



HAL
open science

Effets cognitifs et comportementaux du café et de la caféine

Lucas Borro

► **To cite this version:**

Lucas Borro. Effets cognitifs et comportementaux du café et de la caféine. Sciences pharmaceutiques. 2023. <dumas-04061211>

HAL Id: dumas-04061211

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04061211v1>

Submitted on 6 Apr 2023

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License



THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 30/03/2023

PAR

BORRO Lucas
Né le 30 juillet 1995 à Monaco

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Effets cognitifs et comportementaux du café et de la caféine

JURY :

Président : Dr. Charles DESMARCHELIER

Membres : Dr. Claire GUELTON
Dr. Manon ROCHE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE 3
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOZOOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMARCHELIER
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE**

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

Au Docteur Charles DESMARCHELIER, pour avoir accepté de diriger cette thèse et de présider au Jury. Merci pour le temps que vous m'avez accordé et pour vos conseils. Merci d'avoir développé mon intérêt pour la nutrition, et de m'avoir ainsi dirigé vers ce sujet de thèse.

Au Docteur Claire GUELTON, pour m'avoir enseigné avec passion et bienveillance le monde de l'officine, et pour m'avoir accueilli dans sa pharmacie. Merci de m'avoir transmis votre si belle manière de voir ce métier.

Au Docteur Manon ROCHE, pour m'avoir donné une mission passionnante lors de mon stage hospitalier, et pour m'avoir si bien guidé. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance, et de m'avoir permis de comprendre le monde hospitalier.

A l'ensemble du corps enseignant de la Faculté de Pharmacie d'Aix-Marseille, pour toutes ces années d'enseignement.

Au Docteur Edouard LAMY, merci pour l'énergie et la passion que vous avez mises dans l'organisation de la filière officine.

A mes parents, pour votre soutien et votre amour inépuisables, en particulier tout au long de ces longues études. Pour avoir stressé avec moi avant l'annonce des résultats, pour m'avoir soutenu, encouragé et réconforté. Par-dessus tout peut-être, merci de m'avoir appris à voir le monde d'une manière qui me rend heureux. Quelques mots ne sauraient exprimer ma reconnaissance et mon amour.

A toute ma famille, que j'aime profondément.

A mes amis, sans qui la vie aurait tellement moins de saveur. En particulier à Arthur, Yoann et William, pour tous ces moments de rires, votre écoute bienveillante et vos conseils sincères. J'ai une chance incroyable de vous connaître.

A mes amis de la fac, Denis, Estelle, Inès, Carole, Illana, Thomas et Floriane pour les rires, les moments de panique et de satisfaction partagés. Merci d'avoir rendues ces années inoubliables.

“L’université n’entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.”

Sommaire

<u>I. Le café et la caféine.....</u>	<u>7</u>
I.A. Brève histoire du café.....	7
I.B. La plante et son fruit	10
I.C. Le marché moderne du café	12
I.D. Composition du café.....	13
I.D.1 La caféine.....	13
I.D.2. Constitution d'un grain de café sec.....	14
I.D.3. Constitution du café moulu (torréfié)	15
I.D.4. Teneur en caféine d'une tasse de café	16
I.D.5. Quelle quantité de caféine dans une tasse de café ?	20
I.E. Apports en caféine	20
I.E.1. Boissons et aliments	20
I.E.2. Théine ou caféine	21
I.E.3. Répartition des apports en caféine	22
I.E.4. Recommandations de consommation.....	23
I.E.5. Spécialités pharmaceutiques	23
I.E.6. Consommation totale et risque de surconsommation.....	24
I.F. Principaux composants chimiques du café.....	25
I.F.1. Composés phénoliques	25
I.F.1.a. Acide chlorogénique.....	25
I.F.1.b. Autres polyphénols	26
I.F.2. Autres méthylxanthines	27
I.F.3. Trigonelline et acide nicotinique	28
I.F.4. Diterpènes.....	29
I.F.5. Acides carboxyliques à chaîne courte	29
I.F.6. Ions inorganiques	30
<u>II. Mémoire</u>	<u>31</u>
II.A. Effets de la caféine sur la diminution non pathologique des capacités mémorielles	31
II.A.1. Effet sur la diminution induite par le moment de la journée.....	31
II.A.2. Effet sur la diminution induite par le vieillissement	34
II.A.3. Effet sur la diminution induite par l'alcool	38
II.B. Effets bénéfiques de la caféine sur la diminution des capacités mémorielles liée à des pathologies	41

II.B.1. Maladie d'Alzheimer	41
II.B.2. Maladie de Parkinson	42
II.B.3. Crises d'épilepsie.....	43
II.C. Conclusion	44
<u>III. Addiction à la caféine ?</u>	<u>45</u>
III.A. Dépendance et sevrage selon l'APA (DSM-5).....	45
III.B. Dépendance et sevrage selon l'OMS (CIM-10 et CIM-11).....	48
III.C. Recherches récentes et perspectives	49
<u>IV. Caféine et trouble de l'usage de la nicotine</u>	<u>52</u>
IV.A. Corrélation entre tabagisme et consommation de caféine.....	52
IV.B. Hypothèses expliquant l'association entre consommation de caféine et tabagisme	54
IV.B.1. Hypothèse comportementale.....	54
IV.B.2. Hypothèse génétique	55
IV.B.3. Hypothèse d'une relation causale entre consommation de caféine tabagisme, et inversement	56
IV.B.4. n-MP et café du matin chez le fumeur	59
IV.C. Conclusion.....	61
<u>V. Caféine et trouble de l'usage de l'alcool</u>	<u>62</u>
V.A. Corrélation entre consommation d'alcool et de caféine	62
V.A.1. Etudes observationnelles chez l'Homme	62
V.A.2. Etudes chez l'animal	65
V.A.3. Effet de la caféine sur la remise à disposition de l'alcool chez l'animal et effet selon la consommation habituelle d'alcool.....	67
V.A.4. Etudes expérimentales chez l'Homme	71
V.B. Hypothèses expliquant l'association entre consommation d'alcool et de caféine	75
V.B.1. Hypothèse d'une augmentation de l'excitation et d'une diminution de l'intoxication ressentie	75
V.B.2. Hypothèse d'une préférence au sein d'une population pour les BACs.....	76
V.B.3. Hypothèse d'un effet spécifique de la caféine chez les consommateurs modérés d'alcool	77
V.B.4. Hypothèse d'un effet de la caféine sur la sécrétion de dopamine	78
V.C. Conclusion	79
<u>VI. Agressivité</u>	<u>81</u>
VI.A. Impact de la consommation de caféine sur l'agressivité.....	81

VI.A.1 Chez l'adolescent	81
VI.A.2. Chez l'adulte	83
VI.A.3. Chez l'animal	84
VI.A.4. Mécanisme d'action	85
VI.A.5. Conclusion	85
VI.B. Impact de la consommation d'alcool sur l'agressivité	86
VI.B.1. Association entre consommation d'alcool et agressivité	86
VI.B.2. Hypothèses expliquant cette association	86
VI.C. Impact de la consommation de boissons alcoolisées caféinées sur l'agressivité .	88
VI.C.1. Agression indirecte	88
VI.C.2. Agression directe.....	89
VI.C.3. Conclusion	90

Liste des Abréviations

ACOG : *American College of Obstetricians and Gynecologists*

ACQ : acide caféoylquinique

AMA : Agence mondiale antidopage

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APA : Association américaine de psychiatrie (*American Psychiatric Association*)

BACs : boissons alcoolisées caféinées

BEMAs : boissons énergisantes mélangées à l'alcool

BrAC : Concentration d'alcool dans l'air expiré (*Breath Alcohol Concentration*)

BS : basse sensibilité

CBCL/6-18 : *Child Behaviour Checklist 6-18*

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10^{ème} Edition

CSHA : *Canadian Study of Health and Aging*

DL 50 : dose létale pour 50%

DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

FDA : Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug Administration*)

HS : haute sensibilité

IED : Trouble explosif intermittent (*Intermittent Explosive Disorder*)

MA : Maladie d'Alzheimer

MP : Maladie de Parkinson

MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

MSHA : *Manitoba Study of Health and Aging*

nAchR : récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine

NCA : *National Coffee Association*

n-MP : 1-méthylpyridium

OMS : Organisation mondiale de la santé

PRM : *Probed-Recall Memory*

PDE5 : phosphodiesterase-5

RcA_{2A} : récepteurs A_{2A} de l'adénosine

TSUA : troubles sévères de l'usage de l'alcool

Liste des figures

Figure 1 : Le fermier éthiopien Kaldi et ses chèvres dansantes. Figure extraite de *All about coffee*, Williams H. Ukers.

Figure 2 : Pieter Van der Broecke, par Frans Hals, 1633.

Figure 3 : Le pape Clément VIII, par Giuseppe Cesari

Figure 4 : Caféier, Arabica

Figure 5 : Grains torréfiés de café Arabica et Robusta

Figure 6 : Structure chimique de la caféine

Figure 7 : Répartition des sources de caféine par groupes d'âges, donnée en absolue (A) et en proportion (B)

Figure 8 : Structures chimiques de la théobromine et de la théophylline

Figure 9 : Structures chimiques de la trigonelline et de l'acide nicotinique

Figure 10 : Structures chimiques du cafestol, du kahweol et du 16-O-methylcafestol

Figure 11 : Performances aux tests de mémoire le matin et l'après-midi selon la consommation ou non de caféine

Figure 12 : Temps passé à explorer un objet familier durant la session d'entraînement et celle de test effectuée 90 minutes plus tard pour des souris adultes (6 mois) et des souris âgées (18 mois). Les souris adultes ont reçu de la caféine et les souris âgées n'en ont pas reçu

Figure 13 : Moyenne du nombre de mots mémorisés par les participants selon la quantité de tasses de café ou de thé consommée habituellement en une journée

Figure 14 : Temps d'exploration de rats Sprague-Dawley et Long-Evans contrôles (sans consommation d'alcool) et ayant reçu une dose d'alcool de 3 g/kg après l'entraînement sur N1

Figure 15 : Temps d'exploration dans différents environnements de rats recevant de l'éthanol ou non après leur entraînement, puis de la caféine ou un mélange inhibiteur PDE5/antagoniste RcA2A (récepteurs A2A de l'adénosine)

Figure 16 : Critères proposés par le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders) pour le diagnostic de recherche de trouble de l'usage de la caféine

Figure 17 : Critères diagnostiques du DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders) pour le sevrage de la caféine

Figure 18 : Corrélation polychorique entre l'usage de différentes substances psychoactives chez des jumeaux, dont l'association nicotine-caféine

Figure 19 : Acquisition de l'auto-administration de nicotine chez des rats Sprague-Dawley

Figure 20 : Effet de l'administration orale de caféine sur l'auto-administration intraveineuse de nicotine chez des rats Sprague-Dawley mesurée en injections par session

Figure 21 : Effet de l'acétylcholine seule comparé à celui d'acétylcholine et de 100 μ M de n-MP (1-méthylpyridium) sur deux types de récepteurs nicotinique de l'acétylcholine

Figure 22 : BrAC (*Breath Alcohol Concentration*) de 3 groupes de clients de bars selon leur consommation : alcool seul, sodas caféinés seulement et BEmAs (boissons énergisantes mélangées à l'alcool) seulement

Figure 23 : Mesure de l'auto-administration et de la motivation à consommer de l'alcool selon la dose de caféine administrée

Figure 24 : Auto-administration d'alcool moyenne sur 3 jours avec des séances de 24h d'apport selon la dose de caféine consommée chez 3 groupes de souris séparées selon leur consommation normale d'alcool

Figure 25 : Illustration de l'alternance des phases de privation et de remise à disposition de l'alcool

Figure 26 : Effet de la caféine sur l'auto-administration moyenne d'alcool lors des 2 premières heures et au bout de 24h

Figure 27 : Evolution de la perception de l'effet stimulant et sédatif des boissons en utilisant la *Biphasic Alcohol Effects Scale*

Figure 28 : Moyenne des scores d'envie d'alcool obtenus par questionnaire avant et après la consommation des boissons

Figure 29 : Moyenne des scores d'envie d'alcool obtenus par questionnaire avant et après la consommation des boissons selon la BrAC (*Breath Alcohol Concentration*)

Figure 30 : Modification de l'anxiété avant une prise de parole stressante selon le niveau de distraction et la prise ou non d'alcool

Liste des tableaux

Tableau 1 : Constituants chimiques en g/100 g pour des grains de café secs, adapté de Pinheiro et collègues

Tableau 2 : composition du café moulu, adapté de la table Ciquel, ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) (1)

Tableau 3 : Quantités de caféine et acides caféoylquiniques dans une tasse de café de différentes marques, adapté de Crozier et collègues

Tableau 4 : Volumes et teneurs en caféine obtenus par différentes manières de préparer le café selon plusieurs études, adapté de Barone et Roberts avec des données supplémentaires provenant d'autres études et sites

Tableau 5 : Principales sources de caféine dans l'alimentation et leurs apports en caféine

Tableau 6 : Composés phénoliques contenus dans différents types de cafés, en g/100g de matière sèche, adapté de Rostagno et collègues

Tableau 7 : Critères neurobiologiques, conséquences comportementales et symptômes cliniques liés à différentes substances potentiellement addictives

Tableau 8 : Association entre consommation de BEmAs (boissons énergisantes mélangées à l'alcool) et différentes habitudes de consommation d'alcool

Tableau 9 : Proportion de comportements violents ou prédisposants selon la consommation de sodas sur 7 jours

Tableau 10 : Relations entre consommation de caféine, d'alcool et de nicotine d'une part et agression, colère et impulsivité d'autre part

Tableau 11 : Moyenne des occurrences de comportements agressifs des rats dans chacune des 5 conditions (n = 16), adapté de Willson et collègues

Introduction

La caféine est le psychostimulant le plus consommé au monde (2) ; on peut ainsi supposer que la plupart des patients d'une officine en consomment. De plus, comme nous allons le voir, sa consommation est associée à celle d'autres substances comme la nicotine et l'alcool, qui sont concernées par des campagnes de santé publique largement relayées dans le contexte officinal. Sa consommation est aussi liée à une large gamme de comportements à risque et à des comportements agressifs. Le but de ce travail est d'explorer les impacts cognitifs et comportementaux de cette substance si largement consommée.

La consommation de boissons caféinées est une pratique alimentaire fréquente retrouvée dans de nombreuses populations humaines. La quantité de café consommée au niveau mondial connaît une croissance stable d'environ 1,9% par an depuis 50 ans, croissance qui s'est accélérée pour atteindre 2,2% sur les 20 dernières années (3). La France est le 18^{ème} pays en poids de café consommé par habitant, ce qui représente 1,6 tasse de café par jour et par habitant. La caféine est aussi consommée via d'autres sources comme le thé, le chocolat, certaines spécialités médicamenteuses et compléments alimentaires, mais aussi les sodas et boissons énergisantes dont les consommations connaissent une forte croissance.

Les boissons énergisantes ont vu depuis une décennie leur marketing cibler davantage les adolescents et jeunes adultes alors qu'il était initialement plutôt orienté vers les sportifs (4). Ainsi, les deux tiers des consommateurs de boissons énergisantes aux Etats-Unis ont entre 13 et 35 ans (4). Les boissons énergisantes sont également souvent mélangées à l'alcool dans le cadre d'une habitude de consommation touchant particulièrement les jeunes adultes (5,6).

Du début de sa consommation, dans les monastères d'une région qui deviendrait plus tard l'Ethiopie, à sa consommation massive d'aujourd'hui, la caféine a accompagné l'évolution de notre société. Peu de temps après la *Boston tea party* de 1773, les Américains auraient modifié leurs habitudes de consommation, passant d'une consommation massive de thé à celle du café en signe de protestation contre l'Angleterre (7). Les maisons de café ont été, au Moyen-Orient et plus tard en Europe, des lieux de vifs débats politiques et académiques et sa consommation a connu son lot d'interdictions (8).

Le café est principalement consommé par les plus jeunes pour son effet stimulant, alors que la raison principale de sa consommation tiendrait plus de l'habitude chez les consommateurs d'un âge plus avancé (9). Nous allons nous intéresser aux effets cognitifs de la

caféine, à ses effets sur les capacités mémorielles, à son impact sur le comportement lors de son association avec d'autres substances, et enfin nous étudierons son potentiel impact sur la violence des consommateurs.

I. Le café et la caféine

I.A. Brève histoire du café

Plusieurs légendes existent sur la découverte du café. La plus fréquemment relatée en Occident est celle du fermier éthiopien Kaldi qui aurait vécu entre le VI^e et le IX^e siècle (8,10). Après avoir constaté l'effet excitant de baies rouges sur ses chèvres, il y goûta et constata cet effet sur lui-même. Le fermier aurait ensuite emmené les baies à un moine sufi qui les aurait jetées dans un feu. L'odeur ainsi dégagée aurait attiré l'attention des moines, qui auraient broyé les grains de café obtenus dans de l'eau avant de la boire, goûtant ainsi la première tasse de café. La consommation de café devint alors appréciée par les moines musulmans pour améliorer leur concentration lors des prières (8,10).

Le mythe de Kaldi a été raconté par de nombreux écrivains, notamment par Antoine Faustus Nairon, professeur de langues orientales et auteur d'un des premiers traités imprimés s'intéressant au café : *De Saluberrima Cabue se Café nuncupata discurscus* en 1671. C'est la première trace écrite de cette histoire, et le plus populaire des mythes contant la découverte du café (8).



Figure 1 : le fermier éthiopien Kaldi et ses chèvres dansantes. Illustration extraite de *All about coffee*, Williams H. Ukers (11)

À partir de l'Ethiopie, on peut ensuite retracer le voyage du café vers le Yémen. Le café commença à y être cultivé en quantités croissantes, particulièrement dans les terres proches de Mocha, avant de se propager vers le monde arabe (8).

Les premières mentions des propriétés stimulantes du café sont faites par un astronome nommé Rhazes (852 - 932). Les propriétés « fortifiantes, nettoyant la peau et séchant les humidités » sont aussi mentionnées dans le *Canon de médecine* par Ibn Sina (980-1037) (8).

Beaucoup de croyants du monde arabe participaient aux sessions des moines sufi et la popularité du café se développa donc sans difficulté en dehors des circonstances religieuses, menant à la création des premières maisons de café ou *kahwe khaneh*. Au début du XVI^e siècle, il semble que le café soit couramment consommé dans les capitales islamiques comme le Caire et la Mecque. Cependant, une certaine résistance se manifesta, car certains prétendaient que l'interdit du Coran prohibant l'usage d'alcool devait aussi s'appliquer au café, du fait de ses propriétés stimulantes. À cela s'ajoutait le fait que les maisons de café étaient des lieux de discussion politique très animés, jugés comme point de départ de troubles sociaux et politiques. La consommation de café fut donc interdite à la Mecque en 1511 avant d'être rapidement réintroduite (8).

En 1555, les premières maisons de café ouvrent à Constantinople. Le café arrive en territoire ottoman et y trouve un grand succès. En 1570, il y en aurait eu 600 à Constantinople. Les opposants au café réussissent cependant à le faire interdire en différents endroits du Moyen-Orient. Les motifs évoqués sont parfois politiques, les maisons de café étant des lieux de départ de troubles sociaux contre le pouvoir en place. Ils sont aussi religieux, portant sur des désaccords entre certains, qui considèrent que le Coran n'interdit pas son usage, et d'autres qui vont jusqu'à dire que l'absence de la mention du café dans le Coran est un motif d'interdiction. Les protestations sont d'autant plus fortes que dans les maisons de café, la boisson est souvent consommée avec des substances comme le hashish, l'opium et d'autres narcotiques. Pendant toutes ces périodes d'interdiction cependant, la consommation du café continue dans le secret et finit par devenir à nouveau légale (8).

