cafestol.

Ces deux molécules agissent sur les macrophages, en inhibant notamment la synthèse de PGE-2 et de NO. Le cafestol inhibe la sécrétion de molécules inflammatoires. En complément de leur effet anti-inflammatoire, le cafestol et le kahweol ont une activité antioxydante.

Le cafestol et le kahweol ont un effet inhibiteur dans le développement de cancer. Ils inhibent la prolifération de cellules tumorales et des métastases tumorales.

Il y a potentiellement des effets antidiabétiques dus à ces molécules, ainsi qu'un effet d'anti-ostéoclastogenèse. (42)

E. Les autres composants

1. Les fibres et les glucides

Le café est composé de fibres et de glucides, environ 40%. Ce sont surtout des polysaccharides et des glucides constitutifs des parois cellulaires (lignine, pectine).

La lignine est présente dans la paroi des cellules végétales. Elle permet la rigidité de celles-ci. Elle donne également un pouvoir d'imperméabilisation aux cellules car elle est hydrophobe. La lignine fait partie des monolignols et est basée sur un squelette 4-hydroxy phénylpropane.

La pectine est présente dans la paroi des cellules végétales. Il s'agit d'un ensemble complexe de polysaccharides, riches en acides uroniques. Elle permet la cohésion entre les cellules et permet également un échange d'ions entre celles-ci.

Le café est une source de fibres alimentaires, comme l'arabinogalactane de type II, le galactomannane ou la cellulose. La teneur en fibres varie en fonction de la préparation du café. Ces fibres ont un rôle dans la viscosité et rétention des composés aromatiques (31,43,44).

2. Les produits azotés

La teneur en protéines entre le café arabica et le café robusta est équivalente. Du fait de la torréfaction, il y a une diminution de cette teneur sous l'effet de la chaleur.

Les mélanoïdines sont des produits azotés, de couleur brune. Ils sont formés au cours de la torréfaction. Ils sont en quantité égale dans les deux espèces de cafés. Ils représentent 25 % du poids sec des grains torréfiés. Ils donnent le goût amer au café. Ils ont également comme propriétés : une activité antioxydante, une prévention de la croissance bactérienne et une action anti-inflammatoire (31,32,36).

3. Les minéraux et les vitamines

Dans les grains de café, on retrouve des minéraux. Cette composition en minéraux varie en fonction des conditions de cultivation des caféiers. On retrouve principalement du magnésium, du potassium, du phosphore et du calcium. 90% des minéraux sont hydrosolubles. Ils sont retrouvés dans la boisson.

En plus des minéraux sont présentes des vitamines. Ce sont des vitamines du groupe B. Le café est une source importante de vitamine B3 (niacine), mais également de vitamine B2 (riboflavine), de vitamine B4 (choline) et de vitamine B5 (acide pantothénique) (36,45).

4. Les lipides

Les lipides représentent une grande partie des constituants du café. La fraction lipidique se divise à 75 % en triacylglycérols, à 1 % en acides gras libres, à 6 % en stérols et à 0.05 % en tocophérols. Il y a également des diterpènes qui correspondent à 20 % de la fraction lipidique. La majorité des acides gras contenus dans le café sont des acides gras insaturés.

La teneur lipidique est plus élevée chez l'espèce *Coffea arabica* que chez l'espèce *Coffea canephora.* La torréfaction ne modifie que très peu la teneur en lipides des grains de café (32).

5. Les composants volatils

Les composants volatils correspondent à 0,1 % de la masse totale. La composition diffère en fonction des espèces et des modes de cultivation.

Dans le café vert, ils sont surtout représentés par des alcools, des esters, des hydrocarbures et des aldéhydes. Lors de la torréfaction, d'autres composants volatils sont formés à partir des composés non volatils. Il y a, après torréfaction, plus de 800 composés volatils présents.

Il y a des nombreuses classes de molécules retrouvées, ainsi les différents composants donnent :

- Glucides → furanes, aldéhydes, cétones et phénols
- Protéines, peptides et acides aminés → cétones, pyrroles et pyrazines
- Lipides → aldéhydes et cétones
- Acides chlorogéniques → composés phénoliques volatils (catéchols, phénols…)
- Trigonelline → pyrroles, pyridines et pyrazines
- Des thiophènes, oxazoles et thiazoles sont également formés pendant la torréfaction

Ces composants volatils interviennent dans l'aromatisation du café. Les cafés arabica ont plus des arômes odorants et sucrés. Les cafés robusta ont des notes plus intenses épicées et terreuses (31,32).

6. *Les autres acides*

Des acides aliphatiques sont retrouvés dans le café (tableau VI). La composition entre ces différents acides est modifiée avec la torréfaction. (36)

Composants	Vert	Torréfié
Acide formique	Traces	0.06 – 0.15
Acide acétique	0.01	0.25 – 0.34
Acides C3 – C10	Traces	Traces – 0.03
Acide lactique	Traces	0.02 – 0.03
Acide citrique	0.7 – 1.4	0.3 – 1.1
Acide malique	0.3 – 0.7	0.1 – 0.4
Acide fumarique	Traces	0.01 – 0.03
Acide oxalique	0 – 0.2	?
Acide quinique et quinidinique	0.3 – 0.5	0.6 – 1.2

Tableau VI : Acides aliphatiques (% matière sèche) (36)

F. Les composants retrouvés dans la boisson

La composition de la boisson (32) est influencée par de nombreux facteurs : la mouture, la méthode de préparation, la quantité d'eau utilisée, la dureté et la température de l'eau, le temps de contact avec l'eau et le moyen de filtration. L'infusion permet l'extraction de composés hydrosolubles. Cette extraction de composés hydrosolubles est plus importante avec une eau à température et pression plus élevées. La partie lipophile reste majoritairement dans le filtre avec le marc de café.

Dans le café, on retrouve, en moyenne, pour une tasse de 100 mL :

- Des acides chlorogéniques 35 – 500 mg
- De la caféine : 50 – 380 mg
- De la trigonelline : 40 – 50 mg
- Des fibres solubles : 200 – 800 mg
- Des protéines : 100 mg
- Des lipides : 0.8 mg
- Des minéraux : 250 – 700 mg
- De la niacine : 10 mg
- Des mélanoïdines : 500 – 1 500 mg
- Des composés volatils

PARTIE 2 : LES EFFETS DU CAFE SUR L'ORGANISME

I. Le système nerveux central

L'action de la caféine sur le système nerveux central serait principalement due à son effet d'inhibition des récepteurs à l'adénosine. La caféine induit une libération de certains neurotransmetteurs.

Une consommation faible de café serait responsable des effets positifs de la caféine notamment :

- Une sensation de bien-être.
- Un effet de relaxation.
- Une amélioration de l'humeur.
- Une vigilance accrue et une augmentation de la concentration.

Au contraire, la consommation de doses plus importantes de café (plus de 5 tasses de café par jour) serait à l'origine d'effets négatifs, dont :

- La nervosité, l'anxiété.
- L'agressivité.
- L'insomnie.
- La tachycardie…

Cependant il existe des sensibilités individuelles à la caféine. Ces sensibilités s'expliquent par le polymorphisme du cytochrome 1A2,2 ainsi que par le polymorphisme des récepteurs à l'adénosine A2A du cerveau. Par ailleurs ces sensibilités sont modifiées par les habitudes de consommation de café par chaque individu. Un individu qui consomme peu de café ou de façon inhabituelle sera plus sensible aux effets de la caféine qu'un consommateur régulier de café (46,47,48).

A. La vigilance et le sommeil

1. *Rappels*

(49,50) Le sommeil s'oppose à l'éveil. Il est divisé en deux phases :

- Sommeil lent :
  - Stades I et II : sommeil lent léger qui comprend la phase d'endormissement.
  - Stades III et IV : sommeil lent profond.
- Sommeil paradoxal : sommeil des rêves.

Le sommeil s'accompagne de ralentissements de certaines fonctions végétatives telles que la tension artérielle, le rythme cardiaque et la respiration. La durée du sommeil est d'environ 7 heures chez les adultes. Il existe une variation interindividuelle.

Le sommeil se divise en plusieurs « cycles ». Le cycle de sommeil débute par le sommeil lent léger, puis le sommeil lent profond et enfin le sommeil paradoxal. Au cours de la nuit, les cycles sont différents et le dernier cycle est essentiellement composé de sommeil léger lent et de sommeil paradoxal.

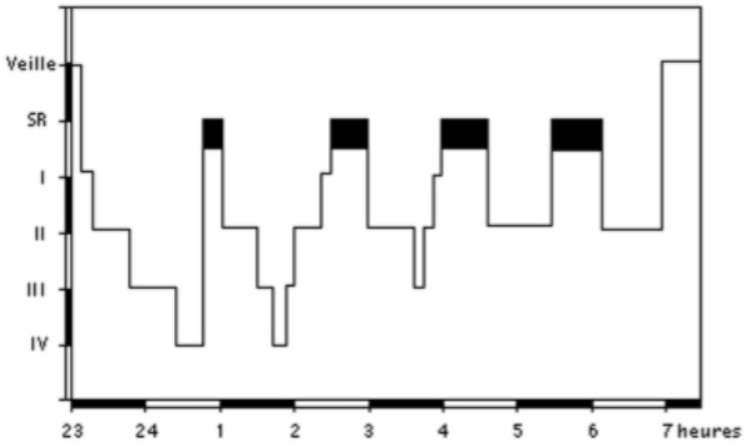


Figure 18 : Schéma des cycles du sommeil (49)

Le sommeil a un rôle de réparation des organes. Le sommeil paradoxal joue un rôle dans les processus de mémorisation et l'équilibre psychologique. Le sommeil a également un impact sur la vigilance.

Le cycle éveil – sommeil est régi par le rythme nycthéméral ou rythme circadien.

2. *Effets du café*

La caféine a de nombreux effets sur la vigilance et le sommeil. Le sommeil serait la fonction de l'organisme la plus sensible à la caféine.

La consommation d'au moins 100 mg de café (1 tasse) une demi-heure avant le coucher peut retarder l'endormissement. Chez les consommateurs réguliers de café, si la consommation de café est effectuée 30 à 60 minutes avant le coucher, il peut y avoir une augmentation du temps d'endormissement. Cette consommation peut entrainer également une diminution du temps de sommeil ainsi que modifier la qualité du sommeil. La sensibilité à la caféine sur le sommeil n'est pas dose-dépendant et n'est pas attribuable au phénomène de tolérance mais à la sensibilité interindividuelle. En général, les buveurs de café sont immunisés contre les effets de la caféine. Par contre les non-consommateurs présentent un délai d'endormissement plus long et une perturbation des différentes phases de sommeil. La durée du sommeil léger est augmentée, alors que celle du sommeil profond est diminuée. Il n'y a par contre aucun effet sur le sommeil paradoxal. La quantité totale de méthylxanthines, dont la caféine, consommée au cours de la journée est le principal facteur agissant sur les troubles du sommeil. De fortes doses de café, supérieures à 260 mg, augmentent la motilité pendant le sommeil.

Certaines théories ont émis l'hypothèse qu'il existerait dans le corps une substance proche de la caféine. Cette substance jouerait un rôle dans l'alternance du cycle veille/sommeil.

La caféine a également un effet positif sur l'état de vigilance. Elle permet une augmentation de l'excitation énergétique, une amélioration du ton hédonique. Elle aide à la concentration, diminue le temps de réaction, augmente l'attention visuelle. La caféine prévient la perte d'attention qui survient après les repas (principalement après le déjeuner) ou lors du travail ou de la conduite de nuit.

La caféine est considérée comme stimulant par certains. La temps requis pour effectuer des tâches exigeantes serait réduit avec la consommation de petites doses de café (46,47,48).

B. Les compétences sensorielles, intellectuelles et physiques

Il existe une différence d'effets en fonction de la quantité de caféine consommée. Une consommation modérée (1 à 4 tasses) aurait des effets positifs sur les fonctions cognitives alors qu'une consommation plus importante a, quant à elle, des effets négatifs. Les effets de la caféine sur les compétences intellectuelles seraient dépendants du sexe, de l'âge, du moment de prise et de la consommation régulière ou non de café. Les effets de la caféine sont plus marqués le matin, la nuit chez les sujets fatigués, lors de la réalisation de tâches de longue durée ainsi que chez les consommateurs occasionnels. Les effets sont également dose-dépendants.

La caféine compense la perte de vigilance en augmentant l'attention de l'individu. Elle augmente les réactions liées à la perception ou à la motricité en les rendant plus vives et plus rapides. Au-delà de 4 tasses de café consommées, il n'y a plus de diminution de temps de réaction observée.

Il n'y a pas d'amélioration directe sur les capacités de mémorisation et d'apprentissage. Cette amélioration est liée à l'augmentation de la concentration et à l'augmentation de la capacité à fixer son attention.

Les performances intellectuelles (lecture, calculs arithmétiques…) sont améliorées de façon très légère et surtout lors des situations d'ennui ou de lassitude.

La sensibilité aux effets de la caféine sur les performances intellectuelles serait dépendante du type de personnalité. Chez les introvertis, les petites doses augmenteraient la rapidité et la précision alors que les fortes doses donneraient l'effet inverse. Chez les extravertis, quelles que soient les doses de café consommées, il y aurait une augmentation des performances.

Pour l'effet sur les capacités physiques, il y a une hypothèse qui suggère que la caféine augmenterait les performances sportives pour l'endurance. Les études sur le sport et la caféine sont complexes. Il existe de nombreux facteurs de variabilité des effets de la caféine dans ces études (poids, type d'activité physique, conditions environnementales). Beaucoup d'études sont contradictoires par rapport aux effets du café sur le sport. La caféine induirait une libération des p-endorphines et d'hormones modifiant la perception douloureuse. L'augmentation des performances sportives serait attribuée à l'augmentation de la lipolyse induite par la caféine (46,47,48).

C. L'anxiété et le stress

1. Rappels

(51) « Le stress est une réponse de l'organisme à des situations ou des événements perçus comme exerçant une demande ou étant agressants. »

(52) « L'anxiété est une anticipation appréhensive d'un danger ou d'un malheur futur accompagné d'un sentiment d'inquiétude, d'une détresse, et ou de symptômes somatiques de tension. L'anxiété exerce une fonction adaptative essentielle (ex. pour motiver à l'action). »

2. Les effets du café

La consommation de caféine aurait des effets notables sur l'anxiété et le stress des individus. L'impact de la consommation de caféine serait dépendant du sexe, de l'état physique et psychique et des habitudes de consommation de café (heures de consommation, quantité de café consommé…). La génétique joue également un rôle dans la réponse des différents individus à la prise de café. Un lien a été établi entre l'état anxieux et les deux polymorphismes du gène des récepteurs A2A à l'adénosine.

De fortes de doses de caféine (> 600 mg) entraineraient une augmentation de l'anxiété, de la nervosité et de l'irritabilité. Certains sujets sont très sensibles à la caféine ; une seule tasse de café pourrait entrainer une apparition ou une aggravation des troubles anxieux. L'augmentation de l'anxiété est plus prononcée chez les personnes déjà sujettes à des crises d'anxiété. Plus la personne présente de sensibilité, plus les effets anxiogènes seront marqués. De 1 à 70 % des patients souffrant de crises de panique, 500 mg de caféine exacerbent les symptômes cliniques et augmentent le nombre d'attaques.

Il existe une différence entre les hommes et les femmes. Une dose comprise entre 75 et 300 mg de caféine augmenterait l'anxiété chez les hommes mais pas chez les femmes. Pour les consommateurs réguliers de café, il existe une tolérance à médiation centrale même chez les patients qui sont sensibles.

Une corrélation a été trouvée entre une consommation supérieure à 5 tasses de café par jour et l'existence d'une anxiété associée à une dépression (46,47,48).

D. L'humeur et la dépression

1. Rappels

(53,54) L'humeur est définie par le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) comme une « émotion globale et durable qui colorie la perception du monde ». Elle a un rôle sur les émotions et l'affectif. L'humeur est variable selon un gradient. On parle d'humeur haute et d'humeur basse. L'humeur peut être sujette à différents troubles définis par le DSM-IV.

Parmi ces troubles, on retrouve les troubles bipolaires et la dépression. La dépression est caractérisée par plusieurs symptômes :

- Une humeur dépressive : tristesse pathologique permanente et intense.
- Une perte d'intérêt pour les activités du quotidien.
- Un sentiment d'angoisse important.
- Un ralentissement psychomoteur.
- Une asthénie.
- Une perte d'appétit.
- Des troubles du sommeil…

2. Les effets du café

Des effets du café ont été observés sur l'humeur et sur certaines maladies psychiatriques. La caféine augmenterait la sensation de bien-être, de contentement et la capacité à prendre du plaisir. Elle diminuerait le sentiment d'incertitude.

Une faible dose de caféine améliore l'humeur. Cette amélioration serait augmentée, au petit-déjeuner, par la prise de pain et la présence de lumière bleue. Les effets sur l'humeur seraient plus prononcés chez les personnes âgées.

De nombreuses études ont été effectuées sur de grands groupes de population. Elles ont montré qu'une consommation régulière de café diminue le risque de dépression. Une étude portant sur la santé des infirmières, menée pendant 10 ans, a montré une diminution de 15 % de ce risque pour une consommation de 2 à 3 tasses par jour et une diminution de 20 % pour au moins une tasse consommée par jour. Une étude sur une population âgée a mis en évidence une diminution de ce risque de 9 %. D'autres études réalisées sur des populations plus jeunes ont confirmé cette observation. Une étude a, quant à elle, montré une diminution du risque de suicide.

Le risque de suicide serait inférieur à 45 % chez les personnes consommant 2 à 3 tasses par jour et inférieur à 53 % pour une consommation de plus de 4 tasses par jour.

Des études ont montré que la caféine pouvait avoir un impact sur certains troubles psychiatriques. Une consommation de caféine importante pourrait augmenter les psychoses et aggraver les symptômes de schizophrénie et des syndromes psychotiques. Une diminution de la consommation chez ces patients améliore le comportement en diminuant notamment l'agressivité. D'autres études ont souligné la possibilité que certains patients psychiatriques consommaient plus de café afin de réduire les dépressions de pensée ou de diminuer la sécheresse buccale induite par la prise de médicaments anticholinergiques (46,47,48).

E. Le café et la douleur

1. La douleur

La douleur est définie par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (55) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes ».

Il est compliqué de la quantifier et de la qualifier puisque son appréciation est différente pour chaque patient. Pour un même patient, elle peut varier en fonction du contexte dans lequel survient la douleur.

Il faut différencier les douleurs aiguës des douleurs chroniques. La douleur aiguë permet la réaction de l'organisme et sa protection vis-à-vis d'un stimulus extérieur. La douleur chronique est quant à elle considérée comme une maladie. Une douleur est chronique lorsqu'elle dure plus de 3 mois et est récurrente, avec par exemple la migraine.

2. Les effets du café

Le café aurait un effet positif sur la douleur. Une consommation modérée de caféine présenterait un effet antalgique direct sur les récepteurs à l'adénosine et un effet indirect en potentialisant les effets de médicaments analgésiques (aspirine, ibuprofène et paracétamol). La caféine est utilisée dans le traitement de la migraine, des douleurs dentaires ou des douleurs abdominales.

Il existe de nombreuses études comparant l'effet d'un analgésique seul à l'effet d'un analgésique associé à de la caféine. Certaines études sont contradictoires ou non significatives. L'ajout d'au minimum 100 mg de caféine aux doses classiques d'antalgiques permettrait une augmentation de la probabilité d'obtenir un bon niveau de soulagement de la douleur. Il y aurait 5 à 10 % des patients qui auraient un soulagement de la douleur amélioré par l'ajout de caféine. La caféine est utilisée dans le traitement des céphalées mais il n'existe pas d'essais cliniques démontrant l'effet de la caféine. Pour la migraine, il y a souvent une association de 500 mg de paracétamol, 500 mg d'aspirine et 130 mg de caféine (46,48,56).

II. Le système cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires représentent une grande majorité des pathologies à travers le monde ainsi que la première cause de mortalité et de morbidité.

Il existe de nombreux facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires, certains étants modifiables et d'autres pas :

- Facteurs génétiques et épigénétiques.
- Antécédant familiaux et personnels.
- Exposition environnementale (pollution, bruit…).
- Tabagisme.
- Activité physique et sédentarité.
- Hypercholestérolémie et dyslipidémie.
- Régime alimentaire (dont la consommation de café). (46,57,58)

A. L'insuffisance cardiaque

1. Définition

L'insuffisance cardiaque est une pathologie cardiaque dans laquelle la pompe cardiaque ne peut plus fournir un débit sanguin nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Il s'agit d'une maladie qui touche principalement les personnes âgées.