Fortes de leur popularité dans les pays arabes, les maisons de café se propagent ensuite dans la chrétienté puis dans le reste du monde. Après leur création à la Mecque dès 1500 et à Constantinople en 1555, on les retrouve à Oxford en 1650, à La Haye en 1664, à Marseille en 1671, à Paris en 1689 et à New York en 1696 (8).

Il semblerait que les premières graines de café soient arrivées en France en 1596 depuis l'Italie. En 1616, un marchand hollandais, Pieter van dan Broeck, aurait ramené de Mocha (au Yemen) les premières graines de café encore fertiles à entrer en Europe, permettant pour la première fois leur culture par les nations européennes (8).

Le café commence à être commercialisé en grandes quantités en Europe par les mêmes voies maritimes qui assurent le commerce des épices, du Moyen-Orient vers les ports de Venise de Marseille. La première cargaison conséquente de café serait arrivée à Venise en 1624. Le café est échangé en quantités croissantes dans le sud de la France et la première maison de café ouvre en 1671 à Marseille (8).



Figure 2 : Pieter Van der Broecke, par Frans Hals, 1633 (12)

Cette propagation de la consommation de café ne se fait pas sans heurts en Europe. Une histoire populaire raconte que, voyant la consommation d'une boisson importée de pays extérieurs à la chrétienté d'un mauvais œil, de nombreux fidèles et prêtres auraient demandé au pape Clément VIII (1536-1605) d'en interdire la consommation. Après avoir goûté la boisson, le pape aurait décidé de « baptiser » le café, mettant ainsi un terme aux contestations (8). Il est difficile d'authentifier cette histoire populaire, mais les maisons de café fleurirent dans les grandes villes européennes au cours du XVII^e siècle.



Figure 3 : Le pape Clément VIII, par Giuseppe Cesari (13)

Après l'échec des tentatives de culture du café sur le Vieux Continent, la culture du café est introduite dans les colonies. Elle connaît beaucoup de succès grâce à l'engouement grandissant de la population européenne pour le café et à la facilité de la culture de la plante dans les climats d'Amérique du Sud, d'Asie et d'Afrique (8).

I.B. La plante et son fruit

Le caféier est un arbuste vivace qui peut atteindre jusqu'à 12 mètres de haut pour l'espèce *Coffea arabica* et 5 à 6 mètres pour l'espèce *Coffea canephora*. Ses fruits sont des drupes, parfois appelées cerises ou baies de café, contenant chacune 2 grains de café (bien qu'il puisse arriver qu'elles n'en contiennent qu'un) (14,15). L'arbuste arrive à maturité après 6 à 9 mois et produit des fleurs blanches. Il commence à donner des fruits au bout de 3 ans. Environ 45 grains sont nécessaires pour faire une tasse de café *expresso*, et un caféier produit entre 400 et 700 grammes de café torréfié par an, soit 2600 à 7000 graines de café selon l'espèce, la variété et la productivité de l'arbre (16,17).



Figure 4 : Caféier, Arabica (15)

Les grains contenus dans les drupes du café sont initialement verts. C'est en les faisant griller à environ 200 C, processus appelé torréfaction, que les grains changent de couleur : vers le beige, le marron puis ce noir caractéristique qui donne sa couleur à la boisson (18). L'aspect final ainsi que le goût et la composition chimique de la graine dépendent de l'espèce, de la variété du café et des paramètres de la torréfaction (source de chaleur, température et durée) (18).



Figure 5 : Grains torréfiés de café Arabica et Robusta (19)

La caféine contenue dans les drupes agit comme un insecticide, tuant les insectes ou les incapacitant suffisamment pour les empêcher de continuer à consommer le fruit (20).

I.C. Le marché moderne du café

La culture du café emploie plus de 125 millions de personnes dans le monde (21) pour permettre la consommation des 3 milliards de tasses de café bues chaque jour. La consommation mondiale actuelle de café s'élève à 166,63 millions de sacs de 60 kg, soit près de 10 millions de tonnes de café (22). La quantité de café consommée connaît une croissance annuelle de 1,9% en moyenne sur les 50 dernières années, et de 2,2% sur les 20 dernières années. La consommation a augmenté de 190% en presque 60 ans (3).

Les pays du Nord sont actuellement les plus grands consommateurs de café, les 3 premiers étant :

- la Finlande avec 12 kg/an/habitant ;
- la Norvège avec 9,9 kg/an/habitant ;
- l'Islande avec 9 kg/an/habitant (23).

La France est 18^{ème} de ce classement, avec une moyenne de consommation de 5,4 kg/an/habitant, soit environ 1,6 tasse de café par jour pour chaque habitant (24).

La consommation de café a un aspect culturel déterminant. En Finlande, en Suède et au Danemark par exemple, boire du café est un rituel important dans les interactions sociales. Dans ces pays, la loi contraint les entreprises à libérer du temps pour la « pause-café » (23).

130 espèces de café ont été découvertes (25) mais seulement 4 d'entre elles sont consommées en quantité importante. Chaque espèce comprend plusieurs variétés avec des compositions et des goûts différents (26). L'espèce de café la plus consommée est *C. arabica*, qui occupe 70% du marché du café (27). *C. arabica* comprend les variétés Bourbon, Typica, Caturra, Mundo Novo, Tico, San Ramon et Jamaican Blue mountain (26). Le café dit « Robusta », moins cher et utilisé surtout pour le café instantané, est le deuxième café le plus vendu. Il atteint presque l'entière des 30% de parts de marché restantes. En réalité « Robusta » ne désigne pas une espèce, mais la variété la plus cultivée de l'espèce *C. canephora*. En pratique, on appelle aussi « café Robusta » le *C. canephora* de variété Kouillon (26). Suivent ensuite les espèces *C. liberica* et *C. excelsa*, peu consommées et occupant environ 5 % des parts de marché. Notons que des chiffres précis sur la répartition de la production mondiale de café sont difficiles à obtenir.

I.D. Composition du café

Cette thèse s'intéressant aux effets du café en tant que boisson et de la caféine, la composition de la boisson finale nous intéresse particulièrement. Il est suggéré que la consommation de grains verts peut avoir des effets bénéfiques nécessitant plus de recherches (28). Le fruit du café est actuellement consommé essentiellement sous forme de boissons produites à partir des grains torréfiés. De plus, plusieurs modes de séchage et de torréfaction existent, différant notamment par leur durée et leur température, ce qui a un impact sur la composition des grains torréfiés par rapport aux grains verts récoltés (29). La torréfaction est la technique de grillage du café entre 200 et 250°C (30).

Les compositions qui suivent sont donc listées afin d'avoir une référence quant à la constitution des boissons citées dans les études qui suivront. Aux variations de constitution induites par l'espèce de café, sa variété et son traitement mécanique s'ajoutent les dilutions et manières de servir le café. Une variation non précisée de la constitution des « boissons caféinées » rapportée est donc à prendre en compte, notamment en comparant les résultats d'études ayant lieu dans différents pays où les habitudes de consommation mènent à l'utilisation de variétés différentes de cafés, traités différemment. Pour exemples : le café instantané contenant du café Robusta ou un *ristretto* fait uniquement à partir de café Arabica. Nous allons nous intéresser à la composition des deux espèces de café les plus consommées : *C. arabica* et *C. canephora*.

I.D.1 La caféine

La caféine (1,3,7-triméthylxanthine) est un des composants chimiques du café, que nous étudions en premier ici en raison de ses effets particuliers. Il s'agit d'un alcaloïde appartenant à la famille des méthylxanthines. Elle est retrouvée dans les graines fertiles du café ainsi que dans la boisson qui en est tirée. Elle est le composant le plus connu et étudié du café, principalement pour ses propriétés stimulantes. Ce n'est cependant pas le composant ayant l'effet le plus important sur le goût, bien qu'il contribue à l'amertume de la boisson. La concentration de caféine varie selon les espèces, 0,7 à 1,6% pour le *Coffea arabica* et 1,5 à 4% pour le *Coffea canephora* (10).

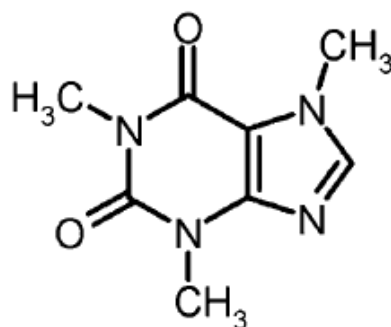


Figure 6 : Structure chimique de la caféine (10)

I.D.2. Constitution d'un grain de café sec

Composants	<i>Coffea canephora</i>	<i>Coffea arabica</i>
Macronutriments		
Glucides		
- Saccharose	4.0	8.0
- Pectines	2.0	2.0
- Polysaccharides	48.0	44.0
Lipides	10.0	16.0
Protéines	11.0	11.0
Acides aminés	0.8	0.5
Micronutriments		
Caféine	2.2	1.2
Lignines	3.0	3.0
Polyphénols		
Acide chlorogénique	10.0	6.5
Autres		
Acides aliphatiques	1.0	1.0
Acides quiniques	0.4	0.4
Cendres	4.4	4.2
Trigonelline	0.7	1.0

Tableau 1 : Constituants chimiques en g/100 g pour des grains de café secs, adapté de Pinheiro et collègues (31)

I.D.3. Constitution du café moulu (torréfié)

Nom	Teneur moyenne
Energie (kcal/100g)	397
Eau (g/100g)	5,5
Protéines (g/100g)	14,4
Glucides (g/100g)	40,2
Lipides (g/100g)	15,4
Fibres alimentaires (g/100g)	19,8
Cendres (g/100g)	5,9
Sel chlorure de sodium (g/100g)	0,19
Calcium (mg/100g)	120
Cuivre (mg/100g)	1,55
Fer (mg/100g)	4,1
Iode (μ g/100g)	0,5
Magnésium (mg/100g)	240
Manganèse (mg/100g)	2,13
Phosphore (mg/100g)	160
Potassium (mg/100g)	2020
Sélénium (μ g/100g)	10
Sodium (mg/100g)	74
Zinc (mg/100g)	0,79
Vitamine E (mg/100g)	2,7
Vitamine B1 (mg/100g)	0,07
Vitamine B2 (mg/100g)	0,2
Vitamine B3 (mg/100g)	15
Vitamine B5 (mg/100g)	0,23
Vitamine B6 (mg/100g)	0,001
Vitamine B9 (mg/100g)	22

Tableau 2 : composition du café moulu, adapté de la table Ciqual, ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) (1)

Lors du processus de décaféination, des solvants sont utilisés pour extraire la caféine des grains de cafés avant leur torréfaction. Notons que ces solvants extraient d'autres composants en plus de la caféine, affectant les proportions des différents constituants.

Pour obtenir une tasse de café, il est recommandé d'utiliser 7 (pour un *espresso* ou un café filtre) à 14 (pour un *americano*) grammes de café moulu (32–34).

I.D.4. Teneur en caféine d'une tasse de café

Source	Volume par tasse (mL)	Caféine (mg/tasse)	ACQ totaux (mg/tasse)
Pâtisserie Française	52	322	422
University Cafe	49	260	230
Cafe Cinnamon	59	242	179
Paperino's	50	205	207
S'mug	32	173	294
Costa Coffee	25	157	227
Heart Buchanan	24	156	127
Jellyhill	63	151	122
Baguette Express	45	140	145
Chapter1	26	140	215
Peckham's	70	140	199
Little Italy	23	129	217
Coffee @ 291	49	98	108
Crêpe à Croissant	34	95	81
Kember & Jones	43	90	175
Beanscene	48	77	93
Tinderbox	25	75	90
Morton's	35	73	56
Antipasti	36	72	44
Starbucks	27	51	24
Valeur Médiane	43	140	145
Intervalle	23-70	51-322	24-422

Tableau 3 : Quantités de caféine et ACQ (acide caféoylquinique) dans une tasse de café de différentes marques, adapté de Crozier et collègues (35)

Espresso : un *espresso* a un volume d'environ 30 ml (environ 1 once liquide ou *fluid oz*) pour une teneur de caféine moyenne de 63 mg selon le département américain d'agriculture (36). Cependant la quantité de caféine contenue dans un *espresso* consommé dans un café peut varier du simple au sextuple parmi 20 chaînes de cafés (voir **Tableau 3**).

Café via capsules : pour ce qui est des *espressos* réalisés à la maison par des machines utilisant des capsules, la variabilité est moins importante. Nous allons nous intéresser aux capsules Nespresso®, compagnie ayant lancé la commercialisation des capsules de café en 1986 (37). Au sein des mêmes références de café, indépendamment de la machine utilisée, les moyennes pour un *ristretto* sont de 51 mg par tasse, pour un *espresso* ou un *lungo* de 66 mg par tasse, des résultats proches de l'intervalle de 50 à 70 mg par tasse de café. Les intervalles sont cependant importants au sein d'une même référence, allant de 25 à 71 mg par tasse. Toutes références de capsules confondues, les teneurs de caféine vont de 19 à 147 mg par tasse. La variabilité de teneur en caféine est donc légèrement plus importante (du simple au septuple) dans les capsules Nespresso® que dans les cafés consommés en ville, mais la teneur maximale est moindre avec un maximum détecté de 147 mg dans une capsule contre 322 mg en ville (38). Les volumes servis par les machines Nespresso® sont 25 mL pour un *ristretto*, 40 mL pour un *espresso* et 110 mL pour un *lungo* (39).

Café obtenu par percolation (avec un percolateur type *Bialetti*®) : les cafés obtenus par ce procédé ont une constitution entre celle du café filtre et celle de l'*espresso* car la vapeur d'eau passant à travers le café est sous moins haute pression que celle produite par une machine à *espresso*. Ces machines peuvent délivrer le volume de boisson souhaité. Un café obtenu par cette méthode contient en moyenne 83 mg de caféine pour 150 mL, avec des teneurs en caféine allant de 64 à 124 mg (40). Cependant, l'usage est plutôt de boire ce café dans des tasses d'*espresso*, avec des volumes de 40 à 50 ml, menant à une consommation effective de caféine inférieure à cette moyenne. De plus la durée d'usage du percolateur est laissée à la discrétion de l'utilisateur (contrairement aux machines à capsules automatisées) qui est généralement un particulier (contrairement aux *espresso* consommés en ville), ce qui peut induire une sous-estimation de la variabilité des teneurs de caféine.

Americano : c'est un *espresso* allongé avec de l'eau chaude. Les deux méthodes d'ajout, que ce soit ajouter de l'eau chaude à l'*espresso* (*original americano*) ou l'inverse, faire couler l'*espresso* dans de l'eau chaude (*long black*) donnent le même résultat en termes de constitution (41,42). Un *americano* peut être préparé avec une ou deux doses d'*espresso*, voire plus, influant directement sur la quantité de caféine contenue dans la boisson finale. La teneur moyenne de caféine d'un *americano* de 354 mL (12 fl oz) est de 154 mg (43).

Café filtre (ou drip coffee, souvent appelé brewed coffee) : contrairement à l'*espresso* où de l'eau passe sous haute pression (15 bars) à travers les grains de café, le café filtre utilise la lixiviation : l'eau traverse un filtre rempli de café moulu sans pression ajoutée et les gouttes tombant de l'autre côté forment le café filtre (44). Le café filtre a un volume plus important que l'*espresso* mais aussi une plus grande quantité de caféine, l'eau restant plus longtemps en contact avec les grains de café. Il ne s'agit pas d'un *espresso* dilué, contrairement à l'*americano* (44). Selon la NCA (*National Coffee Association*), une tasse de 8 oz (soit 148 ml) contient environ 95 mg de caféine, avec une des variations importantes allant de 17 à 165 mg par tasse (45).

Café instantané : on utilise généralement du *C. robusta*, moins cher que le *C. arabica*, pour préparer les sachets de café instantané. Au cours du processus de production de la poudre retrouvée dans les sachets de café instantané, les grains de café sont séchés par atomisation ou lyophilisation puis congelés. Un café instantané contient en moyenne 59 mg de caféine pour 150 ml, avec des teneurs allant de 40 à 108 mg (40,46,47).

Type de café	Volume (mL)	Teneur en caféine (mg)		Références
		Intervalle	Moyenne	
<i>Espresso en ville</i>	23-100 43*	51-322	140	Crozier et collègues, 2012 (35)
Café capsules <i>ristretto</i>	25*	19-147	51	Desbrow et collègues, 2018 (38) Nespresso® (39)
Café capsules <i>lungo</i>	110*	19-147	66	Desbrow et collègues, 2018 (38) Nespresso® (39)
<i>Americano</i> (2 <i>espressos</i>)	354	-	154	<i>Caffeine informer</i> (43)
Café par percolation	150	64-124	83	Burg, 1975
	150	-	74	Gilbert et collègues, 1976
	-	37-128	82	Stravric et collègues, 1988
Café instantané	150	40-108	59	Burg, 1975
	150	-	66	Gilbert et collègues, 1976
	150	-	66	US FDA, 1980
	-	21-117	71	Stravric et collègues, 1988
Café en grains décaféiné	150	2-5	3	Burg, 1975
	150	-	2	Gilbert et collègues, 1976
Café instantané décaféiné	150	2-8	3	Burg, 1975
	-	2-6	4	Stravric et collègues, 1988
Café filtre (<i>drip</i>)	150	-	112	Gilbert et collègues, 1976
	-	37-148	84	Stravric et collègues, 1988
	148*	17-165	95	NCA (2017) (45)
Cafés non décaféinés	150	29-176	-	Gilbert et collègues, 1976

* : moyenne des volumes pour le type de café

Tableau 4 : Volumes et teneurs en caféine obtenus par différentes manières de préparer le café selon plusieurs études, adapté de Barone et Roberts (46) avec des données supplémentaires provenant d'autres études et sites (35,38,39,43,45)

I.D.5. Quelle quantité de caféine dans une tasse de café ?

Il est nécessaire, pour traiter les études portant sur la consommation de boissons caféinées, de pouvoir associer à chaque boisson une teneur en caféine. Il est cependant difficile de donner une réponse avec un intervalle raisonnablement restreint au vu des différences de teneur en caféine observées entre des cafés préparés différemment. Un écart peut aussi exister entre deux sodas ou boissons énergisantes différentes, bien que moins important qu'entre différents cafés (48). Selon la FDA (*Food and Drug Administration*), une tasse de café correspond à 8 *fluid oz*, soit 237 mL de café, et contient 80 à 100 mg de caféine (49).

I.E. Apports en caféine

I.E.1. Boissons et aliments

La caféine est présente dans le café, mais aussi dans le thé, le chocolat, les arômes au café et de nombreux additifs, les boissons énergisantes, les sodas, les chewing-gums et certaines eaux minérales.

Les boissons énergisantes contiennent des quantités très variables de caféine, dans des volumes également très variables (de 50 ml pour certains *energy shots* à des canettes de 473 ml). Pour le même volume, les valeurs de caféine varient du simple au double (jusqu'à 150 mg pour 237 ml) entre les différentes marques (48).

Aux Etats-Unis, parmi les 10 marques de sodas les plus vendues, seulement 2 marques ne contiennent pas de caféine et représentent ensemble 7% de la consommation totale de sodas (50). Connaître la consommation de sodas permet donc une estimation imparfaite mais intéressante de la consommation de caféine.