En France, il y a environ 1 million d'insuffisants cardiaques. Cette maladie est due aux lésions cardiaques induites par des cardiomyopathies, les maladies pulmonaires et les maladies des valves cardiaques.

Elle est caractérisée par plusieurs symptômes :

- L'essoufflement : difficulté à respirer puis essoufflement à l'effort voire, dans les cas les plus graves, au repos.
- La fatigue : pour les petits efforts.
- La survenue d'œdèmes avec prise de poids importante et rapide.
- Des troubles cardiovasculaires : palpitations, baisse de tension.
- Des troubles de la mémoire. (59)

2. Les effets du café

Plusieurs études ont été menées sur l'effet de la consommation de café par rapport au risque d'insuffisance cardiaque.

Deux études suédoises ont suggéré qu'une consommation de café inférieure à 5 tasses par jour n'auraient pas d'effet sur le risque de développer une insuffisance cardiaque. Une consommation supérieure entrainerait, quant à elle, une légère augmentation de ce risque contrairement à une non consommation de café. Ces études n'ont pas validé l'hypothèse que le café favoriserait l'insuffisance cardiaque.

Une autre étude a montré un bénéfice important sur l'insuffisance cardiaque pour une consommation de plus de 4 tasses par jour. Le risque d'insuffisance cardiaque augmenterait si la consommation est d'au moins 10 tasses par jour.

Un regroupement de 5 études avec 140 220 participants et 6 522 cas d'insuffisance cardiaque a trouvé une relation significative entre l'insuffisance cardiaque et le café. Il y aurait une association inverse forte pour une consommation de 4 tasses par jour et un risque plus élevé pour une consommation plus importante. Ces résultats seraient indépendants de l'âge, du sexe et des antécédents de maladies cardiovasculaires ou de diabète chez les différents participants (46,57,58).

B. L'hypertension artérielle

1. Définition

(60) (61) La pression artérielle s'exerce sur les parois des vaisseaux sanguins. Elle est définie par deux valeurs :

- La pression systolique : propulsion du sang dans les artères, lors de la contraction du cœur.
- La pression diastolique : retour du sang dans les oreillettes cardiaques par les veines.

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par le fait que la tension artérielle soit trop élevée, c'est-à-dire lorsque la pression systolique est supérieure à 140 mm Hg (millimètres de mercure) et lorsque la pression systolique est supérieure à 90 mm Hg.

L'HTA est la maladie cardiovasculaire la plus fréquente en France. Elle concerne un adulte sur trois. L'incidence augmente avec l'âge. Elle touche plus de 65°% des personnes âgées de plus de 65 ans.

L'HTA n'est pas caractérisée par des symptômes spécifiques, on retrouve cependant certains signes, comme :

- Les maux de tête.
- Les troubles de la concentration.
- Les vertiges.
- Les douleurs dans la poitrine.
- L'essoufflement.
- Les troubles visuels.
- Les bourdonnements d'oreille.

Il existe des facteurs de risque modifiables et d'autres non ou peu modifiables, comme indiqué sur la figure 19.

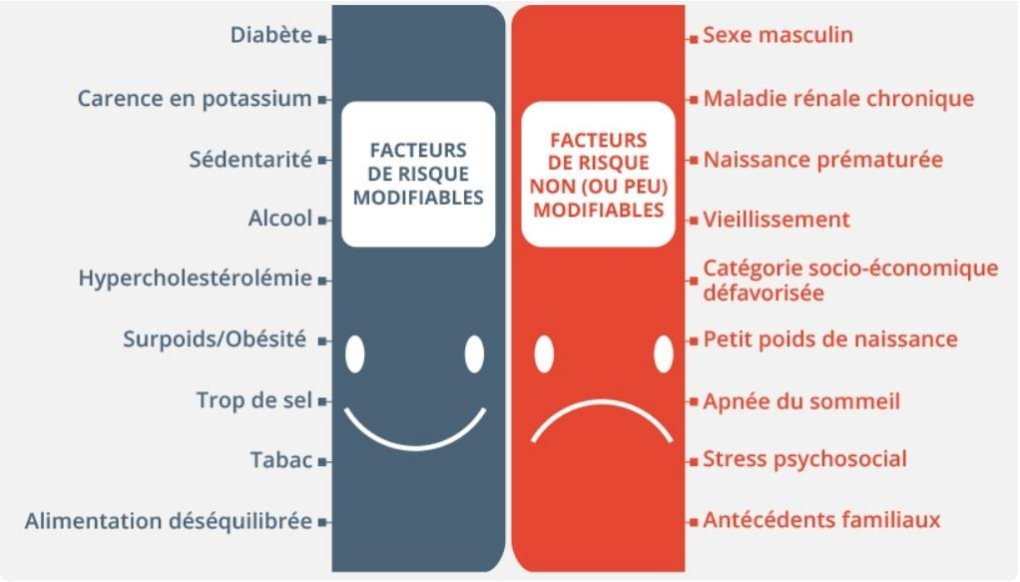


Figure 19 : Facteurs de risque modifiables et non modifiables de l'HTA (60)

2. *Les effets du café*

Une méta-analyse a été effectuée sur des personnes de 25 à 73 ans. Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différences de tension artérielle en fonction de la consommation en café, mais il y avait une grande hétérogénéité entre les études. Les différents constituants du café contrebalanceraient leurs effets entre eux. Ainsi les polyphénols réguleraient favorablement la tension artérielle ce qui s'opposerait à l'effet de la caféine. Le risque de développer de l'hypertension artérielle diminuerait de 1 % pour chaque tasse supplémentaire par jour. Il n'y a cependant pas de preuve épidémiologique de l'effet néfaste du café sur l'hypertension.

D'autres études ont été réalisées. Une administration de 200 à 300 mg de caféine augmenterait à 8.1 mm Hg la tension systolique et à 5.7 mm Hg la tension diastolique. Une prise à court terme de café accroitrait la tension artérielle dans la première heure suivant la prise de café et pour une durée de trois heures. Sur le long terme, la consommation de café n'aurait aucune influence sur l'accroissement de la tension artérielle.

Une étude sur des patients âgés souffrant d'hypertension artérielle a mis en évidence qu'une consommation d'au minimum 3 tasses par jour induirait une tension artérielle non contrôlée. Cette étude a conclu qu'une modération de la consommation de café chez ces personnes pouvait aider au contrôle de la tension artérielle (46,57,58).

C. L'athérosclérose

1. *Rappels*

L'athérosclérose se caractérise par le dépôt de lipides au niveau de la paroi des artères. Ce dépôt de lipides a pour nom « plaque d'athérome ». Elle se développe avec l'âge. Quasiment tous les adultes seraient touchés au cours de leur vie. La plaque d'athérome entraine à terme une sténose (rétrécissement des vaisseaux sanguins). Cette sténose diminue le passage du sang et ainsi l'apport en oxygène est réduit.

L'athérosclérose se développe sur plusieurs artères, à différents niveaux de l'organisme :

- Au niveau du cerveau.
- Au niveau du cœur.
- Au niveau des poumons.
- Au niveau des reins.
- Au niveau des membres inférieurs.

Le processus de formation de l'athérosclérose (figure 20) commence tôt dans la vie. Il a une accumulation de cholestérol LDL sur la paroi interne ce qui forme des stries lipidiques. Suite à ces dépôts, une inflammation apparait. Des monocytes sont attirés pour réguler cette inflammation mais ils meurent et se déposent au niveau de la plaque. La plaque s'épaissit donc. Les cellules musculaires interviennent en créant autour de cette amas une chape fibreuse riche en fibres de collagène. Des plaquettes s'accumulent au niveau de cet amas et provoquent la formation de thrombus qui bloquera la circulation sanguine. Dans certains cas, les plaques peuvent se rompre.

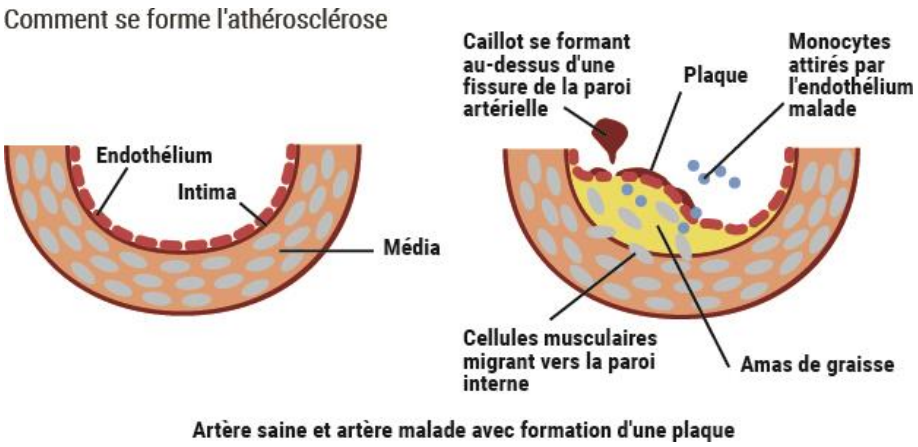


Figure 20 : Différence entre une artère saine et une artère avec de l'athérosclérose (62)

Il existe des facteurs de risque de l'athérosclérose qui sont non modifiables et d'autres qui sont modifiables :

- Facteurs non modifiables : âge, être un homme, hérédité.
- Facteurs modifiables :
  - Tabagisme.
  - Hypercholestérolémie.
  - Diabète.
  - Sédentarité.
  - Obésité abdominale.
  - Troubles psychosociaux.
  - Alimentation pauvre en légumes et fruits.

Les principales manifestations cliniques de l'athérome sont l'angor, l'accident ischémique transitoire, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. La rupture des plaques peut entrainer des évènements graves voire mortels, tels que l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral (62,63).

2. Les effets du café

Le café est une source majoritaire dans l'alimentation de polyphénols (acide chlorogénique, acide férulique et acide p – coumarique), environ 40 %. Ces polyphénols entrainent une diminution du stress oxydatif et de l'inflammation chronique qui ont tous les deux un rôle dans l'athérosclérose.

Pour le rôle du café dans le processus d'athérosclérose, il y a beaucoup de résultats contradictoires entre les différentes études. 2 études ont montré un effet protecteur du café vis-à-vis de l'athérosclérose. 2 autres n'ont montré aucune association. L'étude Rotterdam a mis en évidence une association inverse entre la consommation de café et la calcification coronaire chez les femmes, mais pas chez les hommes. L'étude Kangbuk a décrit qu'une consommation modérée était synonyme de prévalence faible. Une autre étude, l'étude CARDIA n'a pas trouvé d'association entre la prise de café et le risque d'athérosclérose (46,57,58).

D. Les manifestations cardiovasculaires

1. *Les troubles du rythme*

a) Définition

Les troubles du rythme sont des anomalies de contraction du muscle cardiaque. Lorsque le cœur bat trop vite, il s'agit d'une tachycardie. Lorsqu'il bat trop lentement, c'est une bradycardie. Lorsque que les battements sont irréguliers, on parle d'arythmie.

Les troubles du rythme sont provoqués par des lésions de type fibrose présentes au niveau du muscle du cœur. La fibrose correspond à un tissu cicatriciel qui ne peut plus conduire l'électricité cardiaque, entrainant ainsi un trouble de la conduction électrique au niveau du cœur modifiant ainsi le rythme des battements cardiaques. Ces lésions peuvent toucher les différentes parties du cœur : oreillettes, ventricules ou les jonctions auriculo-ventriculaires. (64)

b) Les effets du café

Des études ont été menées sur l'effet d'une grande consommation de café sur les troubles du rythme cardiaque.

Une étude danoise a été effectuée et a montré qu'il n'y avait pas d'effets sur le rythme cardiaque quelle que soit la dose utilisée. Une étude américaine a quant à elle mis en évidence une diminution de 7 à 18 % du risque d'hospitalisation pour troubles du rythme par rapport aux personnes ne consommant pas de café. D'après cette étude, les résultats seraient autant valables pour les hommes que pour les femmes, pour les fumeurs et non-fumeurs et indépendants de l'origine ethnique des individus (46,57,58).

2. *La coronaropathie et l'infarctus du myocarde*

a) Définitions

(a) La coronaropathie

La coronaropathie (65) est provoquée par le rétrécissement des artères coronaires du cœur. Ce rétrécissement est induit par l'athérosclérose ou par le durcissement des artères. L'apport en nutriments et en oxygène au cœur, est ainsi réduit.

Cette maladie peut provoquer :

- Angor.
- Infarctus du myocarde.
- Arrêt cardiaque.

Pour la coronaropathie, il y a des facteurs de risque modifiables et non modifiables :

- Facteurs de risque modifiables :
  - Hypertension artérielle.
  - Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie.
  - Diabète.
  - Surpoids.
  - Mauvaise hygiène alimentaire (riche en graisse et alcool, pauvre en fibres…).
  - Sédentarité.
  - Tabagisme.
  - Stress, dépression.

- Facteurs de risque non modifiables :
  - Age.
  - Sexe.
  - Antécédents médicaux et familiaux.

Les premiers signes de la coronaropathie sont :

- La fatigue.
- La douleur.
- Les étourdissements.

(b) L'infarctus du myocarde

En France (66), sont dénombrés environ 120 000 infarctus du myocarde (IDM) qui induisent près de 40 000 décès par an.

L'IDM est une nécrose d'une partie du muscle cardiaque. C'est une conséquence à l'obstruction des artères coronaires notamment par les plaques d'athérome.

L'IDM se manifeste par une douleur très intense au milieu du thorax, avec une sensation angoissante de serrement, de façon brutale ou par vagues. Cette douleur dure dans le temps. Elle peut irradier dans les bras, la mâchoire, les épaules. En plus de la douleur, peuvent survenir une fatigue prononcée, des sueurs, une pâleur, des palpitations, une sensation de mort imminente et des signes digestifs. Il peut y avoir une complication avec perte de connaissance et avec possibilité d'arrêt cardiorespiratoire.

Il y a des facteurs de risque non modifiables : le sexe, l'âge et les antécédents personnels et familiaux. D'autres facteurs sont modifiables :

- Alimentation riche en graisses et pauvres en fibres.
- Tabagisme.
- Hypercholestérolémie.
- Hypertension artérielle.
- Diabète.
- Sédentarité.
- Stress et dépression.

b) Les effets du café

Une étude a été menée pendant 14 ans sur des professionnels de santé, dont la consommation allait jusqu'à 6 tasses de café par jour. Cette étude a montré que la consommation de café n'était pas liée à un risque plus élevé de développer des maladies cardiovasculaires coronariennes. Une consommation de café même plus importante n'est pas liée à un risque de coronaropathies.

Une étude pendant 20 ans sur un groupe de femmes infirmières en est arrivée à la même conclusion.

Une méta-analyse sur 1.2 million de personnes et sur 36 352 évènements de maladies cardiovasculaires, a relevé que le risque total de développement de maladies cardiovasculaires dont la coronaropathie et les AVC était inférieur de 10 à 15 % chez les buveurs modérés de café. Une consommation plus élevée ne présente pas de risque élevé de maladies cardiovasculaires. Les résultats de cette méta-analyse ne s'applique pas aux cafés non filtrés.

Une autre étude a montré qu'après un IDM, la consommation présentait des avantages et que la mortalité était plus faible (46,57,58).

3. *L'accident vasculaire cérébral*

a) Rappels

L'accident vasculaire cérébral (AVC) représente la troisième cause de mortalité en France. Il y aurait une personne toutes les 4 minutes qui ferait un AVC en France. Le nombre de décès à la suite d'un AVC est estimé à plus 32 000 par an. (67)

Un AVC est la conséquence d'une artère cérébrale bouchée (infarctus cérébral) ou qui se rompt (hémorragie cérébrale) :

- Infarctus cérébral : mort des cellules nerveuses par manque d'apport d'oxygène du fait de l'occlusion (caillot ou plaque d'athérome).
- Hémorragie cérébrale :
  - Conséquence de la rupture de vaisseaux dans le cerveau.
  - Entrainant la destruction de cellules nerveuses.
  - Dont la principale origine est l'HTA.

Il existe des signes précurseurs de l'AVC, il s'agit de :

- Faiblesse ou paralysie brutale d'une partie du corps.
- Troubles de la parole (difficulté à trouver les mots ou phrases incohérentes).
- Troubles de la vision (diminution du champ visuel).

Un AVC a des conséquences qui peuvent être graves :

- Paralysie partielle ou non.
- Disparition plus ou moins totale de la sensibilité.
- Troubles du langage et de la compréhension.
- Troubles de la mémoire.

b) Les effets du café

Pour l'AVC, dans l'étude menée pendant 20 ans sur le groupe d'infirmières, une consommation jusqu'à 4 tasses par jour a pour conséquence un risque réduit de 20 %. Cette association serait plus forte chez les personnes non fumeuses. Par ailleurs la consommation de café décaféiné baisserait le risque d'AVC.

La méta-analyse sur 1.2 million de personnes avec 36 352 évènements de maladies cardiovasculaires a conclu à une diminution du risque d'AVC comme cité plus haut (46,57,58).

E. La mortalité cardiovasculaire

1. La mortalité chez patients sans pathologies cardiovasculaires

Dans la méta-analyse, la mortalité par maladies cardiovasculaires est diminuée lors de la consommation de café. Chez les non-fumeurs, l'augmentation de la consommation de café à une tasse par jour entraine une diminution linéaire des décès.

L'étude EPIC réalisée pendant 16 ans sur 10 pays européens, a prouvé une relation inverse entre la consommation et la mortalité cardiovasculaire que cela soit chez les hommes ou chez les femmes. Les résultats obtenus étaient cohérents entre les différents pays, même si les modes de préparations et de consommations différaient entre ces pays.

L'étude MEC menée sur des populations japonaises, afro-américaines, hawaïennes, latines et caucasiennes pendant 16 ans, a mis en évidence une diminution du risque quels que soient les groupes raciaux ou ethniques.

Une étude de randomisation mendélienne n'a pas suggéré d'association causale réelle mais pas non plus d'exclusion réelle entre le café et la mortalité. D'autres recherches supplémentaires seraient nécessaires (46,57,58).

2. La mortalité chez patients avec pathologies cardiovasculaires

Chez les patients ayant déjà une pathologie cardiovasculaire, dans une étude cas – témoins, une forte consommation de café induit un risque plus élevé de mort subite cardiovasculaire.

Dans une autre étude, sur des personnes ayant eu un IDM aigu, il y a une association protectrice pour une forte consommation de café après 90°jours. Cette association protectrice n'existerait plus 4 ans après l'IDM.

Une étude a suivi pendant 10 ans des personnes ayant survécu à un IDM. Si ces personnes consommaient du café filtré pendant l'année précédant un autre épisode coronarien, le risque de mortalité était fortement diminué.

Une étude sur une durée de facteurs dont les sujets étaient des femmes souffrant déjà de maladies cardiovasculaires, n'a pas trouvé d'association entre la consommation de café à long terme et le risque de décès. Il en est de même pour la consommation à court terme.

Chez les personnes ayant survécu à une maladie cardiovasculaire, la consommation de café n'augmente pas le risque de récidive ni le risque de décès et pourrait même les diminuer (46,57,58).

F. Conclusion

Chez les personnes en bonne santé, une consommation jusqu'à 5 tasses diminue de 15 % le risque de maladie cardiovasculaire. Le risque de mortalité est également plus faible. Une consommation supérieure à 5 tasses augmente le risque.

Chez les personnes avec une pathologie cardiovasculaire, la consommation d'au moins une tasse par jour permettrait une diminution du risque de mortalité et n'augmenterait pas le risque de récidive. Cependant chez les personnes souffrant d'HTA avec une tension artérielle non contrôlée, les consommations de fortes doses sont déconseillées.

Il reste encore des études à mener notamment sur les différents modes de préparation du café, ainsi que sur le polymorphisme génétique des individus.

III. L'impact sur le métabolisme lipidique et du cholestérol

L'effet du café sur le métabolisme des lipides, du cholestérol et sur le syndrome métabolique a été étudié (46,57,58).