Source	Portion	Caféine (mg)
Café		
- Instantané	237 mL (8 oz)	76 – 106
- <i>Americano</i>	237 mL	135
- <i>Espresso</i>	43 mL	140
- Filtre	237 mL	118 – 179
Thé		
- Vert	237 mL	28 (11,2 – 47,8)
- Noir	237 mL	47 (14 – 61)
- Instantané	237 mL	15
Soda		
- Coca light®	355 mL	46
- Mountain dew®	355 mL	55
Boissons énergisantes		
- Red bull®	237 mL	77
- Reign®	237 mL	150
Chocolat		
- Noir	28 g	24
- Au lait	28 g	6
Guarana	Variable : une graine de guarana contient 4 fois plus de caféine qu'une graine de café.	

Tableau 5 : Principales sources de caféine dans l'alimentation et leurs apports en caféine (36,48,51–54)

I.E.2. Théine ou caféine

Les termes de « caféine » et de « théine » sont employés pour désigner la même molécule selon qu'elle se trouve dans du café ou dans du thé (55). La différence des effets attribués au thé ou au café est en réalité due aux autres composants retrouvés dans une boisson et non dans l'autre, comme la L-théanine du thé qui a des propriétés relaxantes (56).

I.E.3. Répartition des apports en caféine

On peut voir dans la **Figure 7** que le café est la principale source de caféine dès l'âge de 20 ans. La part de caféine provenant de la consommation de café augmente avec l'âge (53,57,58). En 2012, une étude a mesuré la consommation de caféine de 2655 enfants et 4801 adultes. Toutes catégories d'âge confondues, elle classe le café comme première source de caféine avec 64% des apports, le thé en second avec 18% des apports et les sodas en troisième avec 15% des apports. Les 3% restants regroupent les apports des boissons énergisantes, du lait au chocolat, de la nourriture et des autres boissons (57).

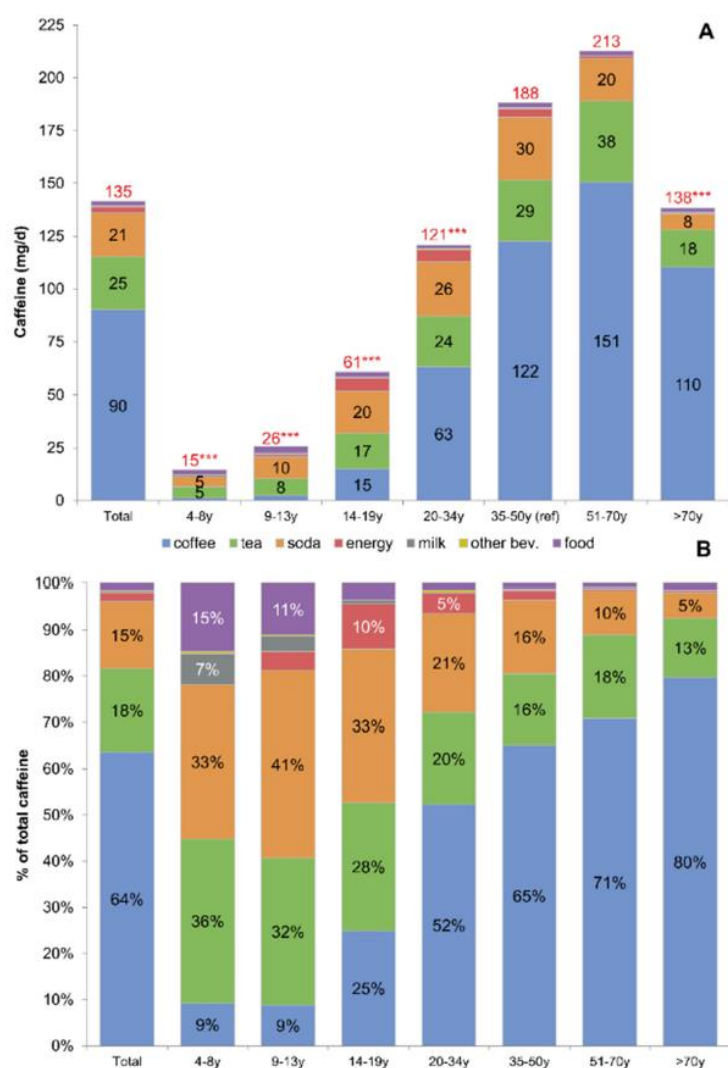


Figure 7 : Répartition des sources de caféine par groupes d'âges, donnée en absolue (A) et en proportion (B) (57)

Avant 20 ans le classement est différent : le café représente une part bien plus faible des apports (9% avant 14 ans). Les sodas apportent un tiers de la caféine consommée chez les moins de 20 ans et la part des boissons énergisantes atteint son maximum de 10% des apports totaux chez les 14-19 ans. La part de la nourriture dans les apports est globalement décroissante avec l'âge, et est à son maximum entre 4 et 8 ans avec 15% des apports (57).

I.E.4. Recommandations de consommation

Pour respecter les recommandations de l'administration américaine de ne pas dépasser les 400 mg de caféine par jour, un consommateur peut boire 4 à 5 cafés par jour (49). Les recommandations pour les femmes enceintes de l'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) sont de ne pas dépasser 200 mg de caféine par jour (59), soit 2 cafés par jour maximum selon les valeurs de la FDA. *Health Canada*, l'agence de santé canadienne, donne une fourchette plus large : 76 à 106 mg de caféine pour 237 ml de café instantané et 118 à 179 mg pour le même volume de café filtre. L'administration canadienne place la même recommandation d'apport maximal journalier à 400 mg pour les adultes, et recommande un maximum de 300 mg de caféine par jour pour les femmes prévoyant une grossesse ou qui sont enceintes, ou encore allaitantes. La recommandation pour les enfants et adolescents de moins de 18 ans est de 2,5 mg/kg de poids corporel (51). Ainsi pour ne pas dépasser 300 mg de caféine, il faudrait consommer au maximum deux cafés instantanés ou un café filtre par jour. Un adolescent de 55 kg devrait boire moins de 137,5 mg de caféine par jour soit moins d'un café filtre, et devrait se restreindre à un café instantané par jour.

I.E.5. Spécialités pharmaceutiques

La caféine est aussi présente dans plusieurs spécialités pharmaceutiques, dans des quantités toujours indiquées dans la composition de la spécialité. Par exemple l'Ipraféine® contient 100 mg de caféine par comprimé ce qui représente 300 mg de caféine par jour à la posologie maximale (60). De même pour la Prontalgine® qui contient 50 mg de caféine par comprimé, soit 300 mg par jour à la posologie maximale (60). La caféine est incluse dans des spécialités antalgiques dans le but d'augmenter l'atténuation de la douleur. En effet, l'ajout d'une dose de caféine équivalente à une tasse de café (ici 50 à 100 mg) à la prise d'antalgique crée une réduction plus importante de la douleur, augmentant de 5 à 10% le nombre de personnes ayant une bonne diminution de la douleur (61). Elle est particulièrement utilisée

comme adjuvant dans le traitement des migraines (62). La caféine présente de plus un bon profil de tolérance, sans effets indésirables graves lorsque la limite journalière n'est pas dépassée (61). Les effets indésirables les plus fréquents sont la nervosité, les nausées et les douleurs ou inconforts abdominaux (63). Plusieurs des spécialités contenant de la caféine ne sont pas listées et sont disponibles en médicaments conseils comme l'Ipraféine® (ibuprofène + caféine) ou le Claradol caféine® (paracétamol + caféine). Il est important de s'enquérir de la consommation de caféine, toutes sources confondues, chez les patients prenant des spécialités contenant de la caféine. Chez une personne consommant 3 *expressos* par jour et y ajoutant un traitement apportant 300 mg de caféine chaque jour, la recommandation de 400 mg par jour de caféine sera sans doute dépassée sans modification de la consommation de café.

I.E.6. Consommation totale et risque de surconsommation

La consommation de caféine atteint son maximum de 213 mg/jour en moyenne chez les 51-70 ans, avec plus de 70% de la caféine venant de la consommation de café. Cette consommation est en deçà de la recommandation de moins de 400 mg par jour pour un adulte sans facteurs de risque donnée par la FDA et *Health Canada* (51,57). La surconsommation de caféine est cependant considérée comme un risque chez la population jeune, entre 12 et 19 ans (53). L'agence de santé canadienne recommande 2,5 mg de caféine par jour par kg de poids corporel (49). 10 à 25% des Américains âgés de 12 à 19 ans auraient des apports supérieurs à ces recommandations (53).

Le risque de surconsommation de caféine pour un adulte consommant jusqu'à 3 boissons caféinées par jour est donc faible si on prend en compte la valeur recommandée maximale de 400 mg par jour. Si la consommation de café est limitée et que la personne consomme des boissons à plus faible teneur en caféine comme le thé ou des sodas qui dépassent rarement les 50 mg par tasse ou verre, le risque de surconsommation se réduit encore. En revanche, les écarts importants entre les teneurs moyennes et maximales observés dans les catégories de boissons caféinées rendent le risque de surconsommation réel pour les personnes chez qui des apports plus faibles sont recommandés. Le risque de surconsommation est augmenté par la consommation de sources « cachées » de caféine (boissons autres que le thé et le café, certains aliments, poudres et arômes...). Ainsi, un adolescent de 50 kg devrait se limiter à 125 mg de caféine par jour, seuil qui peut être dépassé en buvant une seule tasse de café particulièrement riche en caféine ou une canette de boisson énergisante très concentrée.

I.F. Principaux composants chimiques du café

I.F.1. Composés phénoliques

Le café est une des principales sources de phénols dans l'alimentation occidentale. Les principaux types de composés phénoliques retrouvés dans le café sont les acides chlorogéniques, qui peuvent représenter jusqu'à 12% du poids des grains verts secs (64).

I.F.1.a. Acide chlorogénique

L'acide chlorogénique est un acide phénolique ayant un effet antioxydant (notamment via un métabolite, l'acide caféique) (65) et hépatoprotecteur (66,67). Son potentiel effet hypoglycémiant (68,69) est contesté (70). Il est présent en forte concentration dans le café et exerce une influence sur son goût. Sa concentration varie selon l'espèce, le degré de maturation, le climat et l'origine du café. Quatorze dérivés de l'acide chlorogénique différents ont été détectés dans les graines fertiles de *C. canephora* et *C. arabica*. Les acides caféoylquiniques (3-, 4- et 5-ACQ), acides dicaféylquiniques (3,4-diACQ, 3,5-diACQ et 4,5-diACQ) et acides férulylquiniques (3-, 4- et 5-AFQ) représentent 83% des dérivés de l'acides chlorogénique retrouvés dans les graines fertiles (10).

Pendant le processus de torréfaction, une partie des acides chlorogéniques est isomérisée, une partie transformée en quinolactones et une partie est hydrolysée ou réduite selon le processus de torréfaction et de préparation de la boisson (10). La dégradation des dérivés de l'acide chlorogénique s'accompagne d'une augmentation de la teneur en acides caféiques et quiniques. Ces composants exercent une influence sur le goût de la boisson finale. Les concentrations très variables obtenues selon le type de torréfaction résultent en une grande variété de goûts possibles en partant de la même espèce de café. Une torréfaction trop intensive modifiera les teneurs en acides chlorogéniques et leurs métabolites au point de rendre le goût du café désagréable (64).

Le café est un des principaux contributeurs en acides chlorogéniques : les consommateurs de café auraient des apports entre 0,5 et 1 g par jour alors que ceux qui n'en consomment pas auraient des apports inférieurs à 100 mg par jour (64).

Type de café	Acides caféoylquiniques (ACQ)	Acides férulylquiniques (AFQ)	Acides dicaféylquiniques (diACQ)	Acide chlorogénique et dérivés totaux
Café vert	3,26 – 7,66	0,19 – 1,43	0,45 – 2,31	4,10 – 11,30
Café torréfié	0,38 – 3,23	0,06 – 0,34	0,03 – 0,24	0,47 – 2,66
Café décaféiné	5,19 – 6,14	0,32 – 0,45	0,61 – 0,77	6,13 – 7,47
Café instantané	0,63 – 5,28	0,06 – 1,16	0,03 - ,053	0,72 – 6,97
Café instantané décaféiné	3,33 – 4,73	0,60 – 0,84	0,17 – 0,28	4,10 – 5,85

Tableau 6 : Composés phénoliques contenus dans différents types de cafés, en g/100g de matière sèche, adapté de Rostagno et collègues (64)

Le **Tableau 6** montre les teneurs en acide chlorogénique et dérivés totaux de cafés traités de différentes manières. Le café instantané contient plus d'acide chlorogénique et dérivés (en particulier d'acide caféoylquinique) que le café torréfié.

1.F.1.b. Autres polyphénols

Le café contient aussi des isoflavones, lignanes, tannins et anthocyanes. Certains de ces isoflavones (daidzéine, génistéine et formononétine) et lignanes (sécoisolaricirésinol, matairesinol, pinorésinol ou laricirésinol) sont des phytoœstrogènes.

I.F.2. Autres méthylxanthines

En plus de la caféine, deux autres alcaloïdes appartenant à la famille des méthylxanthines peuvent être retrouvés dans le café, à des concentrations bien plus faibles que la caféine : la théobromine et la théophylline.

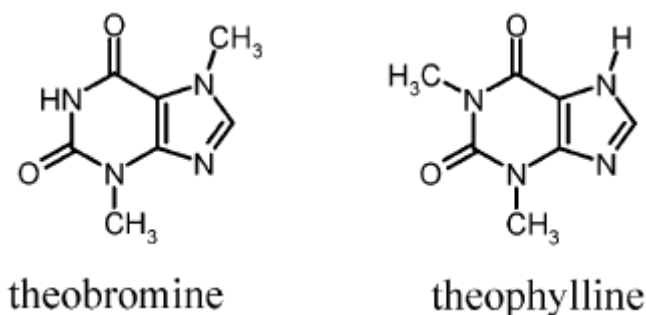


Figure 8 : Structures chimiques de la théobromine et de la théophylline (10)

Tout comme la caféine, la théophylline et la théobromine sont des substances pouvant augmenter les performances des sportifs (71). La caféine est sur la liste de surveillance de l'AMA (Agence mondiale antidopage) (72) et la théophylline a été listée comme substance dopante par le passé (en 1991 par le gouvernement flamand) (71).

La théobromine a un effet vasodilatateur, bronchodilatateur et diurétique (73,74). Son effet bronchodilatateur en fait un sujet de recherche dans le traitement de l'asthme (73). L'augmentation du diamètre des voies respiratoires a un effet antitussif, ce qui rend la molécule également intéressante dans le cadre du traitement de la toux (74–76). La molécule serait de plus bien tolérée à des doses de 500 mg, deux fois par jour (74) ou de 1 g en prise unique (75). La théophylline possède également des propriétés vasodilatatrices, bronchodilatatrices et diurétiques (77). Elle est utilisée dans la prise en charge de l'asthme (78) et est potentiellement intéressante en tant qu'antitussif (76). La théophylline est un principe actif à marge thérapeutique étroite actuellement incluse dans deux spécialités de liste II commercialisées en France : le Dilatrane® et le Tedralan®, toutes deux indiquées dans le traitement de l'asthme et des bronchopneumopathies chroniques obstructives (77). La théobromine n'est pas actuellement commercialisée en France sous forme de médicament (79).

I.F.3. Trigonelline et acide nicotinique

La trigonelline est une pyridine dérivée de l'acide nicotinique (une des deux formes de la vitamine B3, l'autre étant le nicotinamide) par méthylation de son azote. La trigonelline est dégradée pendant la torréfaction en plus de 20 composants volatiles responsables du goût de la boisson. Ces composants volatils sont des marqueurs permettant de déterminer le processus de torréfaction utilisé. La concentration en trigonelline et en acide nicotinique varie grandement selon l'espèce, la variété, l'origine du café et la méthode de torréfaction utilisée (10). L'un des composants en lequel la trigonelline est dégradée est la N-méthylpyridine qui est responsable de l'activation d'enzymes de détoxification de xénobiotiques, stimule les mécanismes de défense cellulaires et agirait comme un œstrogène (10,80). La trigonelline et la N-méthylpyridine ont un impact sur la couleur et l'odeur du café (10).

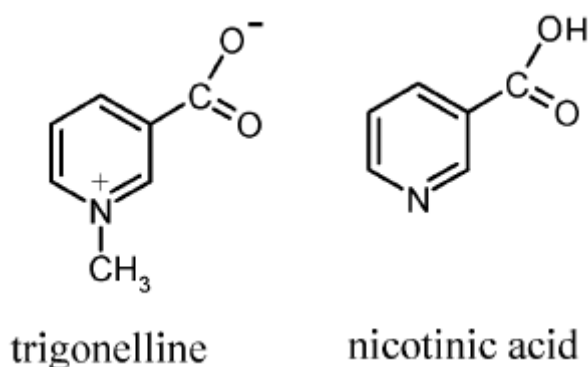


Figure 9 : Structures chimiques de la trigonelline et de l'acide nicotinique (10)

La trigonelline possède des propriétés hypoglycémiantes, hypolipémiantes et neuroprotectrices. Celles-ci justifient des études sur son intérêt potentiel dans la prise en charge du diabète et des pathologies du système nerveux central (81). Chez des animaux diabétiques :

- à des doses de 50 mg/kg, elle diminue significativement le glucose sanguin, le cholestérol total et les triglycérides (82) ;
- à des doses de 40 mg/kg, elle normalise certains paramètres modifiés chez les rats diabétiques. Les lipides sanguins, le poids du corps, la vitesse de conduction nerveuse et la nociception ont alors chez les rats diabétiques les mêmes valeurs que chez des rats non diabétiques (83).

I.F.4. Diterpènes

Le cafestol et le kahweol sont deux diterpènes uniquement retrouvés dans les grains de café et dans la boisson qui en est tirée (10). Le cafestol est retrouvé dans *C. arabica* et *C. canephora*. Le kahweol est présent en grande quantité dans le *C. arabica* mais seulement à l'état de traces dans *C. canephora*. Un troisième diterpène, le 16-O-méthylcafestol (un dérivé du cafestol), n'est présent que dans le *C. canephora* (84). Le cafestol et le kahweol augmentent le cholestérol sérique et total ainsi que les triglycérides (85,86), ce qui peut prédisposer à des pathologies cardiaques et hépatiques (85). Les teneurs en cafestol et kahweol sont significativement plus importantes dans l'*espresso* et les cafés turques ou obtenus via *French press* que dans les cafés instantanés et filtres. La température et la durée de la torréfaction influent sur leurs concentrations, cafestol et kahweol étant dégradés en déhydrocafestol et déhydrokahweol après 8 minutes de torréfaction (10,87).

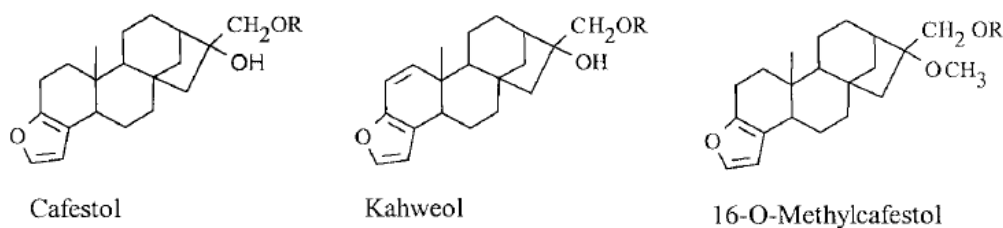


Figure 10 : Structures chimiques du cafestol, du kahweol et du 16-O-methylcafestol

I.F.5. Acides carboxyliques à chaîne courte

Les acides carboxyliques à chaîne courte sont responsables de l'acidité du café. Dans les graines fertiles, on retrouve surtout de l'acide citrique à 1,5% et de l'acide malique à 0,4%. Pendant la torréfaction, leurs concentrations diminuent et celles des acides formique, acétique, glycolique et lactique augmentent (10).

I.F.6. Ions inorganiques

Le phosphate est l'ion inorganique le plus présent dans le café et sa concentration est très peu affectée par la torréfaction (10).

II. Mémoire

II.A. Effets de la caféine sur la diminution non pathologique des capacités mémorielles

La caféine est le stimulant le plus utilisé par l'Homme (2) et le psychostimulant le mieux connu (88). La littérature s'accorde généralement sur un effet bénéfique de la caféine et par extension du café sur les fonctions cognitives (89), hypothèse principalement soutenue par l'activité de la caféine en tant qu'antagoniste des récepteurs A_{2A} de l'adénosine (90) et par sa protection contre la neurotoxicité induite par le peptide β -amyloïde (91).

II.A.1. Effet sur la diminution induite par le moment de la journée

Selon l'âge, les performances aux tests cognitifs varient de manières différentes à différents moments de la journée (92,93). Ryan et collègues ont mis en évidence en 2002 (92) que les adultes de plus de 65 ans ont de meilleurs résultats aux tests de mémoire le matin (8h00) que l'après-midi (16h00). Les participants étaient des consommateurs habituels de café séparés en deux groupes : ceux buvant du décaféiné et ceux buvant une tasse de café contenant 220 à 270 mg de caféine (soit une dose élevée pour une seule tasse). Cette différence de performances selon le moment de la journée peut être compensée par la consommation de caféine. En effet, la consommation de 220 à 270 mg de caféine 30 minutes avant l'épreuve de mémoire a permis de compenser la diminution de performances cognitives dans les tests utilisés : mémoire à court terme, à long terme et reconnaissance d'objets (92). Cette différence de performances en l'absence de caféine pourrait être due à une difficulté à isoler les éléments importants des distractions rendant plus difficile la mémorisation des premiers. Cette hypothèse est soutenue par l'augmentation des faux-positifs lors des tests de reconnaissance en l'absence de caféine. Il est aussi possible que la baisse de performance au moment non optimal de la journée soit due à un niveau d'éveil diminué, qui pourrait également augmenter la difficulté à mémoriser les éléments importants. La caféine augmentant l'état d'éveil des consommateurs, elle normaliserait les performances cognitives en compensant cet éveil diminué. Cet effet de la caféine soutient le fait que les différences de performances au cours de la journée sont dues à une modification du degré d'éveil, du moins chez les adultes de plus de 65 ans. La consommation de caféine serait donc un moyen facile d'accès de compenser le déclin des capacités mémorielles au cours de la journée chez la population âgée, efficace à des doses

habituellement consommées et sans effets secondaires chez les consommateurs coutumiers sans problèmes de santé (92).

En 2016 Sherman et collègues ont étudié l'impact de la consommation de caféine sur les performances des jeunes adultes lors des examens académiques du matin et de l'après-midi (93). Ils ont sélectionné parmi des étudiants de 18 à 21 ans d'une université américaine ceux ayant une consommation habituelle de caféine, et exclu les 10% d'étudiants s'estimant plus performants le matin. Les étudiants participèrent à des tests de mémoire évaluant la mémoire explicite (rappel délibéré d'informations) et implicite (rappel non intentionnel ou inconscient d'informations) le matin et l'après-midi. Il a été établi par d'autres études que la mémoire explicite est diminuée le matin par rapport à l'après-midi chez les jeunes adultes mais que la mémoire implicite y est plus performante (94,95).

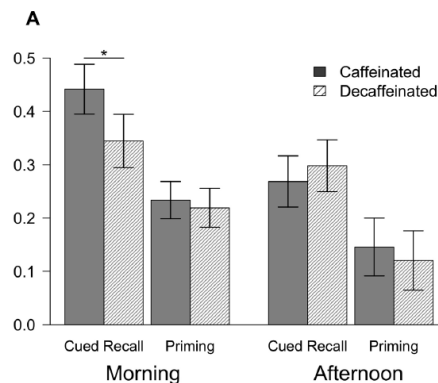


Figure 11 : Performances aux tests de mémoire le matin et l'après-midi selon la consommation ou non de caféine. La mémoire est évaluée comme le pourcentage de mots étudiés dont les étudiants se sont souvenus. « *Cued recall* » correspond à l'évaluation de la mémoire explicite et « *Priming* » à celle de la mémoire implicite (93).

Le groupe ayant consommé du café (180 mg de caféine) a obtenu des résultats significativement supérieurs au test de mémoire explicite du matin (entre 6h30 et 7h30) que le groupe ayant bu du café décaféiné lors du test de mémoire 30 minutes après la consommation de la boisson (**Figure 11**). Les résultats au test de mémoire implicite ont cependant été similaires entre les deux groupes. Plus de participants ont déclaré ressentir un effet positif de la caféine dans le groupe ayant consommé du café que dans le groupe ayant consommé du café décaféiné. Cela peut mener à suspecter un effet lié à la perception d'efficacité chez le groupe buvant du café. Cependant aucune différence de résultats n'a été observée parmi les participants buvant du café décaféiné, ce qui invalide cette hypothèse (93). Lors des tests de l'après-midi,

la caféine n'a pas affecté les performances dans les deux tests de mémoire effectués. Ici aussi la perception d'efficacité de la caféine n'a pas modifié les performances lors des tests.

La caféine améliore donc uniquement les performances de mémoire explicite, et ce seulement lors des tests effectués le matin. La caféine n'a pas d'effet sur la mémoire implicite, et les tests évaluant celle-ci donnent de meilleurs résultats le matin que l'après-midi, qu'il y ait ou non consommation de caféine (93).

L'absence de baisse de performance au niveau de la mémoire explicite entre le matin et l'après-midi semble aller à l'encontre d'un effet compensatoire de la caféine face à une baisse de performance. Le matin est associé à un état général de sous-performance chez les jeunes, avec une baisse des résultats aux tests de mémoire implicite, du rythme cardiaque, de la température corporelle, de la sensation d'éveil, de l'attention et de la capacité d'apprentissage (93). L'absence d'effet de la caféine l'après-midi sur la mémoire explicite pourrait être due à un état d'éveil plus important à ce moment de la journée. La caféine serait moins efficace sur un organisme déjà dans les conditions idéales de performance cognitive, mais aurait un effet bénéfique quand l'organisme n'est pas encore dans les bonnes conditions. La caféine pourrait aussi exercer son effet bénéfique sur les performances en réduisant la fatigue et en augmentant l'éveil des participants qui en ont le plus besoin : ceux réalisant les tests le matin.

Enfin, la sélectivité de l'effet de la caféine sur la mémoire explicite mais pas sur la mémoire implicite est en accord avec d'autres recherches suggérant que la caféine aurait un effet sur la mémoire liée à l'activité de l'hippocampe, qui est le siège de la mémoire explicite, de par la forte concentration de récepteurs de l'adénosine qui s'y trouve (93), la caféine étant un antagoniste de ces récepteurs. Les performances de mémoire implicite sont plus élevées lors du moment non optimal de la journée, ce qui est soutenu par les résultats de la présente étude (93) mais aussi par d'autres travaux (94–96).

La caféine consommée à des doses usuelles et sûres de 180 à 270 mg, pour un adulte sans facteurs de risque, permet donc de compenser la perte de capacité mémorielle qui se produit à un moment sous-optimal de la journée (92,93). Ce moment varie selon les personnes, le facteur principal semblant être l'âge, menant la majorité des jeunes adultes (de 18 à 21 ans dans l'étude de Sherman et collègues) à sous-performer le matin (93) alors que les adultes plus âgés (plus de 65 ans dans l'étude de Ryan et collègues) sous-performent l'après-midi (92).

II.A.2. Effet sur la diminution induite par le vieillissement

Chez les rongeurs, l'augmentation des performances cognitives par la caféine a été observée par plusieurs études (97–100). Dans leur étude de 2008, Costa et collègues ont observé que la consommation de caféine chez des souris adultes à partir de 6 mois diminue leur perte de mémoire à court terme observée à 18 mois (les souris sont alors considérées comme âgées) (100). Le test utilisé pour évaluer la mémoire des souris a été le test de reconnaissance d'objet. Les souris consommant de la caféine l'ont reçue par mélange à leur eau à une concentration de 1 mg/mL pendant 12 mois, de leur 6^{ème} à leur 18^{ème} mois de vie. Cette concentration de caféine dans l'eau correspond à 5 mg de caféine par jour pour une souris, ce qui équivaut à 10 tasses de café par jour pour un humain (consommation dépassant probablement les 400 mg de caféine recommandés). Les souris âgées ont passé plus de temps à observer un objet familier que les souris plus jeunes, mettant en évidence une diminution de leur capacité à le reconnaître. Les souris âgées ayant consommé de la caféine ont passé significativement moins de temps à observer l'objet connu que celles n'en ayant pas consommé. De plus, le temps d'observation des souris âgées ayant consommé de la caféine est similaire à celui des souris adultes, comme montré dans la **Figure 12**. La caféine à haute dose compense donc la perte de mémoire induite par le vieillissement telle qu'elle est mesurée dans cet exercice (100).

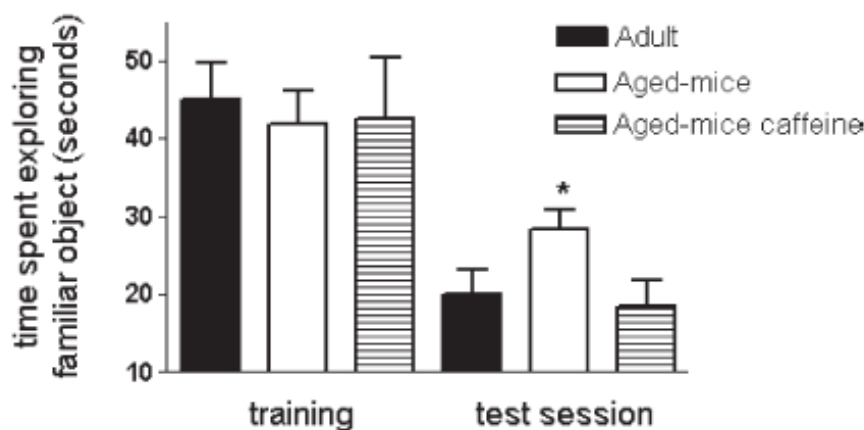


Figure 12 : Temps passé à explorer un objet familier durant la session d'entraînement et celle de test effectuée 90 minutes plus tard pour les souris adultes (6 mois) et les souris âgées (18 mois). Les souris adultes ont reçu de la caféine et les souris âgées n'en ont pas reçue (100).

Certaines études n'ont observé une amélioration des performances cognitives que chez la population âgée (101) et pas ou plus faible chez la population jeune (89). C'est le cas de Araújo et collègues qui ont étudié en 2015 l'impact sur la mémoire de la caféine chez un groupe âgé de 35 à 64 ans et chez un autre âgé de 65 à 74 ans (101). Chez les 35-64 ans, la consommation chronique de café n'a été associée à aucune augmentation des performances aux tests cognitifs utilisés qui évaluaient la mémoire verbale, la mémoire à long terme et les fonctions exécutives (attention, concentration, vitesse psychomotrice). Chez les 65-74 ans, la consommation de 2 à 3 tasses de café par jour a été associée à une augmentation significative des résultats lors des tests de mémoire par rapport à ceux ne consommant pas de café, menant à une augmentation de 3 à 4 % du nombre de mots dont les participants se sont souvenus. La consommation de plus de 3 tasses de café par jour n'a pas conduit à une augmentation significative des performances par rapport à ceux consommant 2 à 3 tasses de café par jour, l'augmentation maximale semblant être obtenue avec 2 à 3 tasses de café par jour. L'étude émet deux hypothèses pour expliquer l'augmentation des performances induite par la consommation de café : la consommation chronique de caféine diminue le risque de diabète (102), maladie associée à un plus grande risque de démence vasculaire affectant les capacités mémorielles (103), et pourrait donc augmenter les résultats des consommateurs de caféine en les protégeant contre cette cause de diminution des capacités mémorielles. La caféine pourrait aussi avoir un effet protecteur via son effet antioxydant (101). En effet, les neurones sont particulièrement vulnérables à l'oxydation causée par les radicaux libres, et le café pourrait avoir un effet protecteur contre cette oxydation (101). Le risque de diabète augmentant avec l'âge et les dommages causés par l'oxydation s'accumulant aussi vraisemblablement avec le vieillissement, on peut émettre l'hypothèse que l'absence d'augmentation des performances chez la population jeune est due à une exposition encore trop faible à ces deux causes de diminution des performances cognitives.

En 1993, une étude par Martin J. Jarvis portant sur 7414 adultes britanniques a évalué les performances lors de tests de temps de réaction et de mémoire verbale selon la consommation de café et de thé (89). L'étude a observé une amélioration significative des performances lors de ces tests chez les consommateurs de ces boissons. Cette amélioration augmente avec l'âge des consommateurs. Le fait que cette amélioration des performances soit plus forte chez les personnes âgées, qui ont consommé la substance pendant plus longtemps que les plus jeunes, permet d'exclure une accoutumance à l'amélioration des performances induite par la caféine contenue dans les 2 boissons. Comme on peut le voir dans la **Figure 13**,

l'amélioration des performances est plus importante chez les consommateurs de café que de thé pour un même nombre de boissons consommées, ce qui est en accord avec la teneur en caféine des deux boissons. Contrairement à la consommation de café, celle de thé n'a pas augmenté significativement les performances lors des tests (89).

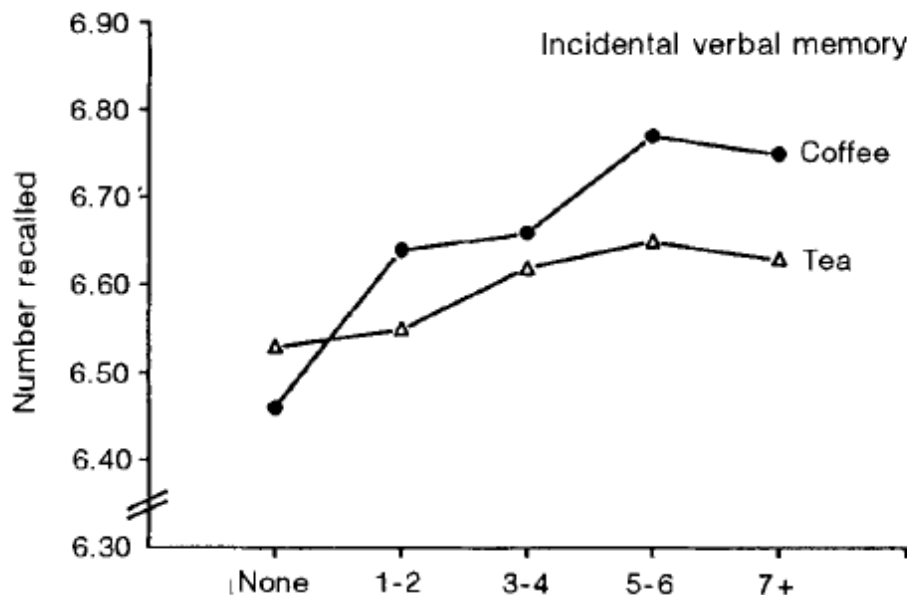


Figure 13 : Moyenne du nombre de mots mémorisés par les participants selon la quantité de tasses de café ou de thé consommée habituellement en une journée (89)

L'étude émet deux hypothèses pour expliquer la différence des effets de la caféine sur l'amélioration des performances entre la population jeune et la population âgée. Tout d'abord, la consommation de caféine dans la population jeune pourrait être sous-estimée du fait que l'étude ne mesure que la consommation de café et de thé ; or les jeunes sont les plus forts consommateurs de sodas, qui peuvent contenir de la caféine. Une autre hypothèse est que la caféine augmentant le niveau d'éveil des consommateurs, son effet serait plus fort chez les personnes âgées qui ont un niveau d'éveil plus faible que les jeunes ; la caféine permettrait donc de compenser cette limitation et donnerait ainsi un effet plus fort chez la population dont les performances pâtissent d'un manque d'éveil (89).

La caféine a donc un effet positif sur les performances cognitives, dont la mémoire. Cet effet est particulièrement notable chez les individus âgés (89,101), bien que des effets bénéfiques chez les plus jeunes aient été observés (2,89). Cette différence d'effet pourrait être due notamment à l'effet protecteur de la caféine contre des facteurs diminuant les capacités

cognitives et dont les risques ou dommages s'accroissent avec le vieillissement, comme le diabète (103) ou les dommages causés par l'oxydation (101). Elle pourrait également être due à une sensibilité plus importante de la population âgée à l'effet de la caféine sur le niveau d'éveil (89).

Bien qu'elle ne s'intéresse pas au vieillissement, notons également cette étude réalisée par Ajjimaporn et collègues en 2022 (2) qui a étudié l'effet de la consommation de caféine sur les performances d'étudiants américains (19-25 ans). La dose de caféine était faible avec 50 mg. L'étude a mesuré les performances à une épreuve de mémoire de travail et observé une amélioration significative des résultats obtenus en consommant la caféine. L'étude a aussi observé une diminution des ondes cérébrales alpha mesurées par électroencéphalogramme 30 minutes après la consommation de caféine (2). Cette diminution des ondes cérébrales alpha pourrait être due à l'effet vasoconstricteur de la caféine aboutissant à une hypoperfusion cérébrale (104,105). La diminution des ondes cérébrales alpha a été associée à un effet positif sur les performances cognitives : leur diminution baisse également leur inhibition de l'excitabilité neuronale (106). Une diminution des ondes alpha a aussi été observée lors de l'augmentation de la charge de travail mémorielle (107). Une quantité de caféine consommée par la plupart des buveurs de café (50 mg) pourrait donc améliorer les capacités mémorielles dès 30 minutes après sa consommation (2).

Les participants à cette étude étaient plus jeunes que ceux sélectionnés par l'étude d'Araújo et collègues (101), qui avait conclu à une absence d'effet de la caféine chez les « jeunes ». Il est donc possible que la caféine ait un effet positif sur la mémoire des jeunes, même si l'effet peut être moins fort que chez les plus âgés.

II.A.3. Effet sur la diminution induite par l'alcool

En 2008, Spinetta et collègues ont étudié l'influence de la caféine sur l'amnésie rétrograde causée par l'alcool chez des rats. Dans leur expérience, N1 correspond à un environnement sur lequel les rats sont entraînés lors de 3 séances sur la même journée, et N2 un environnement totalement nouveau auquel les rats sont exposés le lendemain de l'entraînement (108).