A. Les lipides et le cholestérol

Une méta-analyses sur des sujets de 26 à 49 ans a mis en avant, une augmentation de 8.1°mg/dL du cholestérol total, une augmentation de 5.4 mg/dL des lipoprotéines de basse densité et une augmentation de12.6 mg/dL des triglycérides. L'augmentation de la concentration de cholestérol total serait plus importante lors de la consommation de café non filtré. Les diterpènes, le cafestol et le kahweol seraient les composés du café à l'origine de l'effet hypercholestérolémiant. Ces composants sont éliminés par les filtres, ce qui diminue l'effet hypercholestérolémiant et hyperlipidémiant du café. Un café pauvre en diterpènes et en caféine a peu d'effet sur le profil lipidique. Ce serait la consommation de café bouilli non filtré qui serait responsable de la modification du profil lipidique. Il n'y a pas d'études qui ont été conduites sur l'effet du café expresso sur le métabolisme lipidique.

Dans ces études, a été mis en évidence qu'une personne ayant une hyperlipidémie préexistante serait plus sensible à l'augmentation de la concentration en cholestérol total induite par le café.

B. Le syndrome métabolique

1. *Rappels*

Le syndrome métabolique est un ensemble de troubles physiologiques et bio chimiques. D'après la fédération internationale du diabète, ce syndrome est caractérisé par :

- Une obésité abdominale (> 94 cm chez l'homme, > 80 cm chez la femme).
- Et au moins 2 des facteurs suivants :
  - Une hypertriglycéridémie (≥ 1.7 mmol/L).
  - Un faible taux de cholestérol HDL (< 1.03 mmol/L chez l'homme et < 1.29 mmol/L chez la femme).
  - Une HTA.
  - Une hyperglycémie veineuse (≥ 5.6 mmol/L).

Le syndrome métabolique est un facteur de risque important pour le développement de maladies cardiovasculaire et du diabète de type 2. (68)

2. *Les effets du café*

Une personne qui aurait l'habitude d'avoir une consommation importante de café, aurait 13% de chance en moins d'être atteinte par le syndrome métabolique.

Les effets métaboliques du café s'expliquent par ses effets sur la concentration d'adiponectine. L'adiponectine est une hormone modulant la régulation du glucose dans l'organisme et l'oxydation des acides gras. Dans une étude réalisée chez les femmes, il a été montré qu'une consommation d'au moins 4 tasses, augmente d'environ 20 % le taux sérique d'adiponectine. Cette augmentation d'adiponectine modifie le rôle du café sur la sensibilité à l'insuline.

IV. Le diabète de type 2

A. Rappels

Le diabète est une maladie chronique dans laquelle il y a une hyperglycémie de façon durable. Pour le diabète de type 2 (DT2), cette hyperglycémie est la conséquence d'une perturbation du métabolisme glucidique. Le diabète est confirmé lorsque la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1.26 g/L à deux reprises.

90 % des diabétiques sont atteints de diabète de type 2. L'incidence du DT2 augmente avec l'âge. Le DT2 se manifeste après l'âge de 40 ans mais peut également toucher des personnes plus jeunes.

Le développement du DT2 s'effectue de manière progressive et silencieuse pendant plusieurs années. Le diagnostic est souvent fait de façon fortuite. L'hyperglycémie est liée à une baisse de sensibilité des cellules à l'insuline.

Pour le DT2, il existe des facteurs favorisant le développement de cette maladie :

- Modifications génétiques.
- Mauvaise hygiène de vie.
  - Manque d'activité physique.
  - Alimentation riche en graisses et sucres.
  - Obésité.
- Médicaments comme les neuroleptiques.
- Microbiote intestinal.

Le DT2 peut entrainer des complications qui peuvent être s'avérer graves à long terme :

- Augmentation de l'athérosclérose.
- IDM.
- AVC.
- Rétinopathies pouvant aller jusqu'à la cécité.
- Neuropathies périphériques.
- Néphropathies.
- Maladies hépatiques.
- Troubles de la cicatrisation.
- Neurodégénérescence.

L'hygiène de vie est le traitement de première ligne pour le DT2. Le patient doit avoir une alimentation variée et équilibrée, une activité physique régulière et perdre du poids en cas de surpoids ou d'obésité (69,70).

B. Les effets du café

Une étude en 2004 a été réalisée sur 3 cohortes dans 3 régions différentes de Finlande. Ce sont des patients dont l'âge moyen est de 47 ans, avec un indice de masse corporelle de 27. Ces 3 cohortes regroupent 6 974 hommes et 7 655 femmes. Chaque participant à l'étude a rempli un questionnaire sur les antécédents médicaux, les facteurs socio-environnementaux et sur leur mode de vie (exercice physique, tabagisme, alcool, consommation de thé ou de café, niveau d'étude…). Cette étude a fait un suivi de 12 ans sur ces personnes et 381 cas de diabète ont été révélés.

Elle a montré qu'une consommation minimale de 5 tasses par jour chez les femmes diminue de manière significative le risque de survenue du diabète de type 2. Pour les hommes, cette diminution existerait si la consommation est d'au moins 10 tasses par jour. Aucune relation inverse n'a été montrée. Cependant lors de cette étude, la tolérance au glucose n'a pas été testée dès le début ; donc, la présence de diabète silencieux n'a pas pu être mise en évidence. Le nombre exact de tasses de café n'était pas toujours bien renseigné par les participants. Les chercheurs finnois ont émis plusieurs hypothèses. La glucose-6-phosphatase serait inhibée par l'acide chlorogénique contenu dans le café. La présence de magnésium améliorerait la tolérance au glucose. Et les phyto-estrogènes auraient un effet sur la population féminine.

Une méta-analyse a regroupé plusieurs études, ce qui a permis de mettre en évidence plusieurs points. L'incidence du DT2 serait diminuée de 12% pour 2 tasses par jour de café normal et de 11% pour du café décaféiné. Des études sur le métabolisme ont souligné une altération du contrôle de la glycémie en post-prandial en cas de présence de caféine.

Un rapport publié dans Diabetologia Bhupathiraju qui a regroupé 3 études rétrospectives, a conclu que si les participants augmentaient leur consommation d'une tasse par jour pendant une durée de 4 ans, le risque de DT2 diminuerait de 11% pendant les 4 ans suivants. Cependant si la consommation diminuait, le risque était accru de 17%. Mais il n'y a eu pas de prise en compte des autres constituants du café. Les polyphénols et l'acide chlorogénique sont des anti-oxydants et présentent une action positive sur l'homéostasie du glucose.

D'autres études sur des professionnels de santé ont montré une diminution du risque de 4 % pour une consommation de café classique et de 7 % pour du café décaféiné. Une étude de cohorte italienne sur 1180 participants a pointé une différence du risque d'altération du métabolisme glucidique en fonction du génotype. La caféine est détoxifiée par l'action du cytochrome 1A2. Il existe 2 allèles pour ce gène : l'allèle *1A et l'allèle *1F. Les sujets homozygotes *1A/*1A sont des métaboliseurs rapides alors que si l'allèle *1F est présent ce sont des métaboliseurs lents.

Chez des consommateurs d'au minimum 4 tasses de café, les personnes présentant l'allèle *1F auraient un risque plus élevé d'altération glycémique par rapport aux non buveurs. Chez les homozygotes *1A/*1A les effets négatifs de la caféine seraient moins marqués que chez les hétérozygotes *1A/*1F. Ces allèles interviennent également dans les effets du café sur l'IDM, et l'HTA avec un risque augmenté si l'individu est porteur de l'allèle *1F.

Une autre méta-analyse basée sur plus d'un million de participants répartis à travers l'Europe, les Etats-Unis et l'Asie, et avec 45 335 cas de DT2, a regroupé 28 études. La durée moyenne du suivi des participants était d'environ 11 ans. Toutes les études ne distinguaient pas la consommation de café avec de la caféine et celle de café décaféiné. Cette méta-analyse a mis en évidence une association inverse entre la consommation de café et le risque de DT2 (figure 21), qu'il y ait de la caféine ou non. Une consommation de 6 tasses par jour diminuerait le risque de 33 %. Cette association serait identique quel que soit le sexe des individus, et quel que soit le pays d'étude. Les résultats des études sont plus précis pour le café avec de la caféine car il est plus consommé que le café décaféiné.

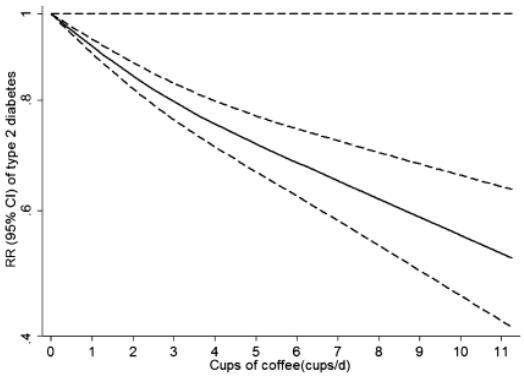


Figure 21 : Analyse dose-réponse de l'association entre la consommation de café et le risque de diabète de type 2. Pour l'association globale entre consommation de café et risque de diabète, P = 0,001 ; pour la qualité de l'ajustement du modèle, P = 0,14 ; et pour le test du rapport de vraisemblance par rapport au modèle linéaire emboîté, P = 0,001. (71)

A court terme, la consommation de café baisserait la sensibilité à l'insuline. Cette diminution de sensibilité serait due à l'action de la caféine sur les récepteurs à l'adénosine. Il y aurait une intervention d'autres composés du café sur le métabolisme glucidique. L'acide chlorogénique diminuerait la glycémie par inhibition de la glucose 6 – phosphatase inhibant l'absorption intestinale de glucose. L'acide chlorogénique diminue le stress oxydatif et diminue la production de glucose par le foie. Les lignanes, les quinides et la trigonelline ont aussi une action sur le métabolisme du glucose. Le magnésium a un effet positif sur le diabète. Les mécanismes exacts d'action de ces différentes molécules sur le métabolisme glucidique ne sont pas encore connus (71,72,73).

V. Les maladies neurodégénératives

A. La maladie de Parkinson

1. Rappels

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative en France. Elle se développe principalement aux environs de 70 ans, l'âge étant le facteur de risque principal. Il y a environ 8 000 nouveaux cas chaque année. L'incidence de la maladie augmente du fait du vieillissement de la population. Elle touche près de 200 000 personnes en France et près de 5 000 000 de personnes à travers le monde.

La MP est une maladie chronique évolutive. Son évolution diffère en fonction des malades. Elle est le résultat de la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques. Il y a en plus de la dégénérescence, la présence de corps de Lewy (amas de la protéine α-synucléine). La dégénérescence neuronale est due à des facteurs environnementaux et génétiques.

Les patients sont asymptomatiques jusqu'à la disparition d'au moins 50 % des neurones. Il y a une triade de symptômes moteurs :

- L'akinésie : lenteur des mouvements.
- L'hypertonie : rigidité des muscles, avec une posture penchée vers l'avant.
- Les tremblements : au repos, surtout au niveau des membres supérieurs.

En plus des symptômes moteurs, il existe des symptômes non moteurs, tels que :

- Des troubles du sommeil.
- Une fatigue.
- Une anosmie.
- Des troubles cognitifs.
- Des troubles de l'équilibre.
- Des douleurs.
- Une dépression…

La MP évolue au cours du temps. Il existe plusieurs stades qui sont de plus en plus sévères :

- Stade I : signes unilatéraux, sans gêne.
- Stade II : signes unilatéraux, avec gêne.
- Stade III : signes bilatéraux, modification de la posture.
- Stade IV : handicap plus sévère, autonomie limitée.
- Stade V : impossibilité de marche, alitement, perte d'autonomie. (74,75)

2. Les effets du café

Une méta-analyse de 2020 (76), a inclus 13 études en les divisant en 2 groupes : les études pendant lesquelles il y a eu un diagnostic de MP (9 études) et les études où les personnes étaient déjà atteintes de la MP (4 études). Les études incluses dans cette méta-analyse ont été conduites aux Etats-Unis, en Scandinavie, à Singapour et dans les pays européens. La consommation moyenne de café était de 4 à 5 tasses par jour. Cette méta – analyse en regroupant les différentes études, a mis en évidence que la consommation de caféine était associée à un faible risque de développer la MP ainsi qu'à un ralentissement de l'évolution des symptômes moteurs chez les personnes déjà atteintes de la MP. Cependant, dans ce regroupement d'études, il n'a pas été possible de définir la dose exacte de caféine qui a cet effet protecteur et certains facteurs de risque pouvaient interférer dans l'interprétation des résultats.

Une étude (77) a étudié l'association entre la consommation de café, le tabagisme et la MP. Plusieurs études épidémiologiques antérieures ont montré que la consommation de café entrainait une diminution du risque de développer la MP. Les personnes consommant du café sont des personnes plus susceptibles d'être des personnes fumeuses. Certaines études auparavant n'ont pas pris en compte le tabagisme. Plus grande était la consommation de caféine, plus le risque de développer une MP était faible. Le tabagisme serait associé à un risque de MP plus faible pour chaque niveau de consommation de caféine. Par ailleurs, il n'y aurait pas d'influence du sexe sur la relation entre MP et café. Les données chez les femmes restent cependant un peu incohérentes entre les études. Cette étude dit qu'il n'y a pas de relation entre l'hormonothérapie substitutive et l'effet du café sur la MP.

Deux études (78) (79), ont montré une influence de l'hormonothérapie chez les femmes sur cette relation. Chez les femmes n'ayant jamais pris d'estrogènes, le risque de décès dû à la MP était plus faible chez les femmes consommant du café caféiné que chez celles n'ayant jamais consommé de café. Il n'y aurait par contre pas de relation dose – effet. Les tests d'interaction entre caféine et estrogènes seraient non significatifs. Les résultats seraient identiques chez les femmes ayant eu une hormonothérapie et chez les femmes étant actuellement sous traitement hormonal. Dans le cas d'une non consommation de café, l'utilisation d'estrogènes serait associée à un risque plus élevé de décès dus à la MP. Une autre étude menée par Ascherio *et al.* a conclu que l'hormonothérapie induisait un risque plus élevé de MP. D'autres études ont dit le contraire. L'influence de l'hormonothérapie doit être davantage étudiée.

En conclusion, la consommation de café diminuerait le risque de développer la maladie de Parkinson et de décès dus à la MP. La consommation de tabac et la prise d'hormonothérapie influenceraient la relation entre café et maladie de Parkinson. D'autres études complémentaires sont nécessaires pour comprendre le mécanisme exact et la dose de caféine protectrice.

B. La maladie d'Alzheimer

1. Rappels

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première maladie neurodégénérative. Elle résulte de la dégénérescence des neurones au niveau de l'hippocampe. Elle touche près de 900 000 personnes en France et surtout des personnes de plus de 65 ans. Avec l'augmentation du vieillissement de la population, il y a une estimation de 1.3 million de cas en 2020. C'est une maladie qui touche plus les femmes que les hommes.

La maladie serait due à des dépôts amyloïdes ainsi qu'à des dégénérescences neurofibrillaires. Le processus de développement de la maladie est lent et s'effectue sur plusieurs années. La protéine β-amyloïde s'accumule au fil des années et forme les dépôts amyloïdes qui sont toxiques pour les neurones. Ces dépôts entrainent la phosphorylation de la protéine tau, elle-même responsable de la dégénérescence neurofibrillaire.

La maladie se manifeste par divers symptômes. Ce sont les troubles de la mémoire qui sont les plus fréquents. Il existe également des troubles de la fonction exécutive. Les malades souffrent d'une désorientation spatiale et temporelle. La maladie peut évoluer avec apparition de troubles du langage, du mouvement, de l'humeur ainsi que du comportement.

Pour la maladie d'Alzheimer, il existe des facteurs de risque :

- L'âge (après 65 ans).
- Les facteurs de risque cardio-vasculaire non pris en charge (diabète, HTA).
- La sédentarité.
- Les microtraumatismes crâniens notamment chez les sportifs.
- Les antécédents familiaux.

D'autres facteurs seraient au contraire protecteurs, comme le fait d'avoir un haut niveau d'étude et d'avoir une profession stimulante intellectuellement (80,81).

2. Les effets du café

La caféine améliore la mémoire et les fonctions cognitives ainsi que l'attention et le traitement des informations.

Une étude réalisée dans 3 pays (Finlande, Italie et Pays-Bas) a mis en évidence qu'une consommation de 3 tasses chez les hommes âgés réduirait le déclin cognitif sur une période de 10 ans.

Dans d'autres études, la consommation de café préviendrait la survenue de la maladie d'Alzheimer. Une étude canadienne (Canadian Study of Health and Aging), sur un suivi de 5 ans, dit qu'une consommation de café de façon régulière, diminue de 31 % le risque d'apparition de la maladie. Dans une autre étude, l'étude CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia), les buveurs de café auraient moins de risque que les non buveurs, et le risque serait plus faible chez les personnes consommant 3 à 5 tasses de café par jour.

Des études réalisées chez les souris montreraient que la caféine augmente les capacités cognitives et la mémoire et qu'elle réduirait les dépôts amyloïdes. Chez les lapins, la caféine réduirait la production de Aβ. La caféine aurait ainsi un impact sur la production de peptides amyloïdes et sur la phosphorylation de la protéine tau. Cette action serait due à l'interaction entre la caféine et les récepteurs A2A à l'adénosine.

Une étude française de 2007, chez les femmes de plus de 65 ans ayant une consommation de plus de 3 tasses par jour, a montré que la détérioration des fonctions cognitives était plus faible que chez celles consommant une tasse ou moins. Cependant il existe des études contradictoires qui ne trouvent pas d'effets sur la mémoire.

Une méta-analyse de Santos *et al.*, a montré une légère tendance d'impact positif de la consommation de café. Arab *et al*. ont montré que la consommation de café limiterait la diminution des fonctions cognitives. Kim *et al*. n'ont, quant à eux, trouvé aucune corrélation. Dans ces études, il y a plusieurs méthodes qui ont été utilisées ce qui peut faire varier les résultats.

Pour Arendash *et al.*, une consommation d'environ 5 tasses de café peut prévenir l'apparition de la MA. Un examen quantitatif de 2007 suggère un effet positif de la consommation de café par rapport à la MA. Dans une étude de 2010, la consommation de 3 à 5 tasses de café par jour diminue le risque de MA de 64 % par rapport à une consommation inférieure à 3 tasses. Une méta-analyse de 2010 et une étude de cohorte de 2015 montrent une corrélation inverse entre consommation de café et incidence de la maladie. Cependant beaucoup d'auteurs soulignent des méthodes d'analyse des résultats différentes et donc l'existence de biais potentiels.

Enfin, une méta-analyse dose-réponse de 2018 regroupant 8 études sur la démence et 5 sur la maladie d'Alzheimer, n'a trouvé aucune association statistiquement significative entre la consommation de café et la survenue de démence ou de la MA. Les auteurs ont souligné que des études complémentaires étaient nécessaires car les études prises dans la méta-analyse étaient hétérogènes.

Il existe de nombreuses hypothèses expliquant le lien entre la consommation de café et l'incidence des maladies neurodégénératives (figure 22). L'effet neuroprotecteur de la caféine serait dû au blocage des récepteurs à l'adénosine qui entrainerait une augmentation des concentrations en sérotonine et acétylcholine. La caféine stabiliserait la barrière hémato-encéphalique mais le mécanisme moléculaire n'est pas encore connu. La détérioration de celle-ci impacterait sur le développement des maladies neurodégénératives. Il y aurait également une influence du génotype du cytochrome P450 qui modifie la métabolisation de la caféine. Les autres constituants du café comme les polyphénols, l'acide chlorogénique, le cafestol et le kahweol auraient une action sur le développement de la MA. La trigonelline aurait un effet neuroprotecteur.