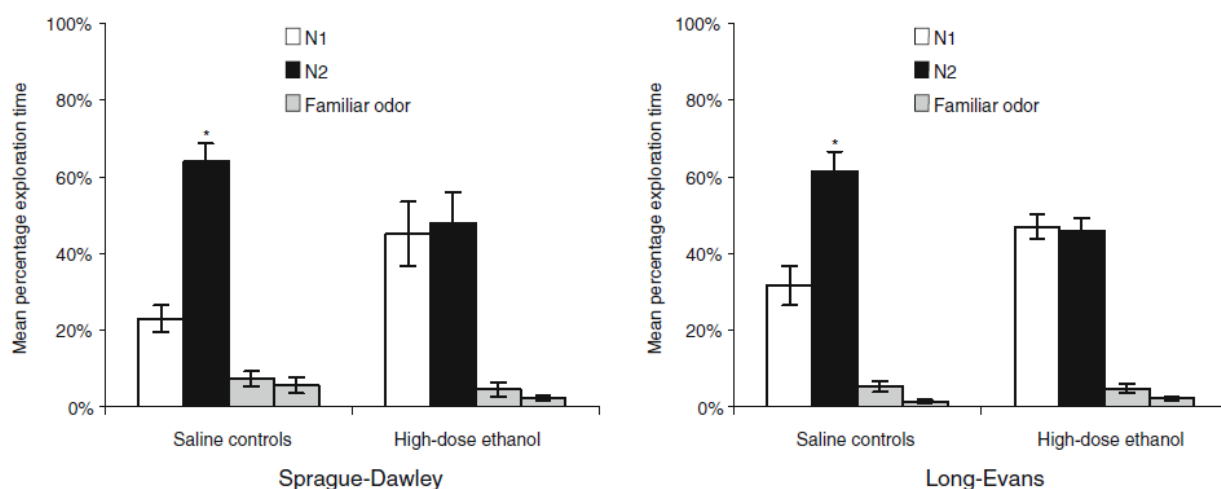


Figure 14 : Temps d'exploration de rats Sprague-Dawley et Long-Evans contrôles (sans consommation d'alcool) et ayant reçu une dose d'alcool de 3 g/kg après l'entraînement sur N1 (108)

On peut voir sur la **Figure 14** que l'administration de 3 g/kg d'alcool par injection intrapéritonéale immédiatement après 3 séances d'entraînement à l'exploration de N1 rend l'exploration de cet habitat aussi longue que celle de N2 le lendemain de l'entraînement lors d'une 4^{ème} exposition à N1 (et de la première exposition à N2). Les rats ayant reçu de l'eau salée (rats contrôles) ou une dose d'alcool de 1 g/kg par la même voie ont conservé une mémoire de leur entraînement sur N1, manifestée par une exploration plus longue de N2 que de N1. L'administration de 25 mg/kg de pentylènetétrazole (causant des convulsions et une amnésie rétrograde), également par voie intrapéritonéale, a eu un effet similaire à 3 mg/kg d'alcool chez les rats (108).

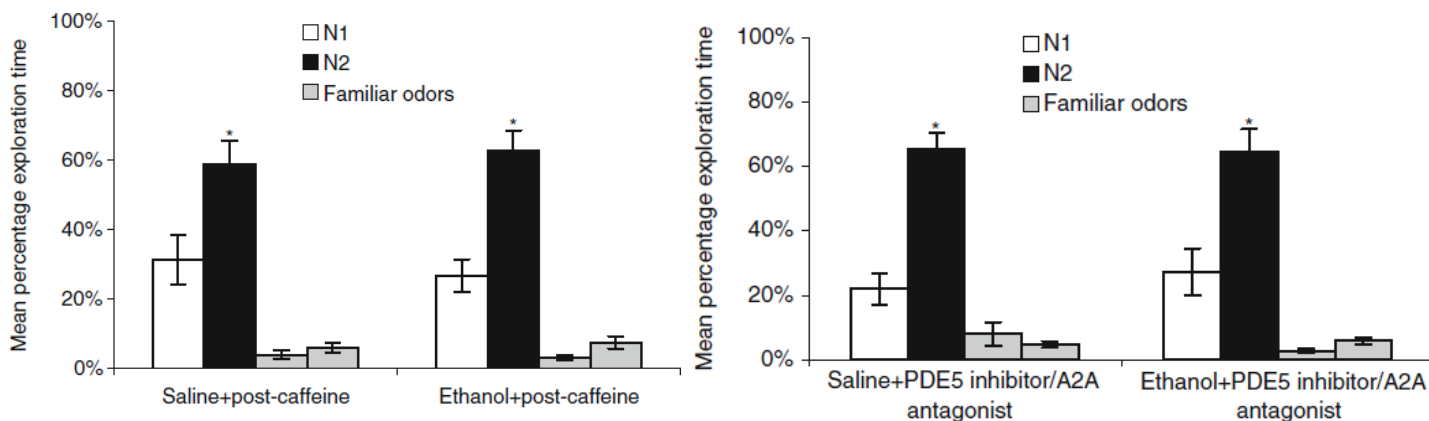


Figure 15 : Temps d’exploration dans différents environnements de rats recevant de l’éthanol ou non après leur entraînement, puis de la caféine ou un mélange inhibiteur PDE5/antagoniste RcA_{2A} (récepteurs A_{2A} de l’adénosine) (108)

La **Figure 15** montre que le temps d’exploration de N2 est supérieur à celui consacré à N1 chez les rats ayant consommé ou non de l’alcool. Le temps d’examen réduit de N1 signifie que les rats se souviennent de l’environnement, contrairement à ceux ayant reçu de l’alcool seul (**Figure 14**). Que les rats aient reçu de la caféine ou le mélange d’inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE5) et d’antagonistes des récepteurs A_{2A} de l’adénosine (RcA_{2A}), le temps d’exploration de N2 est supérieur à celui de N1. La caféine et le mélange ont donc permis de prévenir la perte de mémoire rétrograde induite par l’alcool, lors d’une administration une heure après l’alcool ou 20 minutes avant l’apprentissage de N1(108).

La consommation importante d’alcool après un évènement est ainsi la cause d’une amnésie rétrograde le lendemain en rapport avec cet évènement. Cette amnésie le lendemain est prévenue par la consommation de caféine 20 minutes avant l’évènement ou 1 heure après la consommation d’alcool. L’effet protecteur de la caféine est aussi obtenu par un mélange d’inhibiteurs de la PDE5 et d’antagonistes des RcA_{2A} . La caféine est un inhibiteur de la PDE-5 et un antagoniste des récepteurs de l’adénosine (109), or ni l’inhibiteur PDE-5 ni l’antagoniste des RcA_{2A} seuls n’ont eu d’effet protecteur contre la perte de mémoire (108). Ces observations donnent une indication quant au mécanisme d’action permettant l’effet protecteur de la caféine (108).

En 2016, Benson et collègues (110) ont étudié l'influence de la consommation d'alcool (0,6 g/kg) seul, de boissons énergisantes (contenant 80 mg de caféine) et de BEMAs (boissons énergisantes mélangées à l'alcool, ici mélangeant 0,6 mg/kg d'alcool et 80 mg de caféine) sur les performances lors de plusieurs tests évaluant l'attention, la vitesse de réaction et la mémoire chez l'Homme. On peut noter que la dose de caféine utilisée est faible et correspond à la consommation d'un seul café, bien en deçà de la recommandation maximale de 400 mg par jour pour un adulte sans facteurs de risque (49). Les résultats lors de la consommation de BEMAs et d'alcool seul ont été semblables sauf pour trois tests (110). Les consommateurs de BEMAs ont eu de moins bons résultats qu'avec de l'alcool seul sur un test d'attention (recherche visuelle d'erreurs) à 45 minutes. Ils ont cependant eu de meilleurs résultats au test *serial sevens* (destiné à évaluer la mémoire de travail) et au *digit-symbol* (évaluant le temps de réaction et l'attention). Ces résultats supérieurs à ceux des consommateurs d'alcool seul ont été observés à 90 minutes et 45 minutes respectivement uniquement. La consommation concomitante d'alcool et de boissons énergisantes peut donc contrecarrer les effets délétères de l'alcool sur la mémoire, mais seulement dans un laps de temps précis et pour un type de mémoire (110).

Dans leur étude de 2003, Drake et collègues (111) ont mis en évidence que la prise concomitante d'alcool (0,5 mg/kg) et de caféine (300 mg) permet à des adultes de 21 à 35 ans d'avoir les mêmes résultats au test de mémoire PRM (*Probed-Recall Memory*) que les participants contrôles n'ayant consommé ni caféine ni alcool. Les résultats des consommateurs d'alcool seul à ce test ont été significativement diminués par rapport aux contrôles. Une dose de caféine plus faible à 150 mg n'a en revanche pas eu d'effet protecteur contre la diminution de performance au test induite par l'alcool. De plus, l'effet protecteur de la caféine sur la perte de capacité mémorielle induite par l'alcool a été dose-dépendant (111). La consommation de caféine en quantité suffisante (300 mg) a donc un effet protecteur contre la perte de capacité mémorielle induite par la consommation modérée d'alcool.

II.B. Effets bénéfiques de la caféine sur la diminution des capacités mémorielles liée à des pathologies

II.B.1. Maladie d'Alzheimer

De nombreuses pathologies peuvent être à l'origine d'une détérioration des capacités mémorielles. C'est par exemple le cas de la maladie d'Alzheimer (MA), qui touche 2% de la population française et 15% des plus de 80 ans selon l'INSERM (112). Chez les souris, l'administration de 1,5 mg/jour de caféine protège les fonctions cognitives des rongeur atteints de la MA et réduit la production de peptide β -amyloïde, une protéine associée au développement de la maladie (113). 1,5 mg de caféine par jour chez la souris est l'équivalent de 500 mg/jour chez l'Homme, soit une dose élevée et au-delà des recommandations (49).

In vitro, la caféine et les antagonistes des récepteurs A2 de l'adénosine protègent les neurones en culture contre la toxicité induite par le peptide β -amyloïde (114). Les antagonistes des récepteurs A1 de l'adénosine n'ont en revanche pas cet effet. L'injection de β -amyloïde chez des souris mène à une diminution de leurs performances lors de tests moteurs une semaine après l'injection. Cette diminution des performances est prévenue par l'administration de 30 mg/kg de caféine 30 minutes avant l'injection de β -amyloïde puis par l'ajout de 1 mg de caféine par mL dans l'eau consommée. L'effet protecteur est aussi obtenu après 4 jours d'administration de caféine à 30 mg/kg ou d'un antagoniste des récepteurs A2 de l'adénosine (114).

Chez l'Homme, des recherches expérimentales ont également été menées sur les dernières années afin de déterminer si la caféine a un effet protecteur contre la MA (115). Une étude cas-contrôle au Portugal a mesuré une consommation de caféine significativement plus faible chez les patients diagnostiqués d'une MA sur les 20 dernières années que chez les personnes non malades (116). La CSHA (*Canadian Study of Health and Aging*) a observé une incidence significativement diminuée de la MA chez les consommateurs de café par rapport aux consommateurs de thé ou ceux ne consommant aucune des deux boissons (117). Si l'on fait l'hypothèse que cette association n'est pas due à une causalité inversée, avec la MA causant une diminution de la consommation de café, l'effet préventif chez l'Homme de la caféine contre la MA et la MP serait obtenu à des doses de 3 à 5 mg/kg (une consommation conforme aux recommandations) (118). En opposition avec ces résultats, la *Manitoba Study of Health and Aging* (MSHA), aussi au Canada et avec des participants communs avec la CSHA, n'a pas

observé d'effet de la consommation de caféine sur l'incidence de la MA (119). Deux études récentes en 2017 (120) et 2022 (121) ont même observé dans leur synthèse une association entre une consommation de caféine augmentée et un risque augmenté de MA (120–122), allant à l'inverse des observations des autres études chez l'Homme, l'animal et *in vitro*.

Les études chez l'animal et *in vitro* vont donc dans le sens d'un effet bénéfique de la caféine dans le traitement de la MA et dans sa prévention (115,118). Un potentiel effet bénéfique a également été mis en avant chez l'Homme (116–118) bien que cette hypothèse soit controversée (119,122). La recherche future permettra peut-être de préciser l'effet de la caféine dans le cadre de la MA chez l'Homme et d'établir une potentielle place pour la molécule dans la stratégie thérapeutique pour traiter ou prévenir la MA (115).

II.B.2. Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est aussi à l'origine d'une diminution des capacités mémorielles. Chez des rats auxquels on a généré une MP débutante via l'injection de 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), l'injection de 0,1 à 0,3 mg/kg de caféine permet une amélioration des performances aux tests d'apprentissage, de mémoire et de motricité. Cette amélioration est plus importante chez les rats exprimant le modèle de la MP que chez les rats contrôles, mettant en avant un effet protecteur de la caféine contre la baisse de performance induite par une MP débutante (123). Toujours chez les rongeurs, la caféine pourrait agir comme adjuvant des agonistes dopaminergiques (123,124).

La caféine et le café sont aussi associés, de manière dose-dépendante, à une diminution significative de l'incidence de la MP (125). En effet, Ross et collègues ont étudié la consommation de caféine et l'incidence de la MP chez une population de 8000 japonais-américains de 45 à 68 ans entre 1965 et 1968. Ils ont observé que l'incidence de la MP diminue de 10,4 cas pour 10000 personnes par an chez ceux ne consommant pas de café à 1,9 pour 10000 personnes par an chez les personnes consommant 28 oz (830 mL) de café par jour. Un effet similaire a été observé avec la consommation d'autres sources de caféine (125). D'autres études soutiennent l'effet protecteur de la caféine contre la maladie de Parkinson (126,127). La caféine pourrait donc être une molécule d'intérêt dans le traitement des symptômes moteurs et mémoriels de la MP (123,124), ainsi que dans la prévention de la maladie (125).

II.B.3. Crises d'épilepsie

Des crises d'épilepsie pendant l'enfance peuvent être responsables de troubles de la mémoire à l'âge adulte (128). Chez les rats, le kainate peut être utilisé pour induire un épisode convulsif menant à une diminution de performance dans le *Y-maze* (128), un test utilisé pour évaluer la mémoire de travail spatiale et la mémoire à court terme (129). Le kainate est une neurotoxine dérivée de l'algue *Digenea simplex* causant des convulsions se rapprochant de l'épilepsie (130). Cet effet est visible lors de l'injection de kainate chez des rats de 7 jours sur un test Y-maze effectué à 90 jours (128). La consommation d'eau contenant 1 g/L de caféine ou de 3 mg/kg de KW6002 (un antagoniste des récepteurs RcA_{2A}) à partir du 21^{ème} jour de la vie du rat prévient la diminution des performances lors du test le 90^{ème} jour. Les convulsions causent une augmentation du nombre de RcA_{2A} sur les terminaisons nerveuses, mais pas de récepteurs A1 de l'adénosine (128).

Les convulsions causeraient aussi une dégénérescence synaptique. Dans la MA, la dégénérescence synaptique est associée à la perte de mémoire induite par la maladie (131,132). La synaptotoxicité est associée à d'autres causes de diminution de la mémoire comme l'âge, la maladie de Huntington, les maladies à prions, le VIH et la schizophrénie (128). Il est ainsi vraisemblable que la dégénérescence synaptique soit aussi à l'origine de la diminution des capacités mémorielles induite par les crises d'épilepsie. La consommation de caféine ou d'antagonistes sélectifs des RcA_{2A} à partir de l'adolescence (21^{ème} jour de vie chez le rat) a un effet préventif sur la dégénérescence synaptique induisant la diminution des capacités de mémoire observées après un épisode de convulsion au début de la vie (128). Les antagonistes des RcA_{2A} ont le même effet protecteur que la caféine, ce qui soutient l'hypothèse que l'antagonisme aux RcA_{2A} est responsable des propriétés protectrices de la caféine (128). Les antagonistes des RcA_{2A} auraient ainsi un effet protecteur contre de nombreuses sources de dommages cérébraux (ischémies, hémorragies, toxicité protéique et mitochondriale) (133), renforçant leur intérêt et celui de la caféine dans le cadre de la protection contre la détérioration de la mémoire.

L'effet neuroprotecteur des antagonistes des RcA_{2A} pourrait être expliqué par une modulation de la libération de glutamate et de l'inflammation neuronale (133). Un autre mécanisme possible est la diminution de la production de β -amyloïde, une protéine responsable de dommages neuronaux et d'amnésie (113). De plus, l'effet protecteur n'est pas sujet à des

phénomènes d'accoutumance (114) et perdue lors d'une consommation au cours de toute une vie (89).

II.C. Conclusion

La caféine a donc un effet bénéfique sur les facultés cognitives, dont la mémoire, effet particulièrement important dans le cadre de la prévention de sa détérioration. La recherche animale est prometteuse et donne des pistes de recherche chez l'Homme. Dans le cadre des pertes de mémoires induites par des pathologies, les effets de la caféine chez l'animal en font une molécule d'intérêt dans la prévention de la maladie de Parkinson (125), en tant qu'adjuvant de ses traitements (123,124), pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer (113,114) et compenser la perte de mémoire induite par les crises d'épilepsie (128). En dehors des situations pathologiques, la caféine aurait également chez l'Homme et chez l'animal un effet bénéfique sur la mémoire. La caféine rétablit les capacités de mémoire affectées négativement par le vieillissement (2,89,100,101), par la mobilisation de la mémoire à un moment non optimal (92–95) ou par la consommation d'alcool (108,110,111). La caféine serait donc surtout intéressante dans le cadre de la compensation de la perte de capacités mémorielles. L'effet potentiellement bénéfique de la caféine sur les capacités mémorielles chez des personnes en situation normale, c'est-à-dire n'étant pas affecté par des états impactant négativement la mémoire, est controversé dans la littérature (2,89,101).

L'activité de la caféine reposerait sur son antagonisme des récepteurs A_{2A} de l'adénosine et son inhibition de la PDE5 (108,109). Il reste à déterminer la place que les antagonistes des RcA_{2A} et des inhibiteurs de la PDE5 peuvent avoir dans les stratégies thérapeutiques visant à traiter ou prévenir la détérioration des capacités mémorielles chez l'Homme ; notamment dans les maladies neurodégénératives mais aussi dans d'autres types de dommages neuronaux (109,133).

III. Addiction à la caféine ?

III.A. Dépendance et sevrage selon l'APA (DSM-5)

L'APA (*American Psychiatric Association*) a défini le sevrage de la caféine dans le DSM-5 (2013) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders*). Elle y liste la caféine parmi les 10 classes de substances pouvant causer des troubles liés à leur usage. La caféine, l'alcool, le cannabis, les hallucinogènes, les substances volatiles, les opiacés, les sédatifs, les hypnotiques et anxiolytiques, les stimulants, le tabac et les « substances autres et inconnues » sont susceptibles de mener à des troubles de l'usage de substances. La caféine est la seule exclue du diagnostic de trouble de l'usage d'une substance, qui peut s'appliquer aux 9 autres classes. Alors que le DSM-IV faisait mention de « dépendance », ce terme a été remplacé par « trouble de l'usage » dans le DSM-5 (134,135). Le DSM-5 reconnaît 4 diagnostics associés à la caféine : l'intoxication, le sevrage, les troubles anxieux avec début pendant l'intoxication et les troubles du sommeil avec début lors de l'intoxication ou du sevrage (134). Malgré son exclusion des diagnostics possibles de troubles de l'usage de substances, le trouble de l'usage de la caféine est considéré par l'APA comme nécessitant des recherches supplémentaires. Le trouble de l'usage de la caféine est donc inclus dans le DSM-5 « comme diagnostic de recherche afin de favoriser des études supplémentaires ». Le DSM-5 cite Juliano et collègues (136) et l'apparition du diagnostic de dépendance à la caféine dans le CIM-10 (Classification internationale des maladies, 10^{ème} édition) de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) pour expliquer cet ajout par rapport au DSM-IV. En effet, le DSM-IV ne mentionnait pas le trouble d'usage de la caféine spécifiquement, bien que les critères de diagnostic de dépendance à une substance auraient pu être utilisés pour la caféine (134).