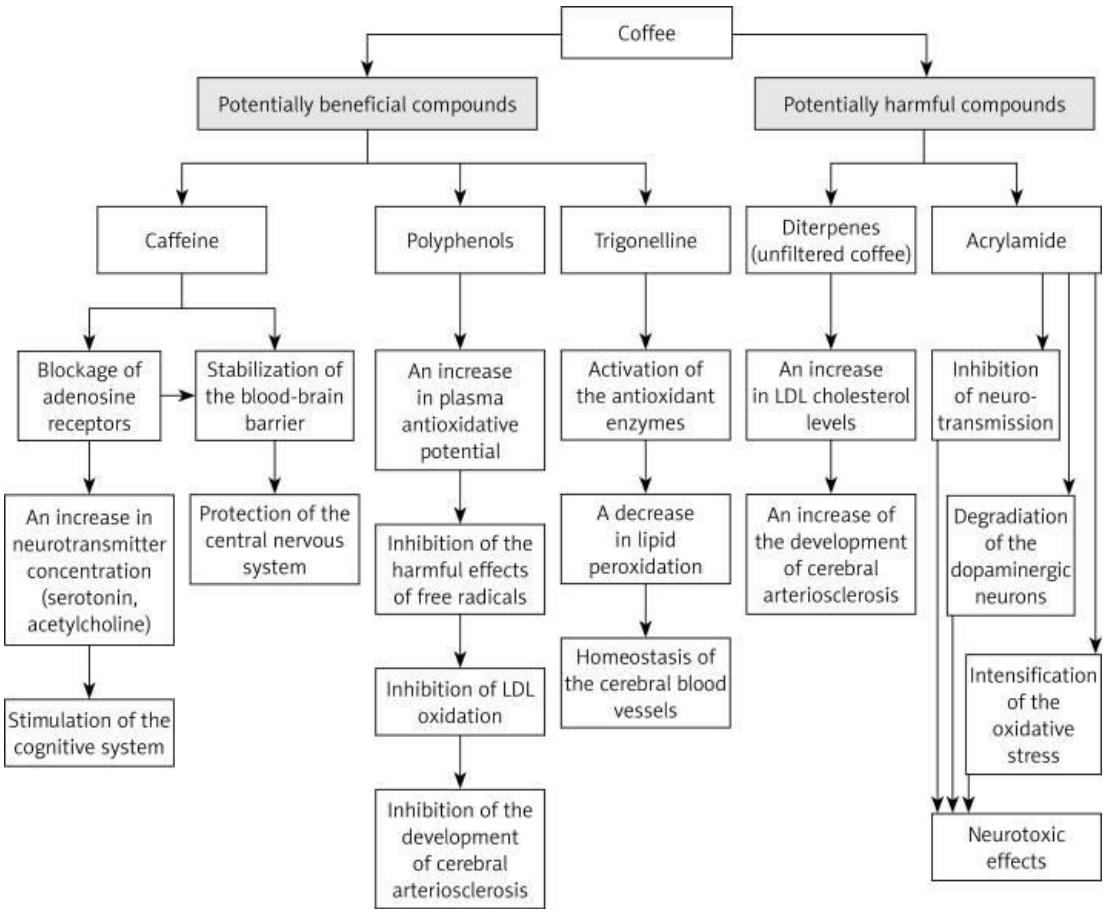


Figure 22 : Mécanisme d'action potentiel des différents constituants du café sur les maladies neurodégénératives *(82)*

Il reste de nombreuses études à effectuer car les mécanismes d'action des différentes molécules ne sont pas connus. Les quantités de café ne sont pas les mêmes entre les différents pays ce qui fait que les résultats ne sont pas exacts. De plus de nombreuses études divergent dans leurs résultats car elles n'avaient pas les mêmes méthodes d'analyse (82,83,84).

VI. Le cancer

A. Rappels sur le cancer

En France, le cancer est une maladie dont l'incidence est de 382 000 nouveaux cas par an. En 2018, il y a eu 157 400 décès dus au cancer. L'incidence des cancers chez les hommes, diminue au fil des ans de – 1.4 % par an. Il y a un ralentissement de la progression chez les femmes.

Les cancers les plus fréquents chez l'homme sont le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer colorectal. Chez les femmes, les cancers principaux sont les cancers du sein, colorectal et du poumon.

La mortalité a diminué de 2.0 % chez les hommes et de 0.7 % chez les femmes. Chez les hommes, la première cause de mortalité par cancer est le cancer du poumon, et chez la femme le cancer du sein.

Il existe de nombreux facteurs de risque :

- Facteurs externes :
  - Environnementaux : rayonnement, virus, produits industriels…
  - Hygiène de vie : tabac, alcool, alimentation…
- Facteurs internes :
  - Vieillissement
  - Hérédité

Le phénomène de cancérisation débute par une lésion au niveau de l'ADN d'une cellule. Cette cellule est transformée, se développe et prolifère pour former un groupe de cellules. La cellule devient alors une cellule cancéreuse. La cellule cancéreuse a pour caractéristique une multiplication anarchique. Elle échappe au processus de mort cellulaire programmée.

Le cancer est caractérisé par plusieurs stades :

- Stade I : tumeur unique de petite taille
- Stade II : tumeur d'un volume plus important
- Stade III : envahissement des ganglions lymphatiques
- Stade IV : extension à différents organes = métastases (85)

B. <u>Les effets du café</u>

En 2016, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a établi que le café était non cancérigène. Plusieurs composants du café interviendraient dans l'action du café sur le cancer. Le kahweol permettrait une chimio – prévention du cancer et possède des propriétés anti – oxydantes. L'acide caféique supprimerait les méthylations de l'ADN dans les cellules cancéreuses, inactivant ainsi les processus tumorigènes.

Chae *et al*. ont conclu que le café était anti – cancéreux. La cancérogénèse étant inhibée par l'action du facteur Nrf2. La consommation de café augmente son activation.

Le café préviendrait le développement du cancer par plusieurs mécanismes :

- Elimination des pro – cancérigènes.
    - Inhibition des dommages oxydatifs.
    - Stimulation des systèmes de défense cellulaire.
- Favorisation de l'apoptose.
- Inhibition de l'adhésion cellulaire et des métastases. (86,87)

1. Le cancer colorectal

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus répandu à travers le monde.

Une méta-analyse regroupant 25 études cas-témoins a montré une association inverse entre consommation de café et cancer du côlon mais pas pour le cancer du rectum.

Un rapport regroupant 13 études de cohortes n'a montré aucune association. Mais il y aurait un effet faiblement protecteur du café.

Le café serait protecteur par son action sur l'augmentation de la motilité intestinale. Le café inhibe la synthèse et la sécrétion d'acides biliaires qui sont des facteurs de risque du cancer du côlon.

Plusieurs éléments présents dans le café agissent sur les différents processus cancéreux. Le cafestol et le kahweol ont des propriétés anti-oxydantes qui influencent la libération de stérols. La caféine inhibe la croissance des cellules cancéreuses du côlon. Les polyphénols inhibent l'absorption de fer ; le fer augmente le risque de cancer colorectal. L'acide caféique cible les métastases et les kinases du cancer du côlon pour supprimer les transformations (86,87).

2. Le cancer du sein

Pour le cancer du sein, il y aurait environ 10 à 15 % des cancers qui seraient dus au mode de vie et notamment à l'alimentation.

Les études se contredisent sur l'effet du café sur le cancer du sein. Des études ne trouvent pas d'association, cependant d'autres trouvent une diminution du risque de développer un cancer du sein en consommant du café. Le rapport sur le cancer du sein de 2010 n'a pas conclu à un effet quelconque. D'autres rapports postérieurs ont établi une relation inverse entre café et cancer du sein.

Une étude a montré qu'une consommation d'au moins 6 tasses de café par jour, diminue de façon importante le risque de cancer du sein. Plusieurs méta-analyses ont conclu à l'effet bénéfique du café sur le risque de cancer du sein. Une méta-analyse menée sur des femmes en postménopause a montré qu'une consommation de 4 tasses par jour entraine une réduction du risque de 10 %.

Le café modifierait le taux d'hormones sexuelles présentes dans le sang et donc diminuerait le risque de cancer. La caféine protège contre le cancer du sein chez les femmes ayant une mutation du gène BCAR 1 (86,87).

3. Les cancers du pancréas, du foie, des voies biliaires

Pour le cancer du pancréas, plusieurs études, méta-analyses et rapports n'ont pas trouvé de relation. Le café n'a aucun effet sur la survenue du cancer pancréatique.

Pour le cancer du foie, plusieurs études ont été effectuées. Une étude menée par Wierzejska a mis en évidence un effet protecteur du café vis-à-vis du cancer du foie. Un rapport publié en 2015 par le World Cancer Research Fund International a dit que la consommation élevée de café était protectrice contre le cancer du foie. Le café inhibe l'enzyme d'activation de la phase 1 du cancer et a des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-fibrotiques. Une étude de 2015 a trouvé une relation inverse entre cancer du foie et café. Cette relation serait influencée par les biomarqueurs d'inflammation, du métabolisme et des lésions hépatiques et par le métabolisme du fer. D'autres études ont montré que le café impactait sur les enzymes hépatiques ; la consommation de 3 à 4 tasses de café non filtré augmente le taux d'alanine transférase et la consommation de café filtré diminue le taux de phosphatase alcaline. Par ailleurs, la consommation de café diminuerait le risque de cirrhose hépatique et ainsi de développer un cancer du foie.

Le café stimulerait la libération de cholécystokinine, améliorerait la contraction des voies biliaires et diminuerait la cristallisation du cholestérol dans la bile. Tous ces effets permettraient un effet protecteur vis-à-vis du cancer des voies biliaires (86,87).

4. *Le cancer de la prostate*

Quatre méta-analyses ont trouvé une association inverse entre café et cancer de la prostate. Une analyse dose-réponse a montré une diminution de 2.5 % du risque de cancer pour chaque augmentation de 2 tasses par jour de café.

Le café est source d'antioxydants qui ont une action antiproliférative et anti-métastatique sur les cellules cancéreuses prostatiques. Le café joue un rôle sur le taux des hormones sexuelles masculines (testostérone), ce qui protège du cancer prostatique. Le cafestol et le kahweol ont des propriétés anticancérigènes. L'acide caféique inhibe la méthylation de l'ADN (86,87).

5. *Le cancer de l'endomètre et le cancer des ovaires*

Pour le cancer de l'endomètre, une méta-analyse comprenant 12 études de cohorte et 8 études cas-témoins, a trouvé la même association qu'il y ait ou non de la caféine dans le café. L'analyse dose réponse issue de cette méta-analyse, a montré que pour une augmentation d'une tasse par jour, le risque était diminué de 3 % pour les études de cohorte et de 12 % pour les études cas-témoins. Le rapport du World Cancer Research Fund a conclu à l'effet protecteur du café.

La caféine et la méthylxanthine augmentent le taux sérique des protéines de transport des hormones sexuelles, ce qui diminue le taux d'estrogènes libres dans le sang. Cette diminution du taux d'hormones diminue le risque des cancers hormono-dépendants. La caféine diminue ainsi la prolifération des cellules de l'endomètre. Le café, comme vu précédemment, diminue le risque de diabète qui est un facteur de risque pour le cancer de l'endomètre. Les mélanoïdines et les diterpènes ont un effet anticancérigène.

Pour le cancer de l'ovaire, une étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition n'a pas trouvé d'association entre le café et le risque de cancer ovarien. Ce résultat a été confirmé par 2 méta-analyses de 7 et 8 études de cohortes (86,87).

6. *Le cancer cutané*

Une méta-analyse de 2 études cas-témoins et de 5 études de cohorte a montré que le café avec de la caféine est associé de façon inverse au risque de mélanome. Dans une autre méta-analyse de 7 études de cohorte, l'analyse dose-réponse a montré qu'une augmentation de la consommation d'une tasse de café par jour diminuait de 3% le risque de mélanome. L'acide 5-o-caféolynique, le cafestol et le kahweol ont une action régulatrice sur les voies de cancérogénèse des mélanomes médiés par les UV.

Pour les cancers de la peau hors mélanomes, le risque de cancer de la peau est inversement lié à la consommation de café. Cette association n'existe pas dans le cas des cafés décaféinés.

Les études expérimentales ont montré que la caféine inhibe l'effet des rayons UV. Elle améliore l'élimination des cellules précancéreuses, elle induit l'apoptose et réduit l'inflammation. L'acide caféique supprime et régule négativement l'expression des cyclooxygénases 2 induite par les UV (86,87).

7. Les cancers oro-pharyngés

Le café réduit le risque de cancers de la cavité orale et du pharynx. Les composants anti-oxydants du café préviendraient les effets délétères de l'alcool et du tabac. La consommation d'alcool et le tabagisme sont tous deux des facteurs de risque des cancers oropharyngés. Mais des études sont nécessaires pour connaitre les mécanismes d'action (86,87).

8. Le cancer de la vessie

L'association entre cancer de la vessie et consommation de café est mal établie. Les résultats sont très hétérogènes en fonction des études. Une méta-analyse de 34 études cas-témoins et de 12 études de cohortes a trouvé un risque accru chez les hommes mais pas chez les femmes dans les études cas-témoins. Une étude de cohorte japonaise a trouvé quant à elle une association inverse.

Pour comprendre et trouver l'influence réelle de la consommation de café sur la survenue du cancer de la vessie, plus d'études sont nécessaires (86,87).

9. Le cancer pulmonaire

Les résultats sont inconstants entre les études car il y a un effet confondant important dû au tabagisme des sujets, le tabac ayant une association très forte avec le cancer des poumons.

Une méta-analyse de 8 études prospectives et de 13 études cas-témoins, a trouvé une association positive faible entre café et cancer du poumon, mais ce résultat n'est pas retrouvé chez les personnes non-fumeuses. Le café n'est pas un facteur de risque pour le cancer du poumon ni un facteur protecteur (86,87).

VII. Du désir de grossesse au développement post-natal

A. La fertilité

1. Chez les femmes

Une méta-analyse dose-réponse et une revue systématique regroupant des études cas-témoins et des études de cohorte n'ont pas trouvé d'association entre le café et une baisse de la fertilité. Mais il y aurait un risque accru de fausse couche pour une consommation de 3 tasses de café par jour. L'Organisation Mondiale de la Santé a émis le principe de précaution à limiter la consommation de café.

Une étude de cohorte danoise menée sur des femmes de 20 à 29 ans, de 1991 à 2010 a évalué que le risque de stérilité primaire chez les femmes ayant consommé du café est le même que chez celles n'en ayant pas bu. L'augmentation de la consommation de 100 mg de café par jour n'augmenterait pas le risque.

Une étude anglaise sur l'impact du mode de vie sur la fécondité, a étudié 3 facteurs (le tabac, l'alcool et la caféine). Cette étude a trouvé un effet cumulatif des 3 facteurs. Ces 3 facteurs augmenteraient le temps pour les femmes de tomber enceinte mais après ajustement des paramètres, le résultat est non significatif.

Une étude hollandaise effectuée entre 1993 et 1995 montre un impact négatif de la consommation de tabac, d'alcool et de caféine (> 4 tasses / jour).

D'après tous ces résultats, il faudrait faire attention à la consommation de café dans le cas d'un désir de grossesse (88,89,90).

2. Chez les hommes

Une revue systématique de 74 rapports n'a pas trouvé d'association entre une consommation modérée (4 tasses de café/jour) et la fertilité masculine.

Plusieurs études n'ont pas trouvé de lien entre la consommation de café et la qualité du sperme. Cependant, une étude menée par Belloc *et al*. a trouvé chez près de 76 % des consommateurs, une augmentation du volume du sperme. Cette étude a également mis en évidence chez les patients avec une vasectomie fertile, qu'une consommation d'au moins 6 tasses de café, augmentait la motilité du sperme.

Une méta-analyse de Ricci *et al*. a conclu qu'une consommation de plus de 300 mg de caféine par jour été associée à des cassures de l'ADN (acide désoxyribonucléique) double brin des spermatozoïdes.

Il y aurait une probabilité plus faible d'obtenir une grossesse si l'homme a consommé au moins 272 milligrammes de caféine. La consommation de café chez l'homme n'aurait cependant pas d'effet sur l'implantation, la grossesse et le risque de fausse couche.

La consommation de caféine n'aurait pas d'impact sur les résultats des fécondations *in vitro*. La chance de grossesse multiple serait multipliée par 3 si le père augmente sa consommation de 100 mg chaque jour pendant la semaine de la visite initiale à la clinique.

Ces études ne montrent pas d'effet du café sur la fertilité masculine. (91)

B. <u>La grossesse</u>

La caféine traverse la barrière fœto-maternelle. Du fait de l'immaturité du système enzymatique chez le fœtus, la demi-vie de la caféine est très augmentée. Elle est de plus de 100 h. La vitesse de métabolisation de la caféine est également diminuée pendant la grossesse. Les nausées et les vomissements au cours de la grossesse, entrainent souvent une diminution de la consommation de café par les femmes enceintes.

Fernandez *et al*. ont montré une augmentation faible du risque d'avortement spontané pour une consommation supérieure à 150 mg de caféine par jour. Weng *et al*. dans une étude de cohorte ont évalué le lien entre le risque de fausses couches et la consommation de café ou caféine. Ils ont trouvé qu'une augmentation de la dose quotidienne pendant la grossesse était synonyme d'un risque accru de fausses couches par rapport à une non consommation de café. La présence de nausées et de vomissements n'a pas d'effet sur le lien observé. Par ailleurs, l'ampleur de cette association est plus forte chez les femmes n'ayant pas d'antécédents de fausses couches. Weng *et al*. ont recommandé de commencer une grossesse en consommant moins de 200 mg de caféine par jour.

Boylan *et al*. ont mis en évidence qu'une consommation de café entraine un risque accru de retard de croissance fœtale. Cette association est plus forte chez les femmes dont la clairance est plus rapide. La croissance fœtale est plus affectée par la consommation de café pendant le premier trimestre de la grossesse. Le retard de croissance intra-utérine est non significatif au-delà de 600 mg par jour.

Quatorze études ont été menées pour établir un lien entre la consommation de café et la survenue de naissances prématurées. Ces études n'ont pas trouvé de lien que ce soit pour les naissances prématurées précoces (≤ 34 semaines de grossesse) ou pour les naissances prématurées tardives (35 à 37 semaines de grossesse).

Bech *et al*. ont réalisé une étude d'essai contrôlé randomisé en double aveugle sur un total de 1207 femmes qui buvaient au minimum 3 tasses de café par jour, avant la 20ème semaine de grossesse. Ils n'ont pas trouvé de différence sur la durée de gestation entre le groupe consommant du café caféiné et celui consommant du café décaféiné. Le poids de naissance des bébés, dont la mère consommait du café décaféiné était supérieur de 16 mg par rapport au groupe consommant du café caféiné. Une diminution modérée de la consommation de caféine dans la deuxième moitié de la grossesse n'a pas d'effet sur le poids de naissance.

Une étude chez les femmes danoises consommant plus de 8 tasses par jour pendant la deuxième moitié de la grossesse a montré une augmentation de la mortalité fœtale. Une autre étude, où la consommation était de plus de 4 tasses par jour est arrivée à la même conclusion. Enfin, une étude menée en Uruguay a trouvé le même résultat, mais le tabagisme était mal pris en compte. L'exposition du fœtus au café est très difficile à évaluer.

Plusieurs études dans le modèle animal ont montré des effets tératogènes chez les fœtus. Les effets seraient dose-dépendants. Une consommation de plus de 80 milligrammes de caféine par kilogramme de poids corporel (équivalent à 80 tasses de café) aurait des effets tératogènes chez l'animal. Des anomalies de fermetures du tube neural chez les souris ont été observés. Ces effets n'ont pas été observés chez l'Homme (46,92,93).

C. L'allaitement et le nouveau-né

La caféine se retrouve dans le lait maternel. Elle stimule la production de lait mais ne modifie pas sa composition. Néanmoins, la consommation de produits à base de caféine est recommandée après la tétée.

Le café n'aurait pas d'effets sur le nouveau-né. Il n'y a pas d'influence sur le score d'Apgar (évaluation de la vitalité du nouveau-né). Il ne modifie pas le réflexe de succion. La prise de café par la mère n'a pas d'impact sur le développement de l'enfant (taille, poids) pendant la première année, ni sur les comportements psychomoteurs. Le café ne joue pas non plus sur le quotient intellectuel et la vigilance après 4 ans.

Une revue systématique regroupant deux études de cohorte, deux études croisées et un essai, n'a pas trouvé d'effets sur la fréquence cardiaque, le sommeil (endormissements, réveils nocturnes) chez les enfants allaités dont la mère consommait du café. Par ailleurs la consommation maternelle de café induirait une augmentation des coliques du nourrisson et une exacerbation des dermatites atopiques. Les auteurs ont émis des doutes concernant la mise en cause de la caféine.

Des études approfondies sont nécessaires pour déterminer le réel impact de la consommation de café sur le développement des nouveau-nés chez les femmes allaitantes (46,94).

VIII. Les autres effets du café

A. L'ostéoporose et les fractures

1. Rappels sur l'ostéoporose

(95) L'ostéoporose est une maladie dans laquelle il y a une diminution de la masse osseuse ainsi qu'une détérioration de la structure interne de l'os (figure 23). L'os est donc fragilisé et le risque de fractures augmente.

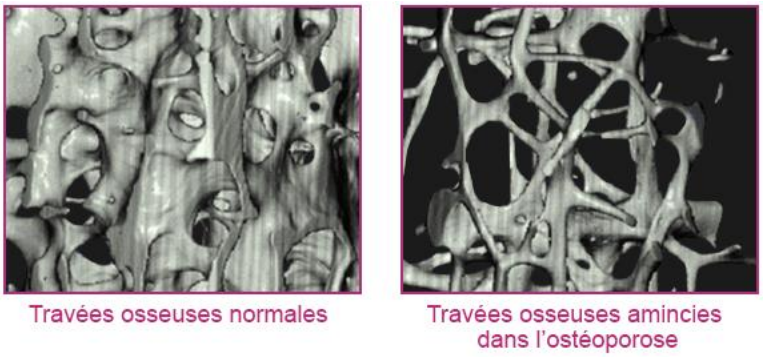


Figure 23 : Travées osseuses chez une femme adulte sans ostéoporose et chez une femme plus âgée avec une ostéoporose(96)

L'ostéoporose serait responsable de près de 400 000 fractures par an. Les fractures sont principalement les fractures au niveau de la hanche (col du fémur), des vertèbres et du poignet. Les fractures ont des impacts négatifs sur la qualité de vie des patients (douleur et parfois engagement du pronostic vital).

C'est une maladie principalement liée à l'âge. Elle touche environ 39 % des femmes de 65 ans et 70 % des femmes de plus de 80 ans. Il existe plusieurs types d'ostéoporose. Les ostéoporoses primaires sont les formes les plus fréquentes et touchent principalement les femmes en postménopause. Le déficit en œstrogènes induit par la ménopause, crée un déséquilibre dans le remodelage osseux en augmentant la dégradation de l'os et en diminuant la création du nouvel os.

Les ostéoporoses secondaires sont la conséquence de maladies (affections hormonales, polyarthrite rhumatoïde, tumeurs…) ou de certains traitements. Chez les hommes, la consommation d'alcool ou de tabac est un facteur de risque de l'ostéoporose.

2. Le café et l'ostéoporose

Une méta-analyse regroupant 9 études de cohorte et 6 études cas-témoins a regardé le lien entre la consommation de café et le risque de fractures osseuses. Chez les femmes, une consommation de 2 tasses par jour augmenterait le risque de 2 % et une consommation de 8 tasses par jour augmenterait le risque de 54 % par rapport aux femmes ne consommant pas de café. Chez les hommes ce risque diminuerait de 24% dans le cadre d'une forte consommation.

Le mécanisme des effets de la caféine en sont pas totalement identifiés. Plusieurs études ont montré un rôle de la caféine dans l'apparition de fracture. Ce risque serait plus important pour les fractures de hanche, de vertèbres et du poignet.

Des modèles animaux ont mis en évidence que la caféine impactait de façon négative le bilan calcique. Des études chez l'Homme ont montré des effets similaires ; l'excrétion urinaire calcique serait augmentée et l'expression des protéines des récepteurs à la vitamine D serait freinée.

Une relation inverse entre consommation de café et densité osseuse a été trouvée chez les femmes mais pas chez les hommes. Cette relation est confirmée par des études de cohorte et des études cas-témoins. Chez la femme, le risque d'ostéoporose est d'autant plus important du fait de la diminution rapide du taux d'estrogènes (ménopause) et de l'augmentation de l'espérance de vie féminine. Une étude de suivi pendant 5 ans chez des jumeaux monozygotes de sexe masculin, a montré qu'une consommation d'une tasse de café par jour augmenterait la densité minérale osseuse du col du fémur.

Des études sur le thé ont trouvé que la présence de polyphénols était bénéfique sur le métabolisme osseux. Le café contient également des polyphénols ; leur concentration étant 4 fois plus importante que dans le thé. L'acide P-coumarique et les acides caféique et féruliques diminuent la résorption osseuse chez les rats. Le kahweol inhibe l'ostéoclastogénèse, empêchant la résorption osseuse.

Une étude a été menée sur la population suédoise ; la Suède étant le premier pays en termes de consommation de café et d'incidence des fractures ostéoporotiques. Cette étude a pris en compte les habitudes de consommation, les fractures, et le nombre de chutes par an. Elle n'a pas conclu à une association entre l'augmentation de la consommation de café et l'augmentation du risque de fracture. Ainsi une consommation de 8 tasses journalière n'est pas liée à un risque plus élevé qu'une consommation d'une seule tasse. Un niveau élevé de consommation de café serait lié à une densité minérale osseuse inférieure. Pour une consommation quotidienne de 4 tasses par rapport à une consommation d'une tasse, la densité osseuse au niveau de la colonne vertébrale serait inférieure de 4% et pour le fémur proximal de 2%.

Des études complémentaires sont nécessaires pour expliquer les différences entre les sexes et pour connaître les mécanismes d'action des différentes molécules contenues dans du café (97,98).

B. La fonction rénale

Pour la fonction rénale, il n'y aurait pas différence significative entre une consommation de café et une non-consommation. Cependant la prévalence de sujets dont le taux de filtration glomérulaire estimé accru est deux fois plus élevée chez les consommateurs. Le débit estimé de filtration glomérulaire est plus élevé, il y aurait une différence de 4 millilitres par minute par rapport aux non-consommateurs. Le débit estimé de filtration glomérulaire est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes. La caféine induit une augmentation de la diurèse quelques heures après l'ingestion de café. L'acide chlorogénique, le magnésium, le potassium et la niacine jouent également sur la diurèse. (99)

Le café a une action sur la formation de calculs rénaux (100). La caféine en plus de l'effet diurétique, a un effet natriurétique, ainsi qu'une action antagoniste des récepteurs à l'adénosine. Une étude de 1996 a trouvé que le café décaféiné est lié à un risque d'incidence de calculs rénaux inférieur de 10 %. En 1998, une étude ayant comparé le café caféiné et les cafés décaféinés a trouvé respectivement, une diminution de 10 % et de 9 % du risque de calculs rénaux. La caféine augmente l'excrétion urinaire de calcium, magnésium, sodium mais pas d'oxalate qui est un facteur de risque de calcul rénal.

L'indice de risque de calculs de Tiselius (indice prédisant le développement de calculs contenant du calcium), est augmenté après la consommation de café. Le citrate urinaire augmente après une prise de café. Il inhibe les calculs rénaux.

En 2013, un regroupement de plusieurs études, avec un nombre plus important de participants, a trouvé une diminution du risque de calculs rénaux de 26% pour du café caféiné, et une diminution de 16 % pour du décaféiné. Il est possible que la caféine ne soit pas le seul composant responsable de cet effet ; il y aurait également la trigonelline. Une méta-analyse de 2014, regroupant trois grandes cohortes, a montré que pour une consommation de 570 milligrammes de caféine, le risque de calculs rénaux était diminué de 30 %.

La diminution du risque de calculs rénaux serait liée à un ensemble de facteurs. La caféine augmente l'excrétion urinaire de calcium, de citrate mais diminue l'excrétion d'oxalate. Par ailleurs, du fait de l'augmentation du volume des urines par la caféine, il y a une diminution significative de la concentration en oxalate. Ainsi toutes ces modifications diminuent le risque de développer un calcul rénal.

Une méta-analyse de 4 études transversales (101) n'a pas trouvé de liaison entre le café et la survenue de maladies rénales chroniques, ni même en fonction du sexe. La caféine, la niacine et l'acide chlorogénique sont des anti-oxydants qui permettraient la préservation des cellules endothéliales glomérulaires. L'effet anti-diabétique, comme vu précédemment, prévient l'apparition de néphropathies notamment chez les diabétiques. Du fait de la diminution du risque de calculs rénaux, la caféine diminue le risque d'insuffisance rénale chronique. Cette diminution de risque d'insuffisance rénale chronique serait plutôt présente chez les femmes, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour connaitre les différents mécanismes d'action.

C. <u>L'acidité gastrique</u>

La consommation de café augmenterait la sécrétion gastrique chez les consommateurs et diminuerait la pression du sphincter inférieur de l'œsophage. L'augmentation de l'acidité serait due en partie à la caféine. (102)

Une étude multiparamétrique (103), a été effectuée afin de déterminer l'impact de la combinaison des différents composants du café sur l'acidité gastrique. Les tests pour cette étude ont été réalisés sur des lignées cellulaires tumorales de l'estomac pariétal humain. Il était déjà connu que le café provoque des irritations voir des brûlures gastriques avec une augmentation de la sécrétion gastrique. Cette étude a ainsi étudié les effets de la caféine, de l'acide orochlorogénique, du N-alcanoyl-5 hydroxy-tryptamides (C-5HT), du N-méthylpyridinum (N-MP), du pyragallol, du catéchol, de la trigonelline. En 1977, une technologie brevetée apparait : le café est traité à la vapeur afin d'enlever la caféine et l'acide orochlorogénique. Ce café serait « sans danger pour l'estomac ».

C'est à partir de cette idée que Rubach *et al.* ont décidé d'étudier les différents composés et leur synergie d'action.

La sécrétion de protons H^+ est moins prononcée dans le cas du café traité à la vapeur. L'activité sécrétoire est induite par l'augmentation de la concentration en N-MP. Le N-MP augmente l'expression de l'ARN messager (ARNm) du récepteur antisécrétoire SSTR2 (récepteur de la somatostatine 2) et diminue l'expression de l'ARNm CHRM3 (récepteur à l'acétylcholine M3) pro-sécrétoire. Le C5HT, à l'inverse, diminue l'expression de l'ARNm SSTR2 antisécrétoire. Une structure proche du N-MP a un effet anti-ulcérogène chez les rats. Ce sont les structures pyridiniques substituées qui ont un potentiel de protection de l'estomac.

La transduction du signal dans les cellules pariétales est modifiée par les constituants du café. La phosphorylation de la protéine ERK1/2 entraine une activité sécrétoire plus faible alors que l'activation des protéines EGFr et Akt1 entraine une activité sécrétoire plus importante. Le N-MP active ERK1/2, les autres composés du café diminuent son activation. La combinaison des composés augmente la phosphorylation d'EGFr et d'Akt1. Le même résultat est retrouvé pour l'AMPc qui est associé à la sécrétion gastrique. Seul l'acide orochlorogénique diminue la concentration d'AMPc intracellulaire. Le N-MP, le catéchol et le C5HT activent le facteur de transcription ATF-2.

Sur le plan fonctionnel, la caféine, le catéchol, le pyrogallol et le C5HT ont un effet pro-sécrétoire. Cet effet pro-sécrétoire est compensé de façon partielle par la trigonelline, le N-MP et l'acide orochlorogénique.

Les composés les plus pertinents dans la régulation de l'acidité gastrique ont été défini grâce à l'utilisation d'un réseau neuronal. Ce serait donc les composés suivants : la caféine, l'acide orochlorogénique et le N-MP associés dans un même mélange. L'effet antisécrétoire est principalement dû au N-MP au niveau de la régulation des gènes, de la transduction du signal et de la sécrétion de proton.

D. <u>De l'excès à l'addiction au café</u>

L'excès de café, plus précisément de caféine, touche aussi bien les adultes que les enfants, du fait de l'existence de sodas à base de caféine. Un excès de café touche de nombreux systèmes de l'organisme humain. Les symptômes que l'on retrouve sont des nausées et vomissements importants, une agitation, des céphalées, de la nervosité, des troubles du sommeil, des troubles électrolytiques, une hyperglycémie et une acidose métabolique. Ces symptômes disparaissent dans les 4 à 6 heures.

Le diagnostic différentiel de l'intoxication au café est défini par une détresse respiratoire aiguë, une hyperthyroïdie. Associés à ces signes, sont également observés différents troubles : trouble anxieux, trouble bipolaire et trouble du sommeil. Les critères de diagnostic de l'intoxication sont décrits par le manuel " diagnostic et statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR) " et dans la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (CIM-10). D'après ces deux références, il faut une consommation récente d'au moins 250 milligrammes de caféine et au moins la présence de 5 signes. Ces signes correspondent à une agitation psychique et psychomotrice, de la nervosité, une excitation, une insomnie, des rougeurs au niveau du visage, une diurèse, des troubles gastrointestinaux, des contractions musculaires, des troubles de la pensée et de la parole ou une arythmie.

On parle de caféinisme comme étant un syndrome résultant d'une consommation chronique de caféine et d'une dépendance. Le syndrome de dépendance est défini par le CIM-10 comme « un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités ». Le caféinisme est caractérisé par plusieurs symptômes à savoir ; l'irritabilité, des troubles de contractions musculaires, des troubles sensoriels, une tachypnée, des palpitations, des bouffées de chaleur, une arythmie, des troubles gastrointestinaux. A ces symptômes se surajoute une anxiété importante ou une dépression.

Le sevrage est défini d'après le CIM-10 en tant qu'un « ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable ; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. ». Ce sevrage survient dans les 12 à 24 heures après la dernière consommation de caféine et son pic se situe entre 20 et 48 heures après. Il dure généralement de 2 jours à une semaine. Il est caractérisé par d'importantes céphalées, de l'irritabilité, de la fatigue, une humeur dysphorique, une perte de concentration, une dépression et des douleurs musculaires. Ce syndrome touche 10 à 20 % des individus arrêtant brutalement leur consommation et il n'existe pas s'il y a une diminution progressive des doses.

La caféine n'agit pas comme les drogues communes car elle ne stimule pas la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens. Le risque de dépendance reste faible pour la caféine (104,105).

PARTIE 3 : CAFEINE ET THERAPEUTIQUE

I. Les médicaments à base de caféine

A. Les médicaments antalgiques

Pour rappel, la douleur est définie par l'association internationale pour l'étude de la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ».

Les médicaments antalgiques sont classés en 3 paliers définis en fonction de l'intensité de la douleur :

- Les antalgiques de palier I correspondent aux douleurs légères à modérées, généralement du paracétamol, de l'ibuprofène ou de l'aspirine.
- Les antalgiques de palier II correspondent aux douleurs modérées à intense, généralement du tramadol ou de la codéine.
- Les antalgiques de palier II correspondent aux douleurs intenses ne répondant pas aux antalgiques des paliers précédents ; ce sont par exemple la morphine ou les dérivés morphiniques.

La caféine était ajoutée à l'origine aux analgésiques pour contrer les effets sédatifs potentiels de ceux-ci. La caféine a ensuite été considérée comme analgésique adjuvant. Dans les années 1980, une analyse regroupant 30 études a trouvé une puissance supérieure de l'effet analgésique s'il y avait 65 mg de caféine qui étaient ajoutés. L'adjonction de caféine serait plus utile dans le traitement des maux de tête que dans la prise en charge de douleurs post-opératoires.

Une étude sur la combinaison de paracétamol et de caféine a testé différents dosages (100-10, -18, -32, -56 ; 178-10, -18, -32, -56 ; 316-10, -18, -32, -56 ; 562-10, -18, -32, -56 mg/kg). L'antinociception était augmentée dans les gammes moyennes (paracétamol 316 mg/kg et caféine 32 mg/kg).

Une autre étude a montré, pour l'aspirine et pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène, une antinociception augmentée pour les doses de caféine suivantes : 18 – 32 -56 mg/kg.

L'antinociception serait due au blocage par la caféine des récepteurs A2A et A2B à l'adénosine. La caféine a un rôle d'analgésique adjuvant. La caféine jouerait également sur d'autres systèmes impliqués dans la régulation des activités et des synthèses enzymatiques de la cyclooxygénase (106).

Ainsi aux antalgiques de palier I et II, peut être ajoutée en complément la caféine, comme décrit dans le tableau VII. La majorité des médicaments antalgiques contenant de la caféine sont associés à du paracétamol et sont destinés à soulager les douleurs légères à modérées. Comme vu précédemment, la caféine a un rôle dans la prise en charge de la douleur (Partie 2).

Seuls deux médicaments, parmi cette liste, nécessitent une ordonnance pour être délivrés aux patients (liste I), et soulagent les douleurs d'intensité modérée à intense.

Spécialité	**Composition** (en mg)	**Intensité douleur**	**Liste et remboursement**
ACTRON*	Acide acétylsalicylique…0,267 Paracétamol……0,133 Caféine……..0,04	Légère à modérée	Non listé Non remboursé
ALGODOL CAFEINE*	Paracétamol……..500 Caféine……50	Légère à modérée	Non listé Non remboursé
ASPRO CAFEINE*	Acide acétylsalicylique…500 Caféine……50	Légère à modérée	Non listé Non remboursé
CEFALINE HAUTH*	Paracétamol……..500 Caféine……50	Légère à modérée	Non listé Non remboursé
CLARADOL CAFEINE*	Paracétamol……..500 Caféine……50	Légère à modérée	Non listé Remboursé 65%
IPRAFEINE*	Ibuprofène……400 Caféine……100	Légère à modérée	Non listé Non remboursé
LAMALINE*	Paracétamol……300 Opium……..10 Caféine……30	Modérée à intense	Liste I Remboursé 65%
PRONTADOL*	Paracétamol……500 Caféine……50	Légère à modérée	Non listé Non remboursé
PRONTALGINE*	Paracétamol……400 Caféine……50 Codéine……20	Modérée à intense	Liste I Non remboursé

Tableau VII : Antalgiques contenant de la caféine d'après le VIDAL

En plus des effets indésirables du paracétamol, de l'ibuprofène ou de l'aspirine, le pharmacien doit prévenir le patient des effets induits par la caféine elle-même : excitation, insomnie, tremblements et palpitations. Il est conseillé aux patients de faire attention à la consommation en café lors de la prise de ces médicaments pour limiter l'apparition des effets indésirables et de ne pas prendre ces médicaments après 17h pour éviter le risque d'insomnie (107).

B. Les antimigraineux

1. *La migraine*

La migraine touche environ 15 % de la population mondiale. Elle concerne principalement la tranche d'âge de 30 à 40 ans et principalement le sexe féminin. Il existe des prédispositions génétiques à la migraine, cela concerne une douzaine de gènes. Pour que quelqu'un soit considéré comme migraineux, il faut un minimum de 5 crises. Pour 10 % des patients environ, la crise peut durer plus de 48 heures. La fréquence des crises varie de quelques fois par an à plusieurs fois par an.

Il existe deux types de crises migraineuses sans aura et avec aura :

- Sans aura :
  - Forme la plus fréquente
  - Céphalées durant de 4 à 72 h
  - Douleurs unilatérales et pulsatiles
  - Douleurs d'intensité modérée à sévère
  - Douleurs aggravées par les mouvements
  - Nausées ou vomissements
  - Sensibilité à la lumière et au bruit
- Avec aura :
  - 20 à 30% des migraineux
  - Céphalées accompagnées ou précédées d'une aura
  - Aura : troubles visuels (90% des cas), troubles sensitifs et troubles du langage, le tout durant moins d'une heure

Il existe des facteurs déclenchant la crise migraineuse. Ces facteurs sont des variations émotionnelles, physiques, du volume de sommeil, hormonales, climatiques, sensorielles ou « alimentaires ». (108)

2. *Les traitements de la migraine*

La crise migraineuse doit être prise en charge rapidement. Cette prise en charge commence par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine ou de paracétamol. Si ces traitements sont inefficaces (inefficacité 2h après l'administration), alors le patient sera traité par des triptans et dans le cas où ceux-ci ne fonctionnent pas, des médicaments ergotés seront administrés aux patients. Aux dérivés ergotés peut être associée la caféine. (107)

La caféine jouerait son rôle dans le traitement de la migraine par l'action antagoniste des récepteurs A2A à l'adénosine entrainant de cette façon une vasoconstriction. Le blocage des récepteurs A2A entraine une diminution de l'activation des récepteurs des peptides liés au gène de la calcitonine. Ces deux processus interviendraient donc dans le soulagement de la crise migraineuse. (38)

On retrouve le GYNERGENE CAFEINE® qui est utilisé en dernière intention dans la crise migraineuse en cas d'échec des autres traitements. Ce médicament est une association d'un milligramme de tartrate d'ergotamine et de 100 milligrammes de caféine. La caféine permet l'augmentation de l'absorption intestinale de l'ergotamine. A partir de 100 mg la caféine aurait un effet analgésique adjuvant.