Le DSM-5 propose les critères suivants de diagnostic de recherche :

Trouble de l'usage de la caféine

Critères proposés

Mode de consommation de caféine problématique conduisant à une altération du fonctionnement ou une détresse cliniquement significatives caractérisé par la présence d'au moins les trois premiers des critères suivants sur une période de 12 mois :

1. Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler la consommation de caféine.
 2. La consommation de caféine est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la caféine.
 3. Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Syndrome de sevrage caractéristique de la caféine.
 - b. La caféine (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
 4. La caféine est souvent consommée en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
 5. Consommation répétée de caféine conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison (p. ex. retards ou absences répétés au travail ou à l'école du fait de la consommation ou du sevrage de la caféine).
 6. Consommation de caféine malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la caféine (p. ex. disputes avec le conjoint à propos des conséquences de la consommation, problèmes de santé, coût).
 7. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes de caféine pour obtenir l'effet désiré.
 - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de caféine.
 8. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir de la caféine, à en consommer ou à récupérer de ses effets.
 9. Envie impérieuse (*craving*), fort désir ou besoin pressant de consommer de la caféine.
-

Figure 16 : Critères proposés par le DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders*) pour le diagnostic de recherche du trouble de l'usage de la caféine (134)

Ces critères sont moins stricts que ceux des 9 autres classes, afin de ne pas inclure les usages non problématiques et usuels de cette substance très largement utilisée. Dans la **Figure 16** parmi les trois critères nécessaires pour le diagnostic de recherche on trouve : le désir ou l'échec à contrôler ou diminuer la consommation de caféine, la poursuite de la consommation malgré la connaissance des effets délétères encourus et la présence d'un sevrage caractérisé par un syndrome de sevrage ou par la consommation de caféine pour en éviter les symptômes. (134)

Le DSM-5 effectue une estimation de la prévalence du trouble d'usage de la caféine selon ses nouveaux critères en partant d'études utilisant les critères de dépendance du DSM-IV. Le DSM-IV considérait 30% des « consommateurs courants » de caféine en situation de

dépendance. Le DSM-5 propose d'utiliser comme critères d'inclusion la tolérance ainsi que les 3 critères requis pour le trouble lié à l'usage de la caféine listés dans la **Figure 16** :

- « le désir persistant ou les efforts infructueux pour diminuer ou contrôler la consommation de caféine ;
- la poursuite de la consommation bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la caféine ;
- sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - o syndrome de sevrage caractéristique de la caféine,
 - o la caféine (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ».

En utilisant ces 4 critères, la proportion des « consommateurs courants » en situation de dépendance passe à 9%. C'est moins d'un tiers des 30% estimés avec les critères du DSM-IV. Cela correspond à moins de 7% pour la population générale américaine en considérant que 75 à 80% de la population consomme couramment de la caféine (134,136) . En comparaison, les prévalences chez les adultes aux U.S.A. données par le DSM-5 pour les troubles de l'usage d'autres substances sont :

- 8,5% pour l'alcool ;
- 13% pour le tabac ;
- 1,5% pour le cannabis ;
- 2,9% chez les plus de 27 ans pour les hallucinogènes (134).

Il est important de rappeler que le trouble d'usage de la caféine n'est pas listé comme un diagnostic officiel par le DSM-5. En effet, ce trouble de l'usage est cité dans la catégorie « Affections proposées pour des études supplémentaires ». A propos de cette catégorie, le DSM-5 stipule : « *La Task Force a déterminé qu'il n'y avait pas d'éléments probants suffisants pour justifier l'inclusion de ces propositions en tant que diagnostics officiels de troubles mentaux dans la section II. Ces critères proposés ne sont pas prévus pour l'usage clinique ; seuls les critères et les troubles de la section II du DSM-5 sont officiellement reconnus pour un usage clinique* ». (134)

Le trouble de l'usage de la caféine n'est pas un diagnostic officiel, mais le sevrage de la caféine est en revanche un diagnostic reconnu par le DSM-5. Il y est défini par 4 critères diagnostiques listés dans la **Figure 17**.

Sevrage de la caféine

Critères diagnostiques

292.0 (F15.93)

- A. Usage prolongé et quotidien de caféine.
 - B. Arrêt brutal ou réduction de la prise de caféine, suivi dans les 24 heures par trois (ou plus) des signes ou symptômes suivants :
 - 1. Céphalées.
 - 2. Fatigue ou somnolence importante.
 - 3. Humeur dysphorique, humeur dépressive ou irritabilité.
 - 4. Difficultés de concentration.
 - 5. Symptômes pseudo-grippaux (nausées, vomissements ou raideur/douleur musculaire).
 - C. Les symptômes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
 - D. Les signes ou symptômes ne sont pas associés aux effets physiologiques d'une autre affection médicale (comme la migraine ou une maladie virale) et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont une intoxication ou un sevrage d'une autre substance.
-

Figure 17 : Critères diagnostiques du DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders*) pour le sevrage de la caféine (134)

La présence de céphalées potentiellement intenses est le symptôme caractéristique du sevrage de la caféine. Plus de 70% des personnes tentant d'arrêter le café présentent au moins un des symptômes de sevrage (134).

III.B. Dépendance et sevrage selon l'OMS (CIM-10 et CIM-11)

L'OMS a reconnu le diagnostic de syndrome de dépendance à la caféine dans la CIM-10 (1994) et dans la version beta de la CIM-11, mais l'a retiré de la CIM-11 (2022) dans sa version actuelle. Dans la liste des troubles liés à l'usage de caféine sont maintenant listés : « épisode d'utilisation nocive de caféine », « schéma d'usage nocif de caféine », « intoxication par la caféine », « syndrome de sevrage de caféine », et « certains troubles spécifiques comportementaux ou mentaux induits par la caféine » (137,138). Il est donc fait mention du syndrome de sevrage de la caféine, qui est largement documenté (136,139,140) mais la caféine n'est pas considérée par la CIM-11 comme une substance pouvant mener à une dépendance (138).

III.C. Recherches récentes et perspectives

Les deux manuels diagnostiques majeurs que sont le DSM et la CIM définissent le langage international utilisé par les professionnels de santé pour communiquer au sujet des pathologies. L'inclusion ou non de certaines affections dans la liste des diagnostics influence la perception de celles-ci, ainsi que la recherche qui s'y intéresse. Après le retrait du diagnostic de dépendance à la caféine de la CIM-11, il sera intéressant d'observer en quoi la recherche depuis la parution du DSM-5 en 2013 influencera son éventuelle réintroduction dans le DSM-6 lorsqu'il paraîtra (141).

Sur un millier d'Américains interrogés dans le cadre d'une étude en 2020 utilisant les critères de diagnostic de recherche de trouble de l'usage de la caféine du DSM-5, 8% remplissaient les critères proposés dans le manuel de l'APA (142). Ce résultat est très proche des 9% d'utilisateurs réguliers de caféine estimés par le DSM-5 en partant des résultats d'études appliquant les critères de dépendance du DSM-IV à la caféine (134). L'étude a mis en avant plusieurs éléments parmi les individus répondant aux critères du DSM-5. Tout d'abord, les individus plus jeunes, fumant du tabac et consommant de plus grandes quantités de caféine ont plus de chances de remplir les 3 critères clés requis par le DSM-5. De plus, les individus remplissant les 3 critères clés présentent un niveau d'inconfort global lié à la caféine plus élevé que ceux qui ne les remplissent pas : sentiment de culpabilité par rapport à la consommation de caféine, niveau de détresse globale et handicap psychosocial, physique et lié au sevrage de la caféine. Enfin, ces mêmes individus souffrent bien plus souvent de troubles du sommeil, de dépression, d'anxiété et de stress que la population ne répondant pas aux 3 critères du DSM-5 (142). Plus le nombre de critères remplis par un individu est important, plus le risque qu'il souffre d'inconfort ou de handicap lié à la consommation de caféine est grand (142).

Au niveau biologique, les substances de mésusage causent une libération de dopamine dans le striatum ventral qui serait à l'origine de la recherche et de la prise de substances chez les consommateurs, ce qui n'est pas le cas de la caféine. De plus, la caféine ne cause pas un comportement d'auto-administration chez les animaux (143). Ces éléments soutiennent l'invalidité du diagnostic d'addiction ou de trouble de l'usage de la caféine, bien que la caféine présente d'autres caractéristiques partagées avec des substances addictives comme un effet de tolérance, un phénomène de sevrage et l'usage malgré des conséquences néfastes pour la santé (134,137,141,142). On voit dans le **Tableau 7** que la caféine est ici (143) notée comme ne

menant pas à un usage malgré des conséquences négatives pour la santé en accord avec les résultats d'une autre étude (144), ce qui est contesté par d'autres travaux (141,142).

Substance	Neurobiological Effect	Behavioral Correlate	Clinical Symptoms ^b (3 or more repeatedly over 1 y or constantly for at least 1 mo)					Priority Over Other Interests	Use Despite Harmful Consequences	Overall Addictive Property
	DA-release in the Ventral Striatum	For example, Self-administration in Animal Models	Craving	Impaired Control	Tolerance	Withdrawal	Yes/No			
Caffeine	✗	✗	?	✗	✓	✓	✗	✗	No	
Cocaine	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Yes	
Antidepressants	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗	No	
Antipsychotics	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗	No	
Alcohol	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Yes	
Sugar	✓	✓	✓	✓	?	?	✗	✓	?	

^aIn Table 1, the key criteria for the assessment of the addictive property of a substance integrating neurobiological and behavioral correlates as suggested in this article are summarized.

^bDiagnostic criteria for substance dependence based on the ICD-10.³⁵

Tableau 7 : Critères neurobiologiques, conséquences comportementales et symptômes cliniques liés à différentes substances potentiellement addictives (143)

Pour conclure, ni l'APA ni l'OMS ne reconnaissent actuellement le diagnostic de dépendance à la caféine. Le sevrage de la caféine cause plusieurs symptômes reconnaissables, le plus fréquent étant la migraine (134), qui sont facilement évitables en diminuant graduellement la consommation de caféine (144). La caféine est en elle-même peu préjudiciable pour la santé des consommateurs ou pour leurs interactions sociales et professionnelle (144,145). Les cas d'intoxication à la caféine concernent des consommations délibérées ou accidentelles de trop grandes quantités de comprimés contenant de la caféine ou de boissons énergisantes très fortement caféinées (144).

Les études animales montrent que la consommation de caféine ne déclenche pas les circuits de récompense observés avec les autres substances d'addiction, et ne suscite pas chez les animaux une auto-administration (143). Ce résultat est cohérent avec l'absence de consommation de caféine sous forme de comprimés par des consommateurs cherchant à atteindre plus rapidement, ou de manière plus économe, des doses élevées de caféine (143). Les effets négatifs (nervosité, tremblements) apparaissant lors de la consommation de doses élevées de caféine participent vraisemblablement à décourager l'ingestion de doses trop élevée (144). La caféine ne présente donc pas certains des effets physiologiques et comportementaux observés chez les substances d'addiction (143,144). Ses effets négatifs sur la santé et les relations sociales sont limités chez la population générale, et sa consommation régulière tient au moins pour partie du rituel, de l'habitude et des moments sociaux généralement associés à la prise de café, ainsi que

de l'appréciation pour le goût du breuvage (144). Les études se penchant sur les effets négatifs de la consommation de café tendent à obtenir des prévalences élevées lorsqu'elles s'intéressent à des patients présentant d'autres affections, ou estimant avoir un problème d'usage de la caféine avant le début de l'étude (144).

La caféine ne satisfait pas actuellement aux critères d'inclusion propres aux substances addictives (134,137,138,143,144). Une modification de ces critères d'inclusion permettant à la caféine d'y satisfaire risque d'avoir pour effet un surdiagnostic (134) ou la pathologisation d'un éventail de comportements humains (143) et de simples consommations de substances. Une surveillance est cependant nécessaire afin de mieux comprendre les mécanismes poussant à la consommation de caféine, en particulier chez les populations à risque : pathologies cardiaques, femmes enceintes ou allaitantes, mineurs, consommateurs de boissons énergisantes et consommateurs de substances addictives. Un éventuel changement des définitions dans le DSM-6 à venir dépendra vraisemblablement des résultats de la recherche sur le sujet dans les prochaines années.

IV. Caféine et trouble de l'usage de la nicotine

IV.A. Corrélation entre tabagisme et consommation de caféine

La consommation de caféine, que ce soit sous forme de café, de thé ou de boissons énergisantes, est associée à la consommation de tabac chez les adultes et les mineurs (146,147). Une étude de 2020 par Fagan et collègues portant sur 46957 jeunes canadiens de 13 à 17 ans a mis en avant la corrélation significative entre consommation de caféine, de boissons sucrées et de cigarettes. Les coefficients de corrélation linéaire avec la consommation de cigarettes sont :

- $r = 0,10$ pour les boissons sucrées ($p < 0,0001$) ;
- $r = 0,32$ pour les boissons énergisantes ($p < 0,0001$) ;
- $r = 0,14$ pour les cafés et thés sucrés ($p < 0,0001$) ;
- $r = 0,06$ pour les cafés et thés sans sucre ($p < 0,0001$).

L'usage d'e-cigarette est associé à la consommation de ces boissons de la même manière que l'usage de cigarettes classiques. Lorsque la consommation de boissons sucrées ou caféinées est élevée, le risque que le consommateur soit fumeur ou ancien fumeur est augmenté. Une consommation plus élevée de ces boissons est aussi associée à une fréquence plus élevée d'usage de cigarettes et d'e-cigarettes (146).

- L'association est significative à partir de 5 jours de consommation de **boissons sucrées** par semaines avec **le tabagisme actuel** (OR 1,80 ; IC 1,60 – 2,02) ou **passé** (OR 1,45 ; IC 1,05 – 2,01), 1 jour avec **l'usage d'e-cigarettes** (OR 1,29 ; IC 1,17 – 1,41), 5 jours avec **le nombre de jours où une e-cigarette est utilisée** (OR 1,65 ; IC 1,31 – 2,07) mais la consommation de boissons sucrées n'est pas significativement associée avec **le nombre de jours où une cigarette est utilisée**.
- Pour les **boissons énergisantes**, l'association est significative à partir de 3 jours de consommation par semaine avec **le tabagisme actuel** (OR 1,34 ; IC 1,08 – 1,65), 5 jours avec **le tabagisme passé** (OR 2,50 ; IC 1,53 – 4,08), 1 jour avec **l'usage d'e-cigarettes** (OR 2,50 ; IC 2,22 – 2,81), 5 jours avec **le nombre de jours où une cigarette est utilisée** (OR 2,67 ; IC 1,92 – 3,70), 1 jour avec **le nombre de jours où une e-cigarette est utilisée** (OR 1,47 ; IC 1,25 – 1,73).
- Pour les **thés ou cafés sucrés**, l'association est significative à partir de 4 jours de consommation par semaine avec **le tabagisme actuel** (OR 1,46 ; IC 1,24 – 1,71) ou **passé** (OR 2,07 ; IC 1,43 – 3,00), 1 jour avec **l'usage d'e-cigarettes** (OR 1 ; 36 ; IC 1,23 – 1,51), 2 jours avec **le nombre de jours où une e-cigarette est utilisée** (OR 1,23 ; IC

1,05 – 1,45) mais la consommation de thés ou cafés sucrés n'est pas significativement associée avec **le nombre de jours où une cigarette est utilisée.**

- Pour les **thés ou cafés sans sucre**, l'association est significative à partir de 5 jours de consommation par semaine avec **le tabagisme actuel** (OR 1,65 ; IC 1,39 – 1,96), n'est pas significative avec **le tabagisme passé**, est significative à partir de 4 jours de consommation par semaine avec **l'usage d'e-cigarettes** (OR 1,53 ; IC 1,25 – 1,88) mais la consommation de thés ou cafés sucrés n'est pas significativement associée avec **le nombre de jours où une cigarette ou une e-cigarette est utilisée.**

Les critères suivants ont été significativement corrélés au tabagisme actuel pour les participants à l'étude :

- au moins 5 jours par semaine durant lesquels au moins une boisson sucrée a été consommée (OR = 1,80 ; IC = 1,60 - 2,02) (146)
- au moins 3 jours par semaine durant lesquels au moins une boisson énergisantes a été consommée (OR = 1,34 ; IC = 1,08 – 1,65) (146)
- au moins 4 jours par semaine durant lesquels au moins un café ou thé sucré a été consommé (OR = 1,46 ; IC = 1,24 – 1,71) (avec un OR de 1,14 et un IC de 0,99, 1,30 pour au moins 3 jours, s'approchant de la significativité) (146)
- au moins 5 jours par semaine durant lesquels au moins un café ou thé sans sucre a été consommé (OR = 1,65 ; IC = 1,39 – 1,96) (146)

La consommation de boissons énergisantes est donc le facteur le plus fortement associé au tabagisme selon la fréquence de consommation, avec un OR de 1,34 (IC = 1,08 – 1,65) pour seulement 3 jours par semaines où une boisson énergisante est consommée. C'est aussi le facteur le plus fortement associé avec le tabagisme lors d'une consommation 5 jours par semaine (OR = 2,46 ; IC = 2,02 – 2,99). Les données suggèrent que le second facteur le plus fortement associé au tabagisme selon la fréquence de consommation est la consommation de café ou de thé sucré. La consommation de boissons sucrées et celle de thé ou café sans sucre semblent avoir des associations comparables avec le tabagisme (146).

Une méta-analyse de 1994 portant sur 6 études épidémiologiques (1972-1988) soutient ces résultats et conclut en une corrélation significative entre la consommation de café et le tabagisme, avec 86,4% des fumeurs consommant du café contre 77,2% des non-fumeurs (148). En 2016, une étude par Treur et collègues s'est intéressée à l'association entre consommation de caféine et l'initiation au tabagisme, la persistance du tabagisme et la quantité de cigarettes consommées. Deux populations ont été étudiées : 21939 jumeaux et jumelles néerlandais (âge moyen = 40,8 ans, 62,6% de femmes) et 9086 femmes anglaises ayant accouché d'enfants âgés de 47 mois au

moment du questionnaire (âge moyen = 33,2 ans, 100% de femmes). L'initiation du tabagisme a été associée à une augmentation de la consommation de caféine journalière de 52,8 mg pour l'échantillon néerlandais et de 59,5 mg de caféine pour l'échantillon anglais. L'étude a conclu à une forte association entre la consommation totale de caféine et l'initiation du tabagisme, la persistance du tabagisme et la quantité de cigarettes consommées (149). La consommation de caféine venant du thé a été associée au tabagisme dans la population anglaise mais pas dans la population néerlandaise. Au contraire, les consommateurs de thé néerlandais étaient moins souvent fumeurs mais ils consommaient aussi moins d'alcool et avaient un IMC et des apports caloriques inférieurs à ceux de la population générale néerlandaise (149). Ceci semble orienter vers des comportements généralement moins à risques dans la population de consommateurs de thé néerlandais que chez les consommateurs de la même boisson en Angleterre.

IV.B. Hypothèses expliquant l'association entre consommation de caféine et tabagisme

IV.B.1. Hypothèse comportementale

La consommation de cigarettes a deux fois plus de chances d'avoir lieu après avoir bu un café qu'avant de l'avoir bu (148). Deux hypothèses peuvent expliquer cette relation : le rituel de la prise de ces deux substances et le contexte social qui les encadre, ou l'effet anxiogène de la caféine que compenserait l'effet relaxant de la cigarette (148). Le polymorphisme mononucléotidique (SNP) rs16969968 dans le gène *CHRNA5* (*encoding nicotinic acetylcholine receptor subunits*) est fortement associé à la consommation de cigarettes et est associé significativement à celle de café chez les fumeurs, mais pas chez les non-fumeurs (150). L'association de ce SNP avec la consommation de café décaféiné chez les fumeurs soutient l'hypothèse comportementale, si l'on admet l'hypothèse que ces consommateurs de café décaféiné étaient préalablement des consommateurs de café caféiné ou consomment les deux boissons (150–152).

IV.B.2. Hypothèse génétique

Le tabagisme et la consommation de caféine étant tous deux influencés par des facteurs génétiques, la consommation de ces deux substances pourrait être associée en étant liée aux mêmes facteurs génétiques (149,150,153). Une étude de 2008 par Kendler et collègues portant sur 1796 jumeaux a mis en évidence l'influence des facteurs environnementaux et génétiques sur la consommation de nicotine, d'alcool, de cannabis et de caféine (153). Il a été observé chez ces jumeaux une corrélation importante entre la consommation de caféine et de nicotine, et l'usage des deux substances est influencé principalement par les facteurs environnementaux pendant l'adolescence. Les facteurs génétiques gagnent en influence avec l'âge des participants alors que l'importance des facteurs environnementaux diminue. A partir d'un certain âge, la corrélation entre l'usage de caféine et de nicotine est due principalement aux facteurs génétiques (153).

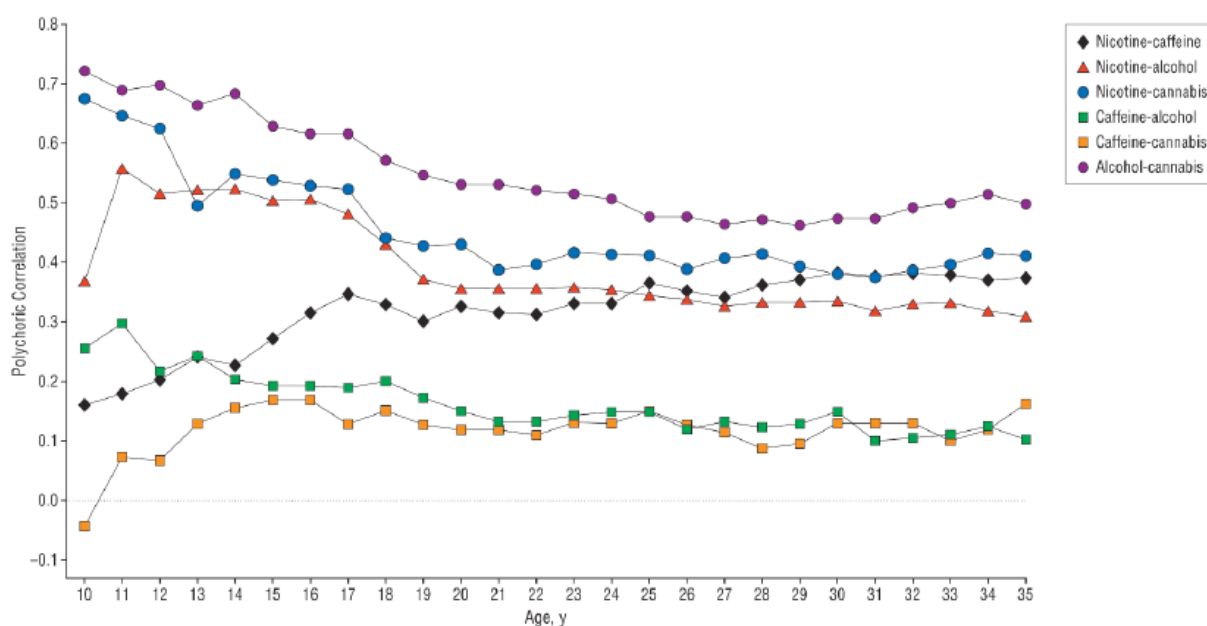


Figure 18 : Corrélation polychorique entre l'usage de différentes substances psychoactives chez des jumeaux, dont l'association nicotine-caféine (153)

La **Figure 18** montre la corrélation polychorique au cours de la vie des participants pour chaque paire des 4 substances étudiées. La corrélation de l'association nicotine-caféine augmente entre 10 et 30 ans (153). Sur cette même période l'influence de l'environnement spécifique de l'individu reste stable sur la corrélation de l'association nicotine-caféine, celle de l'environnement familial diminue et celle des facteurs génétiques augmente (153). Ces éléments suggèrent un lien entre tabagisme et consommation de caféine d'une part et des facteurs

généétiques communs d'autre part. L'influence de ces facteurs génétiques par rapport à celle de l'environnement augmente avec l'âge.

IV.B.3. Hypothèse d'une relation causale entre consommation de caféine tabagisme, et inversement

Le tabagisme pourrait augmenter la consommation de caféine : la demi-vie de la caféine est diminuée d'environ 60% par la consommation de tabac, passant de 6h à 3h30 en moyenne (148). La caféine est catabolisée par le cytochrome P450 1A2. Cette diminution de la demi-vie de la caféine est due à l'augmentation de son catabolisme par les hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la fumée de cigarette (150). Les fumeurs doivent donc consommer plus de caféine que les non-fumeurs pour obtenir des effets similaires et, chez les consommateurs habituels de caféine, pour éviter le syndrome de sevrage à la caféine. Ils peuvent aussi consommer des quantités plus importantes de caféine avant d'en subir la toxicité (150). Ce métabolisme accéléré apporte une piste d'explication au fait que les fumeurs consommant plus de 21 cigarettes par jour consomment plus de deux fois plus de café que les non-fumeurs (154), bien que l'association entre nombre de cigarettes et de cafés consommés soit en partie comportementale.

Inversement, la consommation de caféine pourrait augmenter celle de cigarettes. Une étude de 1999 par Shoaib et collègues a observé les habitudes d'auto-administration de nicotine chez des rats consommant ou non de la caféine sur 28 jours (155). Comme on peut le voir dans la **Figure 19**, les rats consommant de la caféine ont acquis des habitudes d'auto-administration de nicotine plus rapidement que ceux ne consommant que de l'eau. Un plus grand nombre de ces rats ont rempli les critères d'auto-administration (avec un ratio fixe de 3 ou 5, soit 3 ou 5 le nombre d'actions nécessaires de la part des rats pour obtenir une infusion). De plus, les rats ayant commencé l'expérience en consommant seulement de l'eau pendant 14 jours et ayant reçu de la caféine sur les jours 15 à 28 ont montré une augmentation significative de leur auto-administration de nicotine après 6 jours par rapport à ceux consommant seulement de l'eau (155). Un arrêt de la consommation de caféine s'est accompagné d'une diminution temporaire de l'auto-administration de nicotine, qui a rejoint des valeurs proches de celles observées lorsque la caféine est consommée (155).

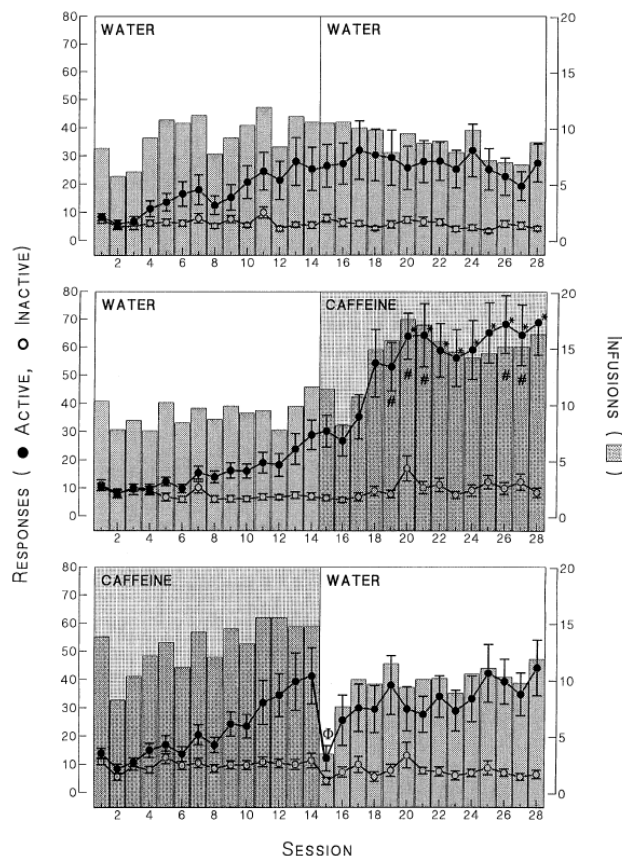


Figure 19 : Acquisition de l'auto-administration de nicotine chez des rats Sprague-Dawley. Les pressions actives (points pleins) et inactives (points vides) sont indiquées. Les barres représentent le nombre d'injections de nicotine délivrées lors de chaque session de 2h.

* $p < 0,05$: différence significative de pressions actives ; # $p < 0,05$: différence significative d'injections de nicotine. $\phi p < 0,01$: diminution significative du nombre de pressions (155).

La caféine augmente donc chez les rats les propriétés addictives de la nicotine en renforçant son auto-administration et cet effet semble persister au moins 14 jours après l'arrêt de la consommation de caféine.

Une autre étude par Rezvani et collègues en 2013 a aussi mis en évidence l'effet de la consommation de caféine sur l'auto-administration de nicotine. Les rats auxquels des doses de caféine ont été administrées par gavage (voie orale) ont déclenché plus d'injections de nicotine par IV que les rats contrôles (sans caféine). Comme montré dans la **Figure 20**, la quantité de nicotine auto-administrée par les rats augmente avec la quantité de caféine administrée (156).

Acute Caffeine Effects on IV Nicotine Self-Administration

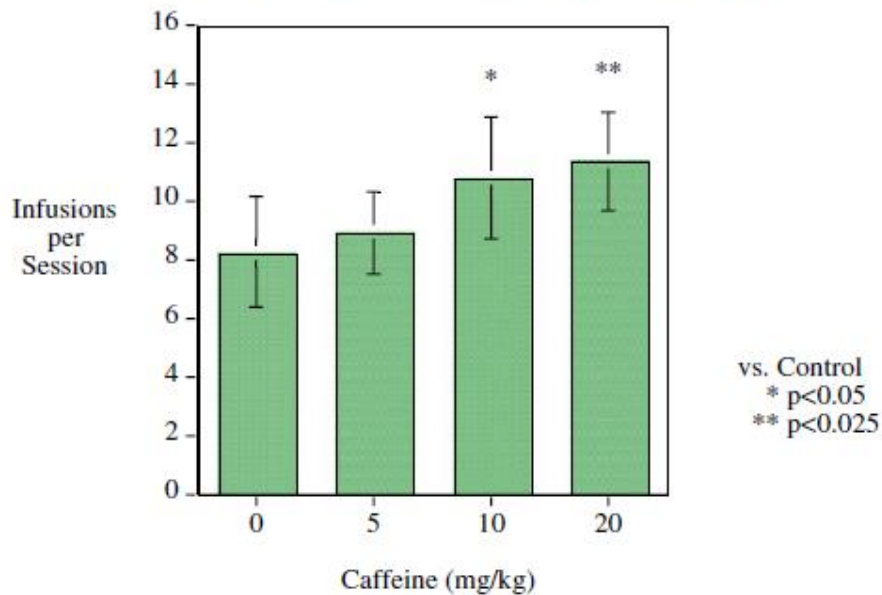


Figure 20 : Effet de l'administration orale de caféine sur l'auto-administration intraveineuse de nicotine chez des rats Sprague-Dawley mesurée en injections par session (156)

Un autre élément en faveur d'un effet de la consommation de caféine sur celle de nicotine provient d'une étude réalisée en 2016. Celle-ci a montré que les fumeurs qui sont aussi de grands consommateurs de caféine présentent une surexpression des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ (nAChR $\alpha 4\beta 2$) par rapport à ceux qui ne consomment pas ou peu de caféine. Cette surexpression a pour effet d'augmenter l'exposition à la nicotine. Notons que l'augmentation de la consommation de nicotine, que l'on retrouve chez les consommateurs de caféine mais aussi de marijuana, est attribuée dans cette étude à une inspiration plus profonde lors du tabagisme et non à une consommation d'un nombre plus important de cigarettes (157). Cette observation est contestée par d'autres études qui observent une augmentation de la quantité de cigarettes consommées avec l'augmentation de la quantité de caféine consommée (146,149).

Aucune association n'a été observée entre tabagisme et consommation de thé, ce qui semble aller à l'encontre d'un effet seulement attribuable à la caféine au sein de la boisson café (150). On peut émettre l'hypothèse qu'un autre constituant de la boisson pourrait entrer en jeu comme le n-MP (1-méthylpyridium), dont nous allons parler dans la sous-partie suivante.

IV.B.4. n-MP et café du matin chez le fumeur

Une étude de 2022 s'est intéressée aux effets du café sur les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$. Les deux types de nAChR $\alpha 4\beta 2$ les plus répandus dans le cerveau sont les nAChR $\alpha 4(3)\beta 2(2)$ de basse sensibilité (BS) et les nAChR $\alpha 4(2)\beta 2(3)$ de haute sensibilité (HS). Les récepteurs HS s'activent en présence de concentrations plus faibles de nicotine mais sont désensibilisés par des concentrations plus faibles que les récepteurs BS, qui s'activent en présence de concentrations plus élevées (158). Deux composants retrouvés dans le café torréfié, n-MP et dMP (1,1-diméthylpiperidinium), réagissent avec les nAChR $\alpha 4\beta 2$: ils diminuent la réponse des récepteurs HS et augmentent celle des récepteurs BS. Ces deux composants sont absents des graines de café vertes et sont produites lors de la torréfaction, par la dégradation de choline et/ou de trigonelline. Ce sont les seuls constituants du café qui réagissent avec les nAChR $\alpha 4\beta 2$. Le n-MP étant retrouvé en des concentrations 200 fois supérieures à celle du dMP dans une tasse de café, l'étude s'est concentrée sur les effets du n-MP (158).

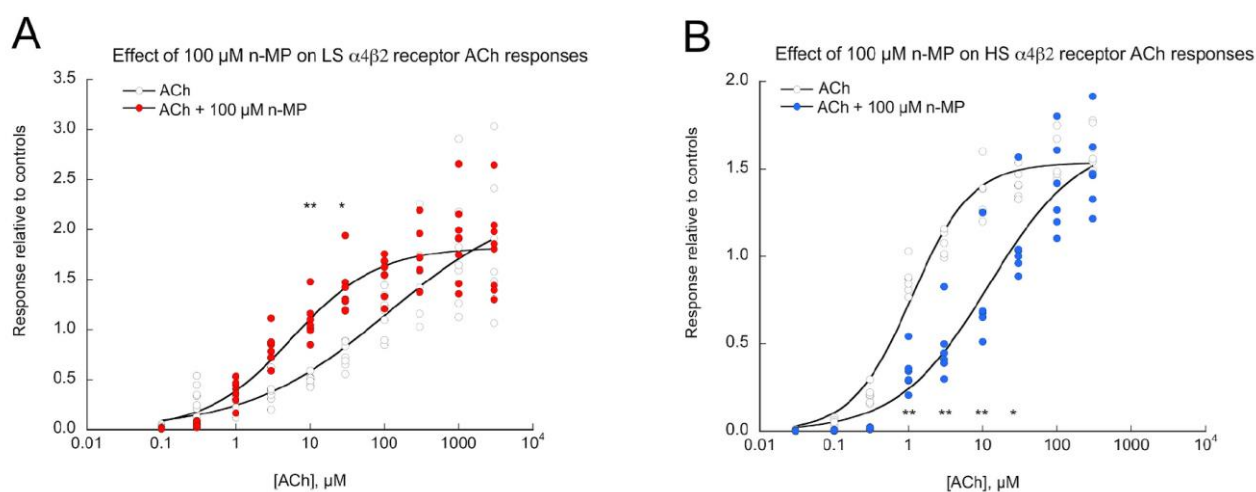


Figure 21 : Effet de l'acétylcholine seule comparé à celui d'acétylcholine et de 100 µM de n-MP (1-méthylpyridinium) sur les nAChR $\alpha 4\beta 2$ BS (A) et HS (B) pour différentes concentrations d'acétylcholine (158)

Le n-MP à des doses de 100 µM coadministré avec de l'acétylcholine va augmenter la réponse des récepteurs BS et diminuer celle des récepteurs HS, pour des quantités d'acétylcholine entre 10 et 100 µM (158). L'acétylcholine et la nicotine étant toutes deux des

agonistes des nAChR $\alpha 4\beta 2$, on peut raisonnablement faire l'hypothèse d'un effet similaire du n-MP sur la réponse des nAChR à la nicotine (158).

La concentration de n-MP dans une tasse de café filtre est d'environ 491 μM , et les effets d'augmentation de la réponse à l'acétylcholine *in vitro* ont été observés à partir de 300 μM de n-MP (158,159). Cependant, les données sur la pharmacodynamie du n-MP étant limitées, la proportion du n-MP ingéré par voie orale qui atteint les récepteurs de l'acétylcholine n'est actuellement pas connue. Au vu de la préférence des fumeurs pour la consommation du café le matin, on peut émettre l'hypothèse que cette concentration est suffisante pour moduler la réponse des nAChR $\alpha 4\beta 2$ BS et HS (158).

Ainsi, lors de la consommation de nicotine au cours de la journée par un fumeur, les récepteurs HS sont désensibilisés par la quantité élevée de nicotine récemment reçue. Ce sont les récepteurs BS, plus adaptés à des concentrations élevées de nicotine, qui agissent principalement. Au réveil, après une nuit d'abstinence de nicotine, l'apport en n-MP va réguler négativement la réponse des récepteurs HS et augmenter celle des récepteurs BS, plus aptes à réagir face à cet apport important de nicotine. La consommation d'un café avant de reprendre celle de cigarettes après une nuit d'abstinence permettrait donc de « préparer » les nAChR $\alpha 4\beta 2$ et d'augmenter la sensibilité à la nicotine en augmentant la réponse des récepteurs les plus aptes à réagir à cet apport de nicotine (158). Cette tasse de café matinale permettrait donc de donner au fumeur une sensation proche de celle apportée par les cigarettes consommées plus tard dans la journée et d'augmenter la satisfaction qu'il en tire (158). L'effet du n-MP est une explication possible de la préférence des fumeurs pour la consommation de café par rapport à celle de thé (150,154), qui n'en contient pas.

IV.C. Conclusion

L'association entre consommation de caféine et de nicotine est un mécanisme complexe, qui est la résultante :

- d'effets comportementaux et sociaux (148,150) ;
- de facteurs génétiques communs à la consommation des deux substances psychoactives (149,153) ;
- de modifications pharmacocinétiques avec une diminution de la demi-vie de la caféine par le tabagisme (148,150,154) ;
- d'un renforcement des propriétés addictives de la nicotine par la caféine (155), vraisemblablement via une augmentation de l'expression des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine par la caféine (157)
- d'une modification de la réponse des nAChR HS et BS par le n-MP, qui « prépare » les récepteurs après une abstinence nocturne et augmente le plaisir tiré de la première cigarette de la journée (158).