C. Les antiépileptiques

1. L'épilepsie

Il s'agit de la troisième maladie neurologique. Elle touche près de 600 000 personnes en France ; la majorité sont des enfants. Il existe une cinquantaine de syndromes épileptiques.

Cette maladie résulte d'une excitation synchronisée et anormale d'un groupe de neurones. Cette excitation neuronale engendre les symptômes de la crise (mouvements involontaires, hallucinations, absences…).

La manifestation la plus caractéristique des épilepsies est la crise d'épilepsie ; il en existe deux types. Les crises généralisées touchent simultanément plusieurs zones du cerveau dans les 2 hémisphères cérébraux. Elles se caractérisent par une perte de conscience associée à des signes moteurs toniques, myocloniques, tonicocloniques ou atoniques. Les crises focales ou partielles touchent différentes zones du cerveau. Selon la zone du cerveau atteinte, les symptômes ne seront pas les mêmes. Les manifestations cliniques peuvent être des troubles du langage, des sensations de déjà-vu / déjà-vécu, des signes émotionnels, des douleurs, des signes végétatifs (apnée, tachycardie), des gestes automatiques. Il y a également une perte de connaissance. Les crises focales peuvent secondairement engendrer une crise généralisée.

Les crises peuvent avoir des complications possibles avec un risque de chutes associé à un risque de fractures, de traumatismes voire de décès.

L'origine des épilepsies est polyfactorielle. Il existe des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux, des maladies métaboliques ou des lésions cérébrales.(109)

2. *Les traitements de l'épilepsie*

Il existe de nombreux médicaments dans le traitement de l'épilepsie. Comme traitement contenant de la caféine, on retrouve l'ALEPSAL®. Ce médicament associe du phénobarbital à la caféine ; il existe plusieurs dosages pour ce médicament (tableau VIII).

Molécule	**Dosage (en mg)**			
Phénobarbital	15	50	100	150
Caféine	3,6	12,5	25	87,5

Tableau VIII : Les différents dosage d'ALEPSAL®

Ce médicament est un médicament de Liste II et qui est remboursé à 65%. L'ALEPSAL® n'est pas utilisé en première intention du fait de la présence de phénobarbital (barbiturique) dans le médicament. Il est mal toléré (sédation importante). Il est utilisé seul ou en association dans la prise en charge de l'épilepsie généralisée ou partielle chez l'enfant et chez l'adulte. La prise doit s'effectuer au coucher et la posologie est de 2 à 3 mg/kg et par jour. Ce médicament est un inducteur enzymatique et présente donc beaucoup d'interactions médicamenteuses et de plus il peut induire des réactions dermatologiques sévères.

D. Le traitement de l'apnée des nouveau-nés prématurés

1. *L'apnée des nouveau-nés*

Les nouveau-nés prématurés sont sujets de façon fréquente à des apnées (interruption plus ou moins longue des débits aériens). Du fait de l'immaturité fonctionnelle de l'organisme des prématurés, il y a des troubles de la régulation du rythme respiratoire. Les apnées affecteraient le développement à long terme du nouveau-né.

L'apnée est de type central s'il y a arrêt des mouvements respiratoires. Elle est de type obstructif s'il y a toujours présence de mouvements respiratoires. Ce type d'apnée est identifié par le débit gazeux au niveau des narines. La durée des apnées peut être variable. Elles sont courtes si elles durent moins de 10 secondes et concernent surtout le type central. Les apnées longues sont mixtes. La fréquence des apnées augmente d'autant plus avec un âge gestationnel des plus faibles. Les apnées courtes sont non pathologiques. Les apnées longues (> 20 à 30 secondes) induisent une diminution de la saturation (hypoxémie). L'hypoxémie induit une bradycardie.

De nombreux neurotransmetteurs interviennent dans l'apnée du prématuré. L'adénosine a un rôle d'inhibiteur respiratoire prédominant. L'action des xanthines (caféine) se fait par antagonisme des récepteurs à l'adénosine. L'acide gamma butyrique agit dans la réponse ventilatoire au CO_2.

L'apnée a des conséquences sur le développement. Une apnée supérieure à 15 secondes avec une bradycardie entraine de façon immédiate une baisse de la pression artérielle et une diminution de la vélocité sanguine cérébrale. Les apnées sévères et répétées ont des conséquences à long terme. Elles auraient de façon incertaine un impact sur l'hémodynamique cérébrale et des effets délétères sur le développement cognitif.

L'apnée est influencée par un sommeil agité et par une température de l'environnement plus élevée. Les apnées des prématurés seraient majoritairement idiopathiques (immaturité de l'organisme). Sinon elles seraient induites par des causes respiratoires, infectieuses, digestives, métaboliques ou médicamenteuses. (110)

2. La prise en charge médicamenteuse

Les méthylxanthines (caféine, théophylline) sont utilisés depuis une trentaine d'années dans la prise en charge de l'apnée du nouveau-né prématuré. La caféine est préférée à la théophylline car elle est moins toxique. La caféine est la seule xanthine à avoir l'autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement de l'apnée du prématuré.

Un essai (111) réalisé avec plus de 2000 enfants prématurés de 500 à 1250 g avec un âge gestationnel moyen de 27 semaines a étudié les effets de la caféine sur l'apnée. Les enfants traités avaient peu d'effets indésirables. La caféine diminue les cas de dysplasie broncho-pulmonaire (affection chronique des poumons). Elle baisse les cas de persistance du canal artériel qui nécessitent un traitement. Elle réduit la durée de la ventilation. La prise de poids au cours des trois premières semaines de vie serait inférieure par rapport aux nouveau-nés non traités. A 18 mois la survie sans séquelles et le taux d'infirmité motrice étaient inférieurs chez les nourrissons traités par caféine.

Une autre étude (112) a montré que le traitement par caféine augmentait le taux de survie de 18 à 21 mois. Elle a confirmé une diminution de l'incidence de l'infirmité motrice cérébrale et de l'incidence de retard cognitif. Les indices de développement mental et psychomoteur étaient supérieurs chez les enfants traités par caféine.

Le médicament ayant l'autorisation de mise sur le marché en France est le Citrate de caféine COOPER®. Ce médicament de Liste I contient 25 mg de caféine par millilitre. C'est un stimulateur de la respiration centrale. En dose de charge, il est administré par voie intraveineuse lente à 20 milligrammes par kilogramme de poids corporel par 24 heures. En dose d'entretien (24 heures après la dose de charge), il est administré par voie orale ou par voie intraveineuse, à 5 milligrammes par kilogramme de poids corporel par 24 heures. Il a des effets indésirables qui sont des vomissements, des diarrhées, des tremblements, des agitations, une hyperexcitabilité, de la tachycardie et une augmentation de la diurèse. Ces effets indésirables doivent être étroitement surveillés car ils peuvent être le signe d'un surdosage. Dans ce cas un contrôle du taux de caféine plasmatique devra être réalisé. (107)

E. Les antiasthéniques

1. L'asthénie

L'asthénie est une fatigue généralisée anormale qui persiste même en cas de repos. On compte 10 à 25 % des patients consultant un médecin généraliste qui se plaignent d'asthénie.

Il existe différents types de fatigue ou d'asthénie :

- La fatigue réactionnelle (ou fonctionnelle) est une conséquence de la modification du mode de vie (insuffisance de sommeil, surmenage, modification des conditions physiques, problèmes familiaux…). Cette fatigue peut survenir lors de périodes de convalescence.
- L'asthénie psychique est la fatigue la plus fréquente. Elle correspond à de la lassitude matinale associée à des troubles du sommeil, une perte d'élan vital et une diminution de l'appétit. Elle est souvent due à des troubles psychiques (dépression, troubles anxieux…).
- L'asthénie peut être également due à une maladie ou la prise de certains médicaments. (113)

2. La prise en charge médicamenteuse de l'asthénie

Dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle, il existe deux médicaments contenant de la caféine. Le GCFORM® et le GURONSAN® ont une composition identique. Ils contiennent 400 mg de glucuronamide, 500 mg d'acide ascorbique et 50 mg de caféine.

La posologie est de 2 comprimés par jour en 2 prises le matin. La prise ne doit pas être effectuée après 16 h car il y a un risque d'insomnie. Le traitement doit être au maximum de 2 semaines.

Il faut rappeler aux patients les règles hygiéno-diététiques à appliquer en complément des médicaments. Il faut un temps de sommeil adapté, modérer la consommation d'alcool et de café, arrêter le tabagisme, faire du sport et lutter contre les facteurs de stress. (107)

F. Le traitement du mal des transports

1. Le mal des transports

Il s'agit d'un trouble lié aux déplacements provoquant des nausées voire des vomissements. Ce trouble est très courant chez les enfants de 2 à 12 ans. Chez les adultes, cela touche principalement les femmes lors des périodes de règles ou pendant une grossesse.

Le mal des transports se manifeste d'abord par une sensation de malaise avec un manque d'appétit. Ensuite des nausées surviennent accompagnées de transpiration très importante et de vertiges. Chez les enfants, le mal des transports se manifeste par un dégoût alimentaire, des agitations et des pleurs.

Il existe des mesures préventives pour limiter ou éviter le mal des transports :

- Bien dormir la veille du voyage.
- Manger de façon légère et régulière pendant le trajet.
- Eviter la prise de boissons alcoolisées ou gazeuses.
- Se placer à l'avant de la voiture, au niveau des ailes dans les avions et sur le pont pour les bateaux. (107)

2. La prise en charge médicamenteuse

Il existe plusieurs médicaments utilisés dans le traitement du mal des transports. Un seul contient de la caféine, il s'agit de MERCALM®.

Le MERCALM® est utilisé en prévention et dans le traitement du mal des transports. Ce médicament associe 50 milligrammes de dimenhydrinate et 10 milligrammes de caféine. Le dimenhydrinate est un antihistaminique H1 et a des propriétés sédatives. L'ajout de caféine dans le médicament permet de compenser cet effet sédatif. La consommation de boissons alcoolisées est déconseillée avec ce médicament car cela augmente le risque de somnolence.

La première prise doit s'effectuer une demi-heure avant le départ. L'intervalle entre deux administrations doit être de 6 heures. Un adulte peut prendre un à deux comprimés par prise et ne doit pas dépasser 6 comprimés par 24 heures. Les enfants de 6 à 15 ans peuvent prendre un demi à un comprimé par prise et ne doivent pas dépasser 3 comprimés par 24 heures. (107)

G. L'homéopathie

Il existe deux médicaments homéopathiques à base de café. Il s'agit de *Coffea cruda* et *Coffea tosta. Coffea cruda* est issu de grains de café non torréfiés. *Coffea tosta* est issu de grains de café torréfiés ; il est utilisé chez les personnes qui réagissent mal à *Coffea cruda.* Le café agit comme stimulant du système nerveux en luttant notamment contre l'insomnie. En homéopathie, c'est le principe de similitude qui s'applique (pathologie traitée par une substance provoquant les mêmes symptômes).

Ces deux médicaments sont utilisés dans les troubles neurologiques avec hyperactivité cérébrale, hypersensibilité et hyperidéation. Leur application est également utilisée dans le traitement de l'insomnie aiguë ou chronique avec une activité cérébrale excessive. Les troubles du comportement chez les sujets optimistes, euphoriques ou irritables peuvent être traités par ces médicaments.

Il y a également une utilisation de ces médicaments dans la prise en charge de la douleur. Les douleurs traitées ainsi sont les névralgies périphériques lors des contractions utérines (accouchement), les douleurs dentaires, les céphalées après des efforts intellectuels intenses s'aggravant en plein air ou celles accompagnées de sensation de brulures au visage. En gynécologie, *Coffea cruda* et *Coffea tosta* sont indiqués dans le prurit vulvaire et l'accouchement.

Pour le traitement de l'insomnie, le patient devra prendre 5 granules de *Coffea cruda* ou de *Coffea tosta* avant le coucher. En cas de réveil nocturne, la prise de 5 granules peut être renouvelée. Pour le traitement des douleurs 5 granules doivent être administrées dès que possible et la prise peut être renouvelée chaque fois que nécessaire. (116)

H. La dermocosmétologie

1. *La cellulite*

La cellulite ou lipodystrophie superficielle est le résultat d'une accumulation excessive de graisses dans la couche de réserve de la peau (figure 24). C'est une inflammation chronique du tissu graisseux. La cellulite diminue la circulation sanguine environnante et induit des troubles du métabolisme cellulaire. La cellulite concerne essentiellement les femmes. On en retrouve au niveau du cou, des fesses, du ventre, des zones latérales et de la partie postérieure des cuisses.

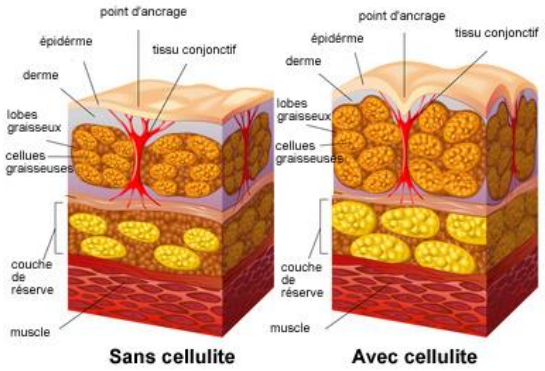


Figure 24 : Formation de la cellulite d'après CREAPHARMA

Il existe plusieurs facteurs qui peuvent induire la formation de cellulite :

- Les troubles hormonaux (œstrogènes…).
- Les médicaments (oestroprogestatifs, corticoïdes…).
- La mauvaise alimentation.
- La sédentarité.
- Le tabagisme.
- Le stress.
- L'hérédité.
- Le mauvais retour veineux.

La cellulite peut être traitée par un rééquilibrage alimentaire ainsi que par une reprise de l'activité physique. Les massages, la kinésithérapie et la mésothérapie peuvent être utilisés dans la prise en charge de la cellulite. Il existe également des crèmes et gels utilisés dans le but de réduire la cellulite. (114)

2. *Les médicaments utilisés dans la prise en charge de la cellulite*

Une étude (115) a voulu montré les effets des produits topiques à base de caféine. L'application topique de caféine entraine une vasoconstriction des vaisseaux sanguins ce qui diminue l'afflux sanguin. La caféine a un effet antioxydant et un effet antiinflammatoire qui ralentit la lipogenèse et augmente la lipolyse. Des recherches sur la caféine ont montré des propriétés pour raffermir la peau en augmentant l'élasticité et en diminuant la cellulite. Barel a mise en évidence que la caféine ralentissait la lipogenèse et stimulait la lipolyse. Salvador a montré que la caféine stimulait la circulation sanguine. Pour Vogelgesang *et al.*, la caféine est l'ingrédient anticellulite le plus utilisé car la caféine favorise la dégradation des graisses par inhibition de la phosphodiestérase. Elle augmenterait la concentration intracellulaire d'AMPc qui favorise le phénomène de lipolyse.

Comme médicaments par voie cutanée dans le traitement des surcharges graisseuses localisées ou la cellulite, il en existe deux : la LIPOFEINE® et la PERCUTAFEINE®. Ces deux médicaments sont sous forme de gel. Ils contiennent 5 grammes de caféine pour 100 grammes de gel. Ils sont tous deux non remboursés. La LIPOFEINE® doit être appliquée une fois (10 à 20g) par jour pendant 5 à 6 semaines. La PERCUTAFEINE® doit être appliquée une à deux fois par jour pendant 1 mois. L'application se fait par massage au niveau des zones concernées sur une peau propre et sèche. Le patient doit se laver les mains après chaque utilisation. (107)

D'après le résumé des caractéristiques de produit de la PERCUTAFEINE®, la caféine a tendance à ralentir l'extension du tissu adipeux, en diminuant la taille des adipocytes et en stimulant de façon locale la lipolyse. La caféine stimule les catécholamines et agit sur les récepteurs adrénergiques ce qui empêche l'accumulation de graisses. Elle stimule également le système lymphatique en sous cutané, éliminant ainsi les graisses et toxines induites par la lipolyse.

II. Les interactions avec la consommation de café ou de caféine

A. Les contraceptifs oraux

L'utilisation de contraceptifs oraux a un impact sur l'élimination de la caféine. Dans une étude (117) comparant un groupe prenant une contraception orale (CO) à un groupe témoin, la demi-vie d'élimination de la caféine est augmentée chez les sujets avec une CO. La demi-vie était de 7,88 heures contre 5,37 heures chez les sujets témoins. Ces résultats sont dus à une altération de la clairance rénale de la caféine (1,05 contre 1,75 ml/min/kg chez les témoins).

Il n'y a pas de changement du volume total de distribution. La concentration plasmatique maximale en caféine est identique dans les deux groupes. Seul le temps pour atteindre ce pic est augmenté chez le groupe avec une CO.

Pour étudier les effets sur la caféine, une autre étude (118) a effectué une comparaison entre deux combinaisons de formulation de contraceptifs. Un groupe était traité avec une pilule contenant 0,075 milligramme de gestodène et 0,03 milligramme d'éthynylestradiol. Le deuxième groupe avait une pilule associant 0,125 milligramme de lévonorgestrel et 0,03 milligramme d'éthynylestradiol. La clairance rénale de la caféine était réduite d'environ 54 % pour le premier groupe et 55 % pour le second. Les résultats étaient identiques pour les deux groupes.

B. Les quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques principalement utilisés dans le traitement des infections urinaires, des infections de la sphère oro-rhino-laryngée ainsi que des infections pulmonaires.

La caféine est métabolisée par le cytochrome P450. Les quinolones agissent sur ce cytochrome. La ciprofloxacine inhibe 33 % de l'élimination de la caféine. La diminution de la clairance est accompagnée d'une diminution de 43 % de la formation de paraxanthine (métabolite de la caféine). L'inhibition du métabolisme serait due à la formation de 4-oxo-métabolite (métabolite des quinolones). Toutes les quinolones n'inhibent pas autant le métabolisme de la caféine (figure 25). Les interactions entre quinolones et caféine induisent tachycardie, agitation centrale et nausées (119).

Molécule	Inhibition du métabolisme
Enoxacine	80 %
Ciprofloxacine	37 %
Norfloxacine	35 %
Ofloxacine	Pas d'effets

Figure 25 : Inhibition du métabolisme de la caféine par les quinolones (119)

Une étude (119) a comparé 3 groupes : un groupe traité par l'acide pipémidique (médicament supprimé du marché), un groupe traité par norfloxacine et un groupe témoin. La clairance plasmatique de la caféine est diminuée pour l'acide pipémidique et pour la norfloxacine. La concentration plasmatique en caféine était plus élevée pour la norfloxacine.

C. Les antalgiques contenants de la caféine

Comme cité précédemment, il existe des médicaments à visée antalgique qui contiennent de la caféine. Il est conseillé aux patients de ne pas consommer de café en plus de leur traitement car cela augmenterait les effets indésirables dus à la caféine (excitation, insomnie, tremblements et palpitations).

D. La théophylline

La théophylline est utilisée dans le traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive. La théophylline est un médicament à marge thérapeutique étroite.

La théophylline est une base xanthine (figure 26). Elle fait partie de la famille des méthylxanthines, la même famille que la caféine.

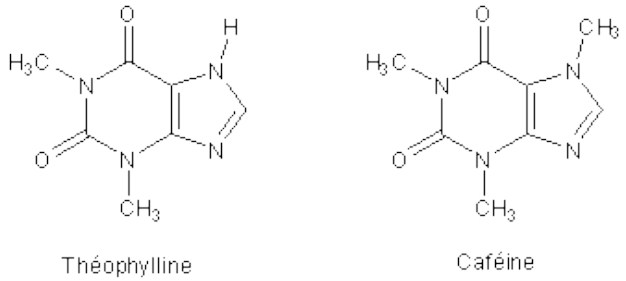


Figure 26 : Structures théophylline et caféine d'après PHARMACORAMA

Ce sont toutes deux des antagonistes des récepteurs A1 et A2 à l'adénosine. L'inhibition de ces récepteurs induit une activation de l'adénylcyclase. La théophylline et la caféine inhibent également les phosphodiestérases. Ceci conduit à une augmentation de la concentration en AMPc intracellulaire.

Comme les deux molécules agissent sur les mêmes récepteurs, elles ont les mêmes effets indésirables. Au niveau du système nerveux central, elles entrainent de la nervosité, de l'excitation, de l'agitation, de l'insomnie. Au niveau cardiovasculaire, elles peuvent induire tachycardie, palpitations et arythmies. Une association de deux molécules agissant sur les mêmes récepteurs et provoquant les mêmes effets indésirables est contre indiquée, car il y a un risque de potentialisation de ces effets. Cette potentialisation peut entrainer un surdosage. (120)

E. L'éphédrine

L'éphédrine est utilisée par voie injectable pour traiter l'hypotension en anesthésie. Elle est utilisée par voie nasale ou auriculaire dans la prise en charge des rhinites, des sinusites ou des otites (107).

Une étude (121) a montré les effets de la caféine sur l'éphédrine et inversement. Dans cette étude ont été comparés l'éphédrine seule (25 mg), l'éphédrine (25 mg) associée à la caféine (200 mg) et un groupe placebo. La caféine n'a pas d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'éphédrine et l'éphédrine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la caféine.

L'association éphédrine et caféine augmente la pression artérielle systolique (PAS). Une à deux heures après administration des deux substances, la pression est d'environ 11,7 mm Hg +/- 9,4 mm Hg, avec une différence de 10,6 % avec le placebo. La fréquence cardiaque est également augmentée (10,4% +/- 15,9 %).

La concentration plasmatique en acides gras libres est fortement augmentée (47 % de plus par rapport au placebo). La concentration plasmatique en lactate est accrue. Au bout de 3 heures elle est augmentée de 50 % par rapport au placebo.

Une évaluation subjective des ressentis par chaque participant a été effectuée. Les participants ressentaient moins de fatigue et se trouvaient plus énergiques après ingestion de caféine et d'éphédrine. Ils se trouvaient également plus agités que le groupe placebo.

F. Les antiépileptiques

Il y a deux antiépileptiques interagissant avec la caféine, le stiripentol et la phénytoïne. Le stiripentol (DIACOMIT®) (107) est utilisé en association avec le valproate de sodium et le clobazam. Il fait partie du traitement des convulsions tonicocloniques généralisées. Cette molécule est un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450. Il agit donc sur le métabolisme des bases xanthines dont la caféine. Cette inhibition entraine une augmentation des concentrations plasmatiques de caféine et ainsi de la survenue des effets indésirables liés à la caféine. La consommation de produits contenant de la caféine est déconseillée dans le cadre d'un traitement par stiripentol.

La phénytoïne est un antiépileptique également utilisé dans le traitement de l'algie vasculaire. Une étude (122) a comparé les effets de la phénytoïne, de la carbamazépine et de l'acide valproïque sur la caféine. La concentration plasmatique en caféine était plus faible chez les sujets prenant de la phénytoïne que chez les témoins. Il n'y avait aucune modification chez ceux traités par carbamazépine ou acide valproïque.

La clairance moyenne de la caféine était augmentée pour la phénytoïne par rapport aux témoins, et inchangée pour les deux autres groupes. Cette étude a montré que seule la phénytoïne avait un impact sur la caféine.

G. Les antidépresseurs

Il existe plusieurs classes d'antidépresseurs dont certaines qui interagissent avec la caféine. La fluvoxamine est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine. La fluvoxamine est utilisée dans le traitement des états dépressifs et des troubles obsessionnels compulsifs. La clomipramine est un antidépresseur imipranique. Cette molécule est administrée dans la prise en charge des états dépressifs, des attaques de panique, des troubles obsessionnels compulsifs et des douleurs neuropathiques. (107)

La fluvoxamine a été associée à la caféine dans une étude (123) sur 7 sujets (250 mg de caféine et 100 mg de fluvoxamine). Dans cette étude, la clairance de la caféine était retrouvée diminuée (105 contre 9.1 ml/min chez les témoins). La demi-vie d'élimination était quant à elle augmentée (4.9 vs 56 heures). Il n'y a pas eu de changements pharmacodynamiques observés. Les performances psychomotrices, l'état de vigilance et les effets de l'électroencéphalogramme n'étaient pas impactés par la prise de fluvoxamine.

La clomipramine est un inhibiteur du cytochrome P450 1A2, qui agit sur le métabolisme de la caféine. Une étude (124) a ainsi montré que les inhibiteurs du cytochrome P450 1A2 augmentaient la concentration en caféine au niveau plasmatique, augmentant ainsi le risque de survenue d'effets indésirables.

H. La clozapine

La clozapine est un neuroleptique atypique et un antipsychotique. Elle est utilisée dans le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques dus à la maladie de Parkinson. (107)

Il a été montré (125) que la clairance de la clozapine était diminuée de 14 % dans le cas d'une prise concomitante de café. Ce sont des doses de caféine de 400 à 1000 milligrammes qui inhibent le métabolisme de la clozapine. Le risque d'effets indésirables de la clozapine est augmenté. Les patients peuvent présenter comme effets indésirables de la somnolence, une sensation vertigineuse, des nausées, une sécheresse buccale ou encore des maux de tête.

I. Le lithium

Le lithium est utilisé dans plusieurs pathologies. En oligothérapie, il a une action sur le système nerveux central. Il est utilisé dans les troubles du sommeil et l'irritabilité. En psychiatrie, c'est un normothymique prescrit dans les troubles bipolaires, la schizophrénie et dans les phases maniaques. En dermatologie, il sert dans la prise en charge des dermites séborrhéiques du visage. (107)

Le lithium est éliminé à 95 % par voie urinaire. Les méthylxanthines dont fait partie la caféine augmentent la formation des urines. Il y a une interférence avec les médicaments s'éliminant par voie rénale.

Il y a peu d'études sur les interactions entre la caféine et le lithium et elles ne sont pas toutes en accord. Thomsen et Schou ont trouvé que l'excrétion urinaire de lithium était accrue avec la consommation d'une seule dose de caféine. Binkin *et al.* n'ont pas trouvé de différences sur la clairance rénale pour une consommation de 800 milligrammes par jour et une non-consommation. Pour Jefferson une réduction marquée de caféine entraine une rétention de lithium, augmentant le niveau de lithium dans l'organisme et donc aggravant les tremblements dus au lithium. Une autre étude a montré qu'une augmentation de la concentration en lithium était observée lors du sevrage en caféine. (126)

J. Le dipyridamole

Le dipyridamole inhibe le captage de l'adénosine par les plaquettes, les cellules endothéliales et les hématies. Il entraine aussi une vasodilatation coronarienne augmentant le débit coronarien par inhibition captage adénosine et augmentation de l'apport en oxygène. Le dipyridamole inhibe les phosphodiestérases en augmentant le guanine monophosphate cyclique et diminue le pouvoir thrombogène.

Il est utilisé dans la prise en charge des accidents thromboemboliques, des IDM, de l'exploration fonctionnelle cardiovasculaire (scintigraphie) et des pontages coronariens. En association avec l'acide acétylsalicylique, il est indiqué dans la prise en charge des AVC. (107)

Une perfusion de dipyridamole (127) augmente la PAS, le pouls et la fréquence cardiaque. L'utilisation de caféine attenue la dose-réponse du dipyridamole. Il y a une corrélation négative entre la dose de caféine et les élévations induites par le dipyridamole (PAS, pouls et fréquence cardiaque). Il est recommandé de faire attention à la consommation en caféine lors de l'utilisation du dipyridamole en imagerie myocardique au thallium.

La consommation de caféine (128) concomitante à un examen d'imagerie peut donner des résultats faussement négatifs. Il faut un arrêt de consommation de la caféine de 24 heures pour les études myocardiques au dipyridamole.

K. La cimétidine

La cimétidine est un antisécrétoire gastrique. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine. Elle inhibe la sécrétion d'acide stimulée par l'histamine et d'autres molécules dont la caféine. Elle est utilisée dans le traitement des gastralgies, des œsophagites, des reflux gastroœsophagiens et des ulcères duodénaux et gastriques. (107)

La cimétidine diminue de manière significative la clairance de la caféine. Elle diminuerait la clairance de 31 % chez les fumeurs et de 42 % chez les non-fumeurs. La demi-vie de la caféine est augmentée par la prise de cimétidine. Elle augmente de 45 % chez les fumeurs et de 96 % chez les non-fumeurs. Le volume de distribution n'est pas modifié. La concentration maximale en caféine et le temps pour atteindre cette concentration restent inchangés (129,130).

L. Le clopidogrel

Le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire. Il est utilisé dans le traitement des athérothromboses et des accidents thromboemboliques. Le clopidogrel est un promédicament. Il nécessite une transformation métabolique par le cytochrome P450 pour donner un métabolite actif. Ce métabolite inhibe le récepteur plaquettaire P2Y12 de l'adénosine diphosphate. Cette inhibition entraine une diminue de l'activation et de l'agrégation plaquettaire. Il y a également une augmentation de la concentration en AMPc plaquettaire. La caféine, en inhibant les récepteurs à l'adénosine, notamment le récepteur A2A, entraine une augmentation de la concentration en AMPc intracellulaire. Le clopidogrel et la caféine pourraient ainsi avoir un effet synergique (107).

Une consommation chronique de caféine (≥ 7 jours) est associée à une inhibition de l'agrégation plaquettaire par régulation des récepteurs à l'adénosine par la caféine. Une administration aiguë de caféine entrainerait une inhibition accrue de l'agrégation plaquettaire 2 à 4 h après administration de clopidogrel. Cette inhibition aurait pour mécanisme une augmentation de la concentration en AMPc induite par la caféine et le clopidogrel. (131)

M. Le fer

Le fer est utilisé dans le traitement de l'anémie par carence martiale et dans la prévention de la carence martiale chez la femme enceinte (107).

Les polyphénols du café dont l'acide chlorogénique fixent le fer non héminique, ce qui inhibe son absorption intestinale. Une administration de 150 à 250 milligrammes inhibe de 24 à 73 % l'absorption en fer. Chez les personnes âgées, chaque tasse de café consommée par semaine est associée à une diminution de 1 % de la ferritine sérique. Pour augmenter l'efficacité de traitement par fer, il faut éviter la consommation de café pendant la supplémentation (132,133).

N. Le tabac

Le tabagisme est la première cause de mortalité évitable en France. C'est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires, pour la bronchopneumopathie chronique obstructive et pour les cancers. Il y aurait 13 millions de fumeurs quotidiens en France, avec une majorité d'hommes. (134)

Le tabac diminue la demi-vie de la caféine. Elle est de 6 heures chez les non-fumeurs et de 3,5 heures chez les fumeurs. La clairance est augmentée chez les fumeurs (155 +/- 16 millilitres/kg/heure vs non-fumeurs 94+/- 18 millilitres/kg/heure). Le volume de distribution reste inchangé. Les différences entre fumeurs et non-fumeurs sont dues à l'action de l'hydroxylase d'hydrocarbure arylique présente chez les fumeurs (135).

III. Les produits dérivés à base de caféine

En pharmacie, la caféine se retrouve dans différents types de produits, des produits par voie orale ou pour voie cutanée. Ils sont employés pour différentes actions ; certains sont utilisés dans des produits à visée énergique, d'autres dans la régulation de la glycémie ou la perte de poids et encore d'autres dans la lutte contre le vieillissement.

Sur certains produits, la présence de caféine n'est pas spécifiée dans les compositions. Mais certaines plantes contenant de la caféine, comme le guarana, le maté ou le thé, sont retrouvées dans la formulation de certains produits.

A. Les produits à visée antiasthénique

Pour lutter contre l'asthénie, il existe des médicaments comme ceux cités plus haut. Il existe d'autres produits qui ne sont pas des médicaments, mais des compléments alimentaires.

Beaucoup de laboratoires différents ont créé des produits contenant de la caféine pour un effet anti-fatigue. Ces compléments alimentaires auraient un effet coup de « boost » sur l'organisme. Quel que soit le laboratoire fabriquant ces produits, les compositions se regroupent. On retrouve de la caféine soit pure soit issue de plantes (guarana, maté), des vitamines (C, E, groupe B) et des minéraux (magnésium, zinc, sélénium…). Des plantes peuvent être associées à ces compositions comme du ginseng, de l'éleuthérocoque ; elles sont utilisées pour leur propriété adaptogène. D'autres composés comme la taurine, le miel ou la gelée royale sont utilisés dans ces formulations (figure 27).

PRODUIT	COMPOSITION			
	Vitamines	Minéraux	Plantes	Autres composés
BEROCCA BOOST®	C Groupe B	Magnésium Zinc		Caféine
TAURINE POWER®	C Groupe B	Magnésium		Caféine Taurine
ULTRABOOST®			Guarana (caféine) Ginseng Gingembre	Gelée royale
ERGYTONYL®		Magnésium, Zinc	Eleuthérocoque Maté (caféine) Ginseng	
ENERGY®	C Groupe B		Eleuthérocoque Ginseng Guarana (caféine)	Gelée royale Taurine Tyrosine Miel
TONIPHYT® TONIPHYT BOOST®	C Groupe B E D3	Magnésium Zinc Sélénium	Guarana (caféine)	Taurine L-leucine Coenzyme Q10 Biotine

Tableau IX Exemples de composition de compléments alimentaires antifatigue d'après les fiches produits des laboratoires

Ces différents produits ont comme allégations la lutte contre la fatigue mentale et physique, ou la stimulation intellectuelle pour les périodes d'examens ou de surcharge de travail.

D'après les différents laboratoires, la caféine :

- Stimule intellectuellement.
- Maintient la veille.
- Stimule l'attention.
- Recule la limite de fatigue intellectuelle.
- Augmente la vigilance.
- Améliore la concentration.

B. Les produits régulant la glycémie

Comme vu précédemment, la consommation de caféine aide à réguler la glycémie. L'application par voie locale de caféine (PERCUTAFEINE®) intervient dans la prise en charge de la cellulite. Il existe, en plus des médicaments, des compléments alimentaires par voie orale ou par voie cutanée qui « aident » dans la perte de poids.

Certains laboratoires sont spécialisés dans les produits aidant à la perte de poids ou dans l'accompagnement sportif. C'est par exemple le cas des laboratoires EAFIT© et de SOMATOLINE COSMETIC ©. Dans ces produits, on retrouve de la caféine soit pure soit issue de plantes (thé, café vert, guarana…).

Par exemple les produits EAFIT© sont décrits comme « bruleurs de graisses » ou « amincissants ». Ces produits sont retrouvés sous forme de comprimés ou gélules, de boissons ou encore de gels ou crèmes. La caféine dans ces produits est montrée comme :

- Activateur de la thermogenèse.
- Stimulant de la dégradation des lipides.
- Transformateur des graisses en énergie.
- Limitant la fatigue et augmentant l'intensité de l'entrainement sportif.
- Permettant un métabolisme normal en contrôlant les taux de graisses et sucres.
- Aidant à la définition des muscles (pectoraux…).

Comme autre exemple, nous pouvons ainsi citer SOMATOLINE COSMETIC© qui a des produits à application cutanée. Ces produits sont à visée « anticellulite », « amincissante » ou « remodelante ». La caféine aurait une action lipolytique favorisant la diminution des amas graisseux. Elle tonifierait également le tissu cutané, réactiverait la microcirculation et favoriserait le drainage pour éliminer les liquides en excès éliminant ainsi les graisses localisées.

Le laboratoire ABOCA a développé un produit ADIPROX Advanced® pour la perte et le contrôle du poids. Dans ce produit, il y a du thé vert et du maté qui apportent de la caféine (20,7 mg/15 ml ou 34,6 mg/ 3 gélules) et de l'acide chlorogénique.

LIPO ACT® d'YSONUT est un autre exemple de produit contenant de la caféine utilisé dans le contrôle du métabolisme des graisses. Ce produit contient du guarana à 12 % de caféine.

Le café vert, café non torréfié, peut être utilisé dans l'aide à la perte de poids. Il existe des gélules de phytothérapie contenant uniquement du café vert. D'autres produits contiennent du café vert qui est associé à d'autres plantes ou molécules. On peut donner comme exemple le complexe thermogène de Solgar (association avec poivre noir, piment de cayenne…). Ce produit activerait le métabolisme basal avec une alimentation hypocalorique permettant la diminution du poids.

C. <u>Les produits utilisés dans la lutte contre le vieillissement</u>

Il existe des produits utilisés dans la lutte contre le vieillissement contenant de la caféine. Ces produits peuvent être des produits administrés par voie orale mais la plupart sont des produits destinés à la voie cutanée.

1. Par voie orale

BI-ORTHOX® du laboratoire NUTERGIA est utilisé dans la protection contre le vieillissement cellulaire, la protection de la peau exposée aux ultraviolets et la protection oculaire. Ce complément alimentaire associe des vitamines (A, B, C et E), des oligo-éléments (zinc, manganèse, cuivre et sélénium) et des antioxydants végétaux (thé vert avec moins de 12 mg de caféine dans 2 gélules, sophora du Japon, myrtille er raisin).

Le MEMOBIANE Protect ® et le MEMOBIANE Performance® du laboratoire PILEJE sont utilisés dans le renforcement des fonctions cognitives dont la mémoire et pour des performances intellectuelles normales. Ces deux produits contiennent du guarana, donc de la caféine, qui aide à la vivacité et à la fatigue mentale.

2. Par voie cutanée

Par voie cutanée, ce sont des produits pour le visage qui contiennent de la caféine. La caféine est utilisée dans les crèmes anti-âge contour des yeux et des lèvres. La caféine aurait une action anti-poche et anticerne.

Plusieurs marques de dermocosmétiques ont créé des produits anti-âges à base de caféine (tableau X).

Produit	Caractéristiques	Principaux composants
NUXE (136)		
Crème prodigieuse® Boost	Gel baume yeux multi correcteur 25 ans	Fleur de Jasmin Fleur de Calendula Sucre cellulaire Caféine végétale Huile de Noisette
MERVEILLANCE® Expert	Soin lift contour des yeux 40 ans	Lys d'un Jour Mimosa de Constantinople Caféine Végétale
NUXURIANCE ® Ultra	Contour yeux et lèvres 50 ans	Cellules Bi-Florales® de Safran et Bougainvillier Extrait de Crocus Caféine végétale
FILORGA (137)		
NCEF – REVERSE ® Eye	Soin Regard Multi-Correction Suprême	Acide-hyaluronique Collagène Vitamine C Escin Caféine
SKINCEUTICALS (138)		
A.G.E EYE COMPLEXE ®	Soin contour des yeux anti-rides, anti-poches, anticernes	Pro-Xylane, Extrait de myrtille Complexe de flavonoïdes Caféine
AOX + EYE GEL®	Sérum-gel antioxydant contour des yeux	5 % de vitamine C 1 % de phlorétine 0,5 % d'acide férulique *Ruscus aculeatus* Caféine

Tableau X : Exemple de produits contenant de la caféine

Certains produits de cosmétologie contiennent de la caféine mais également de l'acide férulique, composé retrouvé dans le café, comme le produit AOX + EYE GEL® de SKINCEUTICALS. L'acide férulique aurait un effet antioxydant, protégeant ainsi la peau des radicaux libres et de l'effet du soleil. Il augmenterait les propriétés antioxydantes des vitamines C et E, luttant ainsi contre le vieillissement prématuré de la peau. Le laboratoire SKINCEUTICALS a développé un sérum antioxydant (C E FERULIC®) a utilisé en soin anti-âge contre le photo-vieillissement.

CONCLUSION

Le café est un produit très consommé à travers le monde, les plus gros consommateurs étant les pays européens. Cinq pays produisent les deux tiers de la production mondiale. Il existe plusieurs végétaux contenant de la caféine (caféier, théier, maté, guarana, cacaoyer, kolatier). Dans le café, nous retrouvons de nombreux composés différents (caféine, trigonelline…), et cette composition diffère entre café torréfié ou non.

La caféine agit sur les récepteurs à l'adénosine. La caféine améliore la concentration et l'attention, influence l'endormissement. Au-dessous de cinq tasses de café, il y a une diminution du risque cardiovasculaire, et au-dessus ce risque augmente. Le cafestol et le kahweol augmentent le bilan lipidique. La caféine protège du syndrome métabolique et du diabète de type 2. La caféine diminuerait le risque de MP et MA mais des études supplémentaires restent nécessaires. Le café diminue le risque de cancers ; pour certains cancers, le rôle du café n'est pas encore déterminé. Dans le désir de grossesse, la consommation de café est à limiter. Les conséquences du café sur le développement post-natal ne sont pas bien connues, il faut donc rester prudent sur la consommation de café. Le café augmenterait le risque de fractures osseuses et d'ostéoporose. Le café augmente la diurèse et diminue le risque de calculs rénaux. Une trop grande consommation de café peut entrainer une dépendance et avoir des effets néfastes sur la santé.

La caféine est retrouvée dans plusieurs médicaments : des antalgiques, des antimigraineux, des antiépileptiques, dans le traitement de l'apnée des nouveau-nés, des antiasthéniques, dans le traitement du mal des transports, en homéopathie et en dermocosmétologie. Il existe de nombreuses interactions entre caféine et médicaments.

Il existe des produits à visée antiasthénique associant la caféine à des vitamines, des minéraux, et d'autres plantes. Des produits régulant la glycémie sont des produits dits "brûleurs de graisses, amincissants, anticellulite…". Des produits sont utilisés dans la lutte contre le vieillissement ; ils stimulent la mémoire, ou par voie locale sont utilisés en contour des yeux pour leur effet anti-poche, anticerne.

Le pharmacien a un rôle dans la prévention des interactions entre médicaments et caféine Il a un rôle de conseil sur la consommation de café dans certaines pathologies et dans la proposition de certains compléments alimentaires contenant de la caféine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Histoire du café : de ses origines jusqu'à son arrivée en France! [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.maisonducafe.com/cafes/histoire/

2. Légendes autour de l'origine du Café | Café Privilège [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.cafe-privilege.com/moments-cafe/legendes-autour-de-l-origine-du-cafe

3. La grande histoire du café [Internet]. Doctissimo. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/dossiers/cafe/14389-histoire-cafe.htm

4. Anecdotes historiques - Tout sur le café [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.toutsurlecafe.fr/anecdotes-historiques.html

5. Histoire du café en France [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.histoire-pour-tous.fr/histoire-de-france/4409-arrivee-et-diffusion-du-cafe-en-france.html

6. Universalis E. CAFÉ [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/cafe/

7. Production mondiale de café 2019/2020 pays producteurs [Internet]. duo.cafe. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.duo.cafe/cafe/voyage-aux-sources-cafe/economie-du-cafe/production-mondiale-de-cafe/

8. Planetoscope - Statistiques : Consommation mondiale de café [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.planetoscope.com/boisson/1501-consommation-mondiale-de-cafe.html

9. Économie du café [Internet]. duo.cafe. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.duo.cafe/cafe/voyage-aux-sources-cafe/economie-du-cafe/

10. Le marché Français - Tout sur le café [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.toutsurlecafe.fr/marche-francais.html

11. International Coffee Organization - Nouvelles [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: http://www.ico.org/

12. Caféier / Café (Coffea arabica) : entretien, arrosage, rempotage [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: https://jardin-secrets.com/cafeier.html

13. administrator. Botanique & culture - Lisez plus sur le caféier; les grains de café; les variétés arabica et robusta [Internet]. procafe.ch. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: https://www.procafe.ch/fr/botanique_culture/

14. Le caféier : l'arbre, ses fleurs, ses fruits - Tout sur le café [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: https://www.toutsurlecafe.fr/le-cafeier-larbre-ses-fleurs-ses-fruits.html

15. Caféier d'Arabie, Coffea arabica [Internet]. auJardin.info. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: https://www.aujardin.info/plantes/coffea-arabica.php

16. Arabica vs Robusta - Tout sur le café [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: https://www.toutsurlecafe.fr/arabica-vs-robusta.html

17. Café en grains: guide complet sur cette forme de café [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: https://www.maisonducafe.com/cafes/grains/

18. Théier [Internet]. Gastronomiac. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: https://www.gastronomiac.com/glossaire_des_produi/theier/

19. Thé et botanique - PARLONS SCIENCES - Museum [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: https://www.museum.toulouse.fr/-/the-et-botanique

20. Composition chimique du thé [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: http://chathe.fr/THE_Compostion.html

21. Cacao et botanique - PARLONS SCIENCES - Museum [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: https://www.museum.toulouse.fr/-/cacao-et-botanique

22. Fèves de cacao [Internet]. Gastronomiac. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: https://www.gastronomiac.com/glossaire_des_produi/feves-de-cacao/

23. cacaoyer [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: http://www.lesarbres.fr/cacaoyer.html

24. Cola [Internet]. Gastronomiac. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: https://www.gastronomiac.com/glossaire_des_produi/cola/

25. La Kola [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: http://www.guide-phytosante.org/aphrodisiaques/kola/

26. Yerba maté [Internet]. Gastronomiac. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: https://www.gastronomiac.com/glossaire_des_produi/yerba-mate/

27. Le Yerba Maté [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: http://www.guide-phytosante.org/stimulants/yerba-mate/

28. Guaraná [Internet]. Gastronomiac. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: https://www.gastronomiac.com/glossaire_des_produi/guarana/

29. Le Guarana [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: http://www.guide-phytosante.org/minceur-nutrition/guarana/

30. Guarana : description [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: http://www.guide-phytosante.org/minceur-nutrition/guarana/guarana-description.html

31. Le café, ce n'est pas que de la caféine, mais un ensemble très varié de constituants [Internet]. Science & Café. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: http://www.science-et-cafe.fr/2015/11/04/le-cafe-ce-nest-pas-que-de-la-cafeine-mais-un-ensemble-tres-varie-de-constituants/

32. Yi-Fang. Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention. John Wiley & Sons; 2012. 353 p.

33. Compounds in coffee [Internet]. Coffee and Health. 2017 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: https://www.coffeeandhealth.org/topic-overview/compounds-in-coffee-2/

34. Arnaud M. The pharmacology of caffeine. Prog Drug Res Fortschritte Arzneimittelforschung Prog Rech Pharm. 1 févr 1987;31:273-313.

35. Caféine - Société Chimique de France [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: http://www.societechimiquedefrance.fr/Cafeine.html

36. Debry G. Le café et la santé. John Libbey Eurotext; 1993. 572 p.

37. Adénosine [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-purinergique-antagonistes-atp/adenosine/

38. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and Adenosine. Cunha RA, de Mendonça A, éditeurs. J Alzheimers Dis. 14 avr 2010;20(s1):S3-15.

39. Théophylline et caféine – Effets [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-purinergique-antagonistes-atp/theophylline-cafeine-effets/

40. CHASSEVENT F. L'ACIDE CHLOROGÉNIQUE SES ACTIONS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES. Ann Nutr Aliment. 1969;23:1-14.

41. Trigonelline - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/trigonelline

42. Ren Y, Wang C, Xu J, Wang S. Cafestol and Kahweol: A Review on Their Bioactivities and Pharmacological Properties. Int J Mol Sci [Internet]. 30 août 2019 [cité 30 avr 2020];20(17). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747192/

43. Lignine - Société Chimique de France [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: http://www.societechimiquedefrance.fr/Lignine.html

44. Les polysaccharides de plantes : Les pectines [Internet]. sciences. 2012 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: /les-polysaccharides-de-plantes-les-pectines/

45. admin. Vitamines et mineraux | Institut International de Caféologie [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: https://institut-cafeologie.com/vitamines-et-mineraux/

46. Nehlig A. Effets physiologiques du café et de la santé humaine. Une revue. Cah Agric. 2012;(21):197-207.

47. Nehlig A, Daval J-L, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. Brain Res Rev. mai 1992;17(2):139-70.

48. Nehlig A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? Pract Neurol. 1 avr 2016;16(2):89-95.

49. Léger D. Horloge biologique et rythme veille/sommeil. Cah Nutr Diététique. juin 2005;40(3):133-6.

50. Éveil, Sommeil, Rêve [Internet]. [cité 12 juin 2020]. Disponible sur: http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/jouvet/jcnrs/sommaire.php

51. Définition: Stress [Internet]. Psychomédia. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: http://www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/stress

52. Définition: Anxiété [Internet]. Psychomédia. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: http://www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/anxiete

53. Humeur. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Humeur&oldid=170219777

54. Dépression [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression

55. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur

56. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 [cité 26 mai 2020];(12). Disponible sur: http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009281.pub3/abstract

57. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. The BMJ [Internet]. 21 nov 2017 [cité 9 juin 2020];359. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696634/

58. Rodríguez-Artalejo F, López-García E. Coffee Consumption and Cardiovascular Disease: A Condensed Review of Epidemiological Evidence and Mechanisms. J Agric Food Chem. 30 mai 2018;66(21):5257-63.

59. L'insuffisance cardiaque | Fédération Française de Cardiologie [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/linsuffisance-cardiaque

60. Hypertension artérielle (HTA) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta

61. L'hypertension artérielle | Fédération Française de Cardiologie [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/lhypertension-arterielle

62. L'athérosclérose | Fédération Française de Cardiologie [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/latherosclerose

63. Athérosclérose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose

64. Les troubles du rythme cardiaque | Tachycardie, découvrez le guide de la Fédération Française de cardiologie [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/Les-

maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/les-troubles-du-rythme-cardiaque

65. Coronaropathie [Internet]. Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.coeuretavc.ca/fr-ca/heart/conditions/coronary-artery-disease/

66. FEDECARDIO | L'infarctus du myocarde [Internet]. https://www.fedecardio.org. 2016 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/linfarctus-du-myocarde

67. FEDECARDIO | L'AVC : accident vasculaire cérébral [Internet]. https://www.fedecardio.org. 2016 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/laccident-vasculaire-cerebral-avc

68. FEDECARDIO | Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. https://www.fedecardio.org. 2016 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique

69. Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2

70. Qu'est-ce que le diabète ? | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete

71. Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam RM, Hu FB. Caffeinated and Decaffeinated Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-analysis. Diabetes Care. 1 févr 2014;37(2):569-86.

72. Le café protège-t-il du diabète? [Internet]. Minerva Website. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: http://www.minerva-ebm.be/fr/article/756

73. Palatini P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes. Diabetologia. janv 2015;58(1):199-200.

74. Parkinson (maladie de) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie

75. La maladie [Internet]. France Parkinson. [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/

76. Hong CT, Chan L, Bai C-H. The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. Nutrients. juin 2020;12(6):1860.

77. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, et al. Caffeine Intake, Smoking, and Risk of Parkinson Disease in Men and Women. Am J Epidemiol. 1 juin 2012;175(11):1200-7.

78. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, et al. Caffeine and risk of Parkinson disease in a large cohort of men and women. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 1 sept 2012;27(10):1276-82.

79. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Rodriguez C, et al. Coffee Consumption, Gender, and Parkinson's Disease Mortality in the Cancer Prevention Study II Cohort: The Modifying Effects of Estrogen. Am J Epidemiol. 15 nov 2004;160(10):977-84.

80. Alzheimer (maladie d') [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie

81. Premiers repères sur la maladie [Internet]. France Alzheimer. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/la-maladie-dalzheimer/premiers-reperes-maladie/

82. Wierzejska R. Can coffee consumption lower the risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease? A literature review. Arch Med Sci AMS. 1 avr 2017;13(3):507-14.

83. Flaten V, Laurent C, Coelho JE, Sandau U, Batalha VL, Burnouf S, et al. From epidemiology to pathophysiology: what about caffeine in Alzheimer's disease? Biochem Soc Trans. avr 2014;42(2):587-92.

84. Larsson SC, Orsini N. Coffee Consumption and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. Nutrients [Internet]. 14 oct 2018 [cité 16 août 2020];10(10). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213481/

85. Institut National Du Cancer - Accueil [Internet]. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/

86. Shah S, Kumar A. Coffee: Constituents and Health Benefits. Biotechnol J Int. 4 août 2020;22-38.

87. Spagnuolo PA. Nutraceuticals and Human Health: The Food-to-supplement Paradigm. Royal Society of Chemistry; 2020. 252 p.

88. Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Hulman A, Kesmodel US. Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose–response meta-analysis. Clin Epidemiol. 15 déc 2017;9:699-719.

89. Soylu LÍ, Jensen A, Juul KE, Kesmodel US, Frederiksen K, Kjaer SK, et al. Coffee, tea and caffeine consumption and risk of primary infertility in women: a Danish cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97(5):570-6.

90. Dupas C, Christin-Maitre S. Quels sont les facteurs qui modifient la fertilité en 2008 ? Ann Endocrinol. 1 sept 2008;69:S57-61.

91. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. Arab J Urol. mars 2018;16(1):10-20.

92. Hey E. Coffee and pregnancy. BMJ. 22 févr 2007;334(7590):377-377.

93. Kuczkowski KM. Caffeine in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. nov 2009;280(5):695-8.

94. McCreedy A, Bird S, Brown LJ, Shaw-Stewart J, Chen Y-F. Effects of maternal caffeine consumption on the breastfed child: a systematic review. Swiss Med Wkly [Internet]. 28 sept 2018 [cité 7 sept 2020];148(3940). Disponible sur: https://smw.ch/article/doi/smw.2018.14665

95. Ostéoporose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/osteoporose

96. Qu'est-ce que l'ostéoporose ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/osteoporose/quest-ce-que-losteoporose

97. Lee DR, Lee J, Rota M, Lee J, Ahn HS, Park SM, et al. Coffee consumption and risk of fractures: A systematic review and dose–response meta-analysis. Bone. juin 2014;63:20-8.

98. Hallström H, Byberg L, Glynn A, Lemming EW, Wolk A, Michaëlsson K. Long-term Coffee Consumption in Relation to Fracture Risk and Bone Mineral Density in Women. Am J Epidemiol. 15 sept 2013;178(6):898-909.

99. Nakajima K, Hirose K, Ebata M, Morita K, Munakata H. Association between habitual coffee consumption and normal or increased estimated glomerular filtration rate in apparently healthy adults. Br J Nutr. 28 janv 2010;103(2):149-52.

100. Peerapen P, Thongboonkerd V. Caffeine in Kidney Stone Disease: Risk or Benefit? Adv Nutr. 1 juill 2018;9(4):419-24.

101. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Thamcharoen N, Panjawatanan P, Cheungpasitporn W. Association of coffee consumption and chronic kidney disease: A meta-analysis. Int J Clin Pract. 2017;71(1):e12919.

102. Debry G. Café et santé. Wwwem-Premiumcomdatatraitesgn10-11322 [Internet]. [cité 19 sept 2020]; Disponible sur: http://www.em.premium.com/article/10603/resultatrecherche/9

103. Rubach M, Lang R, Seebach E, Somoza MM, Hofmann T, Somoza V. Multi-parametric approach to identify coffee components that regulate mechanisms of gastric acid secretion. Mol Nutr Food Res. 2012;56(2):325-35.

104. Pohler H. Caffeine Intoxication and Addiction. J Nurse Pract. 1 janv 2010;6(1):49-52.

105. Nehlig A. Coffee, Tea, Chocolate, and the Brain. CRC Press; 2004. 251 p.

106. Sawynok J. Caffeine and pain: Pain. avr 2011;152(4):726-9.

107. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescipteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

108. Migraine [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine

109. Épilepsie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie

110. Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, Lopez E. Apnées du prématuré : données récentes. Arch Pédiatrie. févr 2010;17(2):186-90.

111. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. N Engl J Med. 18 mai 2006;354(20):2112-21.

112. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. N Engl J Med. 8 nov 2007;357(19):1893-902.

113. Quelles sont les causes de la fatigue ? [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/definition-symptomes-causes

114. Cellulite : causes & traitements | Creapharma [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.creapharma.ch/cellulite.htm

115. BOAVENTURA G, KRAUSE L, QUEIROZ N. Cosmetics with caffeine: real benefits verus marketing claims. Proc 22nd Conf Int Fed Soc Cosmet Chem. 2013;533,536.

116. Homéopathie Coffea cruda [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.xn--homopathie-d7a.com/traitements/coffea-cruda.html#neurologie

117. Abernethy DR, Todd EL. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. Eur J Clin Pharmacol. 1 juill 1985;28(4):425-8.

118. Balogh A, Henschel L, Klinger G, Vollanth R, Börner A, Kuhnz W. Influence of ethinylestradiol-containing combination oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel on caffeine elimination. Eur J Clin Pharmacol. 1 juin 1995;48(2):161-6.

119. The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. Am J Med. 6 avr 1992;92(4):S22-5.

120. Antagonistes de l'adénosine : théophylline et caféine [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-purinergique-antagonistes-atp/antagonistes-adenosine-theophylline-cafeine/

121. Haller CA, Jacob P, Benowitz NL. Enhanced Stimulant and Metabolic Effects of Combined Ephedrine and Caffeine. Clin Pharmacol Ther. 1 avr 2004;75(4):259-73.

122. Wietholtz H, Zysset Th, Kreiten K, Kohl D, Büchsel R, Matern S. Effect of phenytoin, carbamazepine, and valproic acid on caffeine metabolism. Eur J Clin Pharmacol. 1 juill 1989;36(4):401-6.

123. Culm-Merdek KE, Moltke LLV, Harmatz JS, Greenblatt DJ. Fluvoxamine impairs single-dose caffeine clearance without altering caffeine pharmacodynamics. Br J Clin Pharmacol. 2005;60(5):486-93.

124. Carrillo JA, Benitez J. CYP1A2 activity, gender and smoking, as variables influencing the toxicity of caffeine. Br J Clin Pharmacol. 1996;41(6):605-8.

125. Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2000;49(1):59-63.

126. Mester R, Toren P, Mizrachi I, Wolmer L, Karni N, Weizman A. Caffeine withdrawal increases lithium blood levels. Biol Psychiatry. mars 1995;37(5):348-50.

127. Smits P, Straatman C, Pijpers E, Thien T. Dose-dependent inhibition of the hemodynamic response to dipyridamole by caffeine. Clin Pharmacol Ther. 1991;50(5-1):529-37.

128. Salcedo J, Kern MJ. Effects of caffeine and theophylline on coronary hyperemia induced by adenosine or dipyridamole. Catheter Cardiovasc Interv. 2009;74(4):598-605.

129. Broughton LJ, Rogers HJ. Decreased systemic clearance of caffeine due to cimetidine. Br J Clin Pharmacol. 1981;12(2):155-9.

130. May DC, Jarboe CH, VanBakel AB, Williams WM. Effects of cimetidine on caffeine disposition in smokers and nonsmokers. Clin Pharmacol Ther. 1982;31(5):656-61.

131. Lev EI, Arikan ME, Vaduganathan M, Alviar CL, Tellez A, Mathuria N, et al. Effect of caffeine on platelet inhibition by clopidogrel in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Am Heart J. oct 2007;154(4):694.e1-694.e7.

132. Higdon JV, Frei B. Coffee and Health: A Review of Recent Human Research. Crit Rev Food Sci Nutr. 1 mars 2006;46(2):101-23.

133. Fleming DJ, Jacques PF, Dallal GE, Tucker KL, Wilson PW, Wood RJ. Dietary determinants of iron stores in a free-living elderly population: The Framingham Heart Study. Am J Clin Nutr. 1 avr 1998;67(4):722-33.

134. referentiel_tabac.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/referentiel_tabac.pdf

135. Parsons WD, Neims AH. Effect of smoking on caffeine clearance. Clin Pharmacol Ther. 1978;24(1):40-5.

136. NUXE : Produits de Beauté, Cosmétiques, Soins Visage et Corps, Spa [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: https://fr.nuxe.com

137. Laboratoires FILORGA | e-boutique officielle [Internet]. Filorga France. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: https://fr.filorga.com/

138. SkinCeuticals | Soins dermo-professionnels de pointe issus de la recherche scientifique [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: https://www.skinceuticals.fr/

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de L'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Le café est utilisé depuis des années et dans le monde entier. Ce produit dont la consommation est très répandue a de nombreux composants différents ; les principaux étant la caféine, la trigonelline, le cafestol, le kahweol… Ils ont chacune de nombreuses propriétés. Le café a des effets protecteurs (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, diabète…) et des effets nocifs (ostéoporose, dépendance…) dans le développement de certaines maladies. La caféine est retrouvée dans de nombreux traitements (antalgiques, antimigraineux, antiépileptiques…). Par ailleurs la consommation de caféine est à surveiller car il existe plusieurs médicaments avec lesquels il existe des interactions. Ces interactions entrainent soit une augmentation de la survenue des effets indésirables dus à la caféine, soit des diminutions d'efficacité des traitements. Il existe également des produits qui contiennent de la caféine à visée antiasthénique ou régulant la glycémie. Des produits dermocosmétiques contenant de la caféine ont été développés dans la lutte contre le vieillissement, essentiellement des contours des yeux.

MOTS CLES

- Café
- Maladies
- Risque
- Prévention
- Médicaments
- Interaction
- Dermocosmétologie