Ainsi, il paraît cohérent de conseiller à un patient consommateur de boissons caféinées et de tabac souhaitant arrêter de fumer de réduire sa consommation de boissons caféinées. En effet, l'arrêt de la nicotine signifiera l'arrêt de l'inhibition du métabolisme de la caféine, avec un risque d'augmentation significative des effets de la caféine et un risque d'intoxication si sa quantité n'est pas diminuée (150). De plus, une diminution ou une suppression des prises de café entraînera une diminution des déclencheurs potentiels de la consommation de cigarettes (148). Enfin, pour les consommateurs de café, la suppression du café du matin peut réduire la satisfaction procurée par la première cigarette de la journée via le n-MP (158). Cependant l'arrêt du tabagisme est suffisamment difficile en lui-même sans ajouter aux symptômes du sevrage tabagique ceux du sevrage de caféine. En l'absence de recherche sur l'influence de la consommation de boissons caféinées sur les chances de succès d'un arrêt du tabagisme, il est impossible de donner des recommandations précises. Au vu des données actuelles, on peut émettre l'hypothèse qu'un conseil adapté serait de diminuer la consommation de caféine, tout en reportant à plus tard dans la matinée la première tasse de café pour les fumeurs qui en consomment et souhaitent arrêter le tabac.

V. Caféine et trouble de l'usage de l'alcool

V.A. Corrélation entre consommation d'alcool et de caféine

V.A.1. Etudes observationnelles chez l'Homme

L'association entre consommation de boissons énergisantes et d'alcool est un sujet d'étude largement documenté (5,6,147,160,160–163), dont l'intérêt grandissant s'explique par l'importante consommation de boissons énergisantes mixées à l'alcool (BEMAs), en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes (5,6). L'association de la consommation de boissons caféinées autres que les boissons énergisantes à l'alcool a été moins étudiée mais a fait l'objet de recherches récentes (164,165), portant notamment sur la similarité de l'effet des sodas caféinés et des boissons énergisantes sur la consommation d'alcool (5,165). Bien que contenant de la caféine, les sodas caféinés sont considérés comme une catégorie différente de boissons, ces dernières contenant généralement des quantités de caféine supérieures aux sodas caféinés (166).

En 2008, une étude américaine par O'Brien et collègues regroupant 4271 étudiants de campus américains s'est intéressée à la consommation de BEMAs chez les jeunes adultes (6). Par rapport aux étudiants de la même cohorte consommant de l'alcool non mélangé à des boissons énergisantes, les consommateurs de BEMAs boivent plus d'alcool lors d'une même occasion, présentent deux fois plus d'épisodes de consommation excessive (marqués par plus de 3 verres d'affilée pour les femmes et plus de 4 pour les hommes), 2 fois plus d'épisodes d'ébriété avancée, et rapportent une augmentation de 36% de la consommation d'alcool lors de leur série de verres la plus importante (6).

Drinking Behavior	Non-AmED, n = 2,189 (76%)	AmED, n = 697 (24%)	b† 95% CI	z Statistic	p-Value‡
Typical No. of drinks in single episode	4.5 ± 0.15	5.8 ± 0.17	1.4 (1.1, 1.6)	11.69	<0.001
No. of days with 5/4 heavy episodic drinking in past 30 days	3.4 ± 0.17	6.4 ± 0.23	2.9 (2.5, 3.3)	14.21	<0.001
No. of days drunk in a typical week	0.73 ± 0.04	1.4 ± 0.05	0.70 (0.61, 0.79)	15.44	<0.001
Most No. of drinks in single episode in past 30 days	6.1 ± 0.15	8.3 ± 0.19	2.2 (1.9, 2.5)	14.28	<0.001

Numbers given in first two columns are adjusted means ± SE from multivariable linear mixed-effects regression model adjusting for student gender, age, race, fraternity or sorority status, athlete status, and within-campus clustering.
AmED = alcohol mixed with energy drinks; SE = standard error.
*Students who reported drinking in past 30 days only.
†b is the regression coefficient of the indicator variable comparing AmED to non-AmED drinkers.
‡p-value is from comparing AmED vs. non-AmED for each drinking behavior outcome.

Tableau 8 : Association entre consommation de BEMAs (boissons énergisantes mélangées à l'alcool) et différentes habitudes de consommation d'alcool (6)

Une étude de 2009 par Thombs et collègues portant sur 697 clients en sortie de bars semble confirmer ces résultats en observant que les participants consommant des BEMAs sont trois fois plus à risque de quitter un bar en étant intoxiqués (alcoolémie > 0,8 g/L) que ceux ayant bu de l'alcool seul. Les consommateurs de ces mélanges tendent donc à avoir des degrés d'intoxication alcoolique plus importants que les consommateurs d'alcool seul. La consommation de BEMAs est le facteur de risque le plus important de l'intoxication alcoolique comparé aux suivants : soirées de week-end par rapport à celles de semaine, le sexe, l'âge et le fait d'être étudiant d'université américaine.

En 2011, une étude a ajouté à ces observations deux éléments : d'une part, il pourrait y avoir une relation dose-dépendante entre la consommation de caféine et la consommation d'alcool, et d'autre part, les consommateurs d'alcool mélangé à des sodas (caféinés type cola) présentent des consommations d'alcool similaires à celles des consommateurs de BEMAs (donc augmentées par rapport aux consommateurs d'alcool seul) (165) :

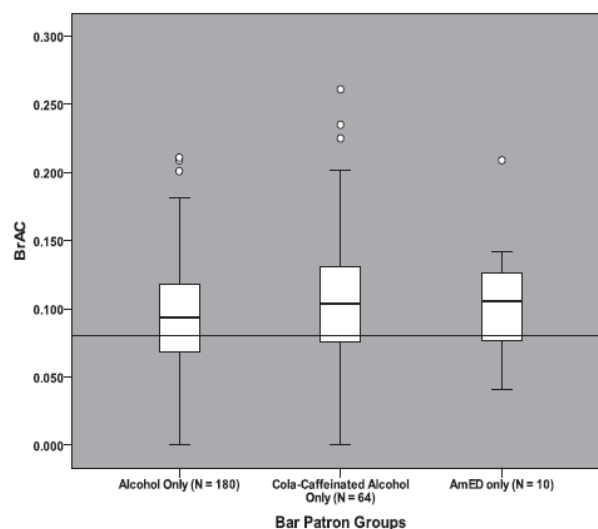


Figure 22 : BrAC (*Breath Alcohol Concentration*) de 3 groupes de clients de bars selon leur consommation : alcool seul, sodas caféinés seulement et BEMAs (boisson énergisante mélangée à l'alcool) seulement. La ligne horizontale correspond à 0,08 g/210 L (limite légale de conduite aux U.S.A.) (165).

Les BrACs (*Breath Alcohol Concentration*) pour chaque groupe ont été de 0,108 (sd = 0,051) pour le groupe de sodas caféinés, 0,091 (sd = 0,044) pour le groupe d'alcool seul et 0,106 (sd = 0,048) pour le groupe de BEMAs. La BrAC du groupe de consommateurs de sodas caféinés est significativement plus élevée ($p < 0,05$) que celle du groupe d'alcool seul, mais ce

n'est pas le cas ($p > 0,05$) du groupe ayant consommé des BEmAs par rapport à l'alcool seul (peut-être du fait de la petite taille du groupe avec seulement 10 consommateurs). Il n'y a pas de différence significative ($p > 0,05$) entre la BrAC après la consommation de sodas caféinés comparée à la BrAC après la consommation de boissons énergisantes (165). Cette observation oriente vers un effet de la caféine sur la consommation d'alcool, la caféine étant l'un des composants en commun des 2 types de boissons caféinées.

La consommation de sodas *lights* (ou *diets*) a été associée à un plus grand risque d'intoxication alcoolique que celle des autres sodas. Les sodas *lights* contiennent de l'aspartame à la place du saccharose. Or, le saccharose ralentit la vidange gastrique d'éthanol et réduit donc la concentration sanguine d'alcool et le risque d'intoxication. Les consommateurs de sodas *lights* ne bénéficient pas de cet effet, en résulte une augmentation de l'intoxication alcoolique chez les consommateurs de sodas *lights* (164). Ceci vient renforcer le caractère préoccupant de la consommation d'alcool mixé à des sodas.

Cet effet des sodas caféinés est particulièrement préoccupant car ceux-ci sont nettement plus souvent mélangés à de l'alcool que les boissons énergisantes (165) tout en ayant un effet similaire (5). On observe une augmentation de la consommation d'alcool par la caféine dans des proportions semblables, quelle que soit la source de la caféine consommée avec l'alcool : BEmAs pré-mélangés (50,3% des boissons consommées), alcool mélangé à des sodas (26,4% des boissons) et BEmAs non pré-mélangés (18,5% des boissons) (5).

En 2017, une méta-analyse par Verster et collègues a observé que les consommateurs habituels de BEmAs ne consomment pas plus d'alcool lorsqu'ils consomment des BEmAs que lorsqu'ils consomment de l'alcool seul (167). Cette observation va à l'encontre d'un effet de la caféine augmentant la consommation d'alcool. En effet, les auteurs mettent en avant une hypothèse de comportement chez un groupe : les plus grands consommateurs d'alcool consomment aussi plus de boissons énergisantes que ceux qui consomment des quantités plus faibles d'alcool, causant cette association entre caféine et consommation augmentée d'alcool (167). Cette consommation plus élevée de BEmAs chez les consommateurs d'alcool pourrait être expliquée par l'association entre consommation de boissons sucrées et d'alcool indépendamment du contenu en caféine des boissons. En effet, le sucre augmente la consommation d'alcool chez le rat ; et pourrait avoir le même effet chez l'Homme (168,169). L'étude de Verster et collègues met aussi en avant une moindre consommation d'alcool par les consommateurs habituels de BEmAs lors des événements où ils consomment des BEmAs par

rapport aux événements où ils ne consomment que de l'alcool (167), ce qui va à l'encontre de l'association entre consommation de caféine et d'alcool.

La littérature fait donc état d'une association entre la consommation de caféine mélangée à l'alcool et une consommation d'alcool augmentée par rapport à l'alcool seul, indépendamment de la boisson contenant la caféine (165). Cependant la responsabilité de la caféine est contestée (167) et la potentielle augmentation de consommation alcoolique sous l'effet de la caféine est impossible à prouver uniquement en interrogeant des clients en sortie de bars.

V.A.2. Etudes chez l'animal

En 2021, une étude de Holstein et collègues a montré que l'administration intrapéritonéale de caféine (5 et 10 mg/kg) chez les rats Long-Evans s'accompagnait d'une augmentation significative de l'auto-administration par voie orale d'alcool sucré. Ces doses de caféine ont aussi augmenté la motivation à obtenir l'alcool sucré pour une dose de 5 mg/kg. La dose de 10 mg/kg n'a cependant pas augmenté la motivation à obtenir de l'alcool sucré par rapport à celle de 5 mg/kg. A 20 mg/kg, l'auto-administration était diminuée par rapport à 5 et 10 mg/kg et n'était pas significativement supérieure à celle observée sans caféine (170). 20 mg/kg est une dose très élevée, correspondant à 1400 mg pour un humain de 70 kg soit plus de 10 tasses de café. Les équivalences exactes entre humain et rat pour les doses de caféine sont inconnues mais les DL 50 (dose létale pour 50%) peuvent donner une indication : 150 à 200 mg/kg pour l'Homme (171) et 367 mg/kg pour les rats (172) soit près du double. On peut émettre l'hypothèse que 20 mg/kg chez le rongeur soit équivalent à 10 mg/kg chez l'Homme, du moins pour ce qui est de la toxicité, une dose qui reste très élevée (700 mg pour un adulte de 70 kg). La motivation était mesurée par ratio progressif. Cette étude a aussi conclu à l'absence d'effet de la caféine sur l'auto-administration ou la motivation à consommer du sucre (170). Des doses modérées de caféine (5 à 10 mg/kg) augmentent donc l'auto-administration et la motivation à obtenir de l'alcool chez le rat (170).

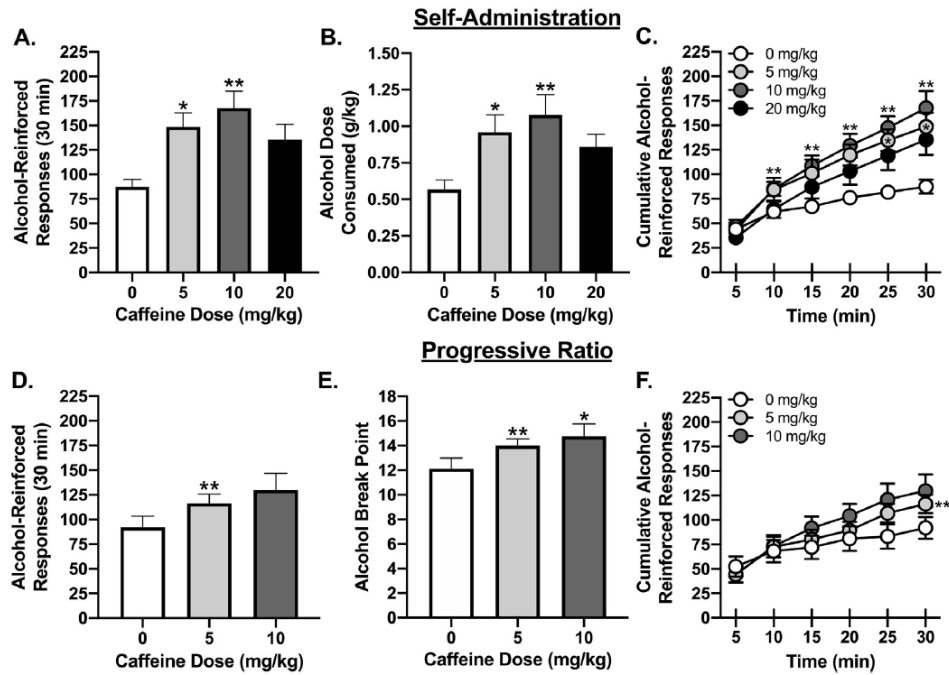


Figure 23 : Mesure de l’auto-administration et de la motivation à consommer de l’alcool selon la dose de caféine administrée.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ comparé au contrôle (0 mg/kg) (170)

Une étude de 2013 a atteint des conclusions comparables pour une dose de caféine de 5 mg/kg, avec une augmentation de l’auto-administration intraveineuse d’alcool chez des rats Sprague-Dawley pour cette dose, mais une diminution de l’administration d’alcool pour des doses de caféine plus élevées (10 et 20 mg/kg) par rapport à l’auto-administration sans caféine (156). Ici, la caféine était administrée par voie sous-cutanée ou par gavage.

D’autres études ont observé une absence d’effet de la caféine sur la consommation d’alcool pour des doses de 7 à 8 mg/kg (173) et de 10 à 15 mg/kg (174). Ces résultats ont été obtenus chez des rats Wistar (173) et des souris C57BL/6J (174) recevant la caféine et l’alcool par voie orale.

Les souris adolescentes et adultes sont affectées différemment par le mélange alcool-caféine (175). Les souris adolescentes montrent une augmentation de la stimulation du système nerveux central, mais pas les adultes. Ceci n’affecte pas l’augmentation de la consommation d’alcool par la caféine, qui touche les deux groupes. On peut donc supposer une sensibilité augmentée des souris adolescentes aux effets stimulants des BACs (boissons alcoolisées caféinées) (175).

Les rats mâles et femelles sont aussi affectés différemment par le mélange alcool-caféine (176). Les rats femelles ont montré une augmentation de leur anxiété lors de la consommation du mélange par rapport à l'alcool seul, alors que le mélange a un effet anxiolytique sur les rats mâles. Ceci n'affecte pas l'augmentation de la consommation d'alcool par la caféine, qui touche à nouveau les deux groupes (176).

La nature de l'effet de la caféine sur la consommation d'alcool chez les rats est donc dépendante de la dose de caféine : à une dose de 5 mg/kg, on observe une augmentation de l'auto-administration d'alcool tandis qu'on n'observe pas d'effet à partir de 7-8 mg/kg et aucun effet voire une diminution à des doses plus élevées (10 à 20 mg/kg). La différence d'effet observée entre les études, notamment pour la dose de 10 mg/kg (170), pourrait être due non seulement aux doses utilisées, mais aussi à la voie d'administration et aux races de rats utilisées (174,176,177). Les observations sont néanmoins en faveur d'un effet augmentant de la caféine sur l'auto-administration d'alcool à 5 mg/kg chez les rats.

Par ailleurs, les souris adolescentes seraient plus sensibles aux effets stimulants du mélange alcool-caféine (175), et les souris femelles moins sensibles à l'effet anxiolytique du mélange alcool-caféine (176). Ces différences résultent cependant en des consommations d'alcool similaires (175,176).

V.A.3. Effet de la caféine sur la remise à disposition de l'alcool chez l'animal et effet selon la consommation habituelle d'alcool

En 2019, une étude de SanMiguel et collègues a mis en évidence un effet différent de la caféine selon le degré de consommation d'alcool normal des souris la recevant (177). Les souris utilisées étaient des souris C57BL/6JRccHsd (177) recevant la caféine par injection intrapéritonéale et l'alcool par voie orale. En séparant les souris en 3 groupes ayant des consommations d'alcool différentes (faible, modérée et élevée), une augmentation significative de la consommation d'alcool n'a été observée qu'au sein du groupe ayant une consommation d'alcool modérée. Cette augmentation a été observée à des doses de caféine allant de 2,5 à 20 mg/kg (177).

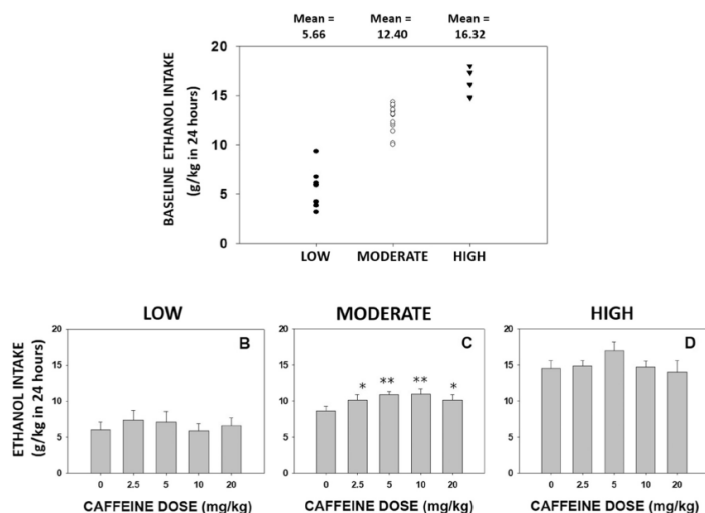


Figure 24 : Auto-administration d'alcool moyenne sur 3 jours avec des séances de 24h d'apport selon la dose de caféine consommée chez 3 groupes de souris séparées selon leur consommation normale d'alcool.

*p <0,05 ; **p <0,01 comparé au contrôle (0 mg/kg de caféine) (177)

Ainsi, la caféine augmenterait la consommation d'alcool seulement chez les consommateurs modérés d'alcool, et cet effet serait visible à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg chez les souris (177). L'apparente contradiction de ces doses comparées à d'autres études (156,173,174) peut s'expliquer par le fait que SanMiguel et collègues ont séparé les souris en 3 groupes selon leur niveau de consommation habituelle d'alcool. On peut supposer que cela a eu pour effet d'augmenter la sensibilité des résultats dans la population à même d'exprimer une augmentation de la consommation d'alcool sous l'effet de la caféine : les consommateurs modérés d'alcool (177). Cette étude a aussi observé une diminution de la reprise de consommation d'alcool chez les souris recevant de la caféine par rapport aux souris sans caféine après des périodes de privation d'alcool (177). La caféine a été administrée par injection intra-péritonéale au premier jour de la remise à disposition de l'alcool à une dose de 5 mg/kg. Les périodes de privation avaient une durée de 4 jours, de même que les périodes de remise à disposition de l'alcool (177).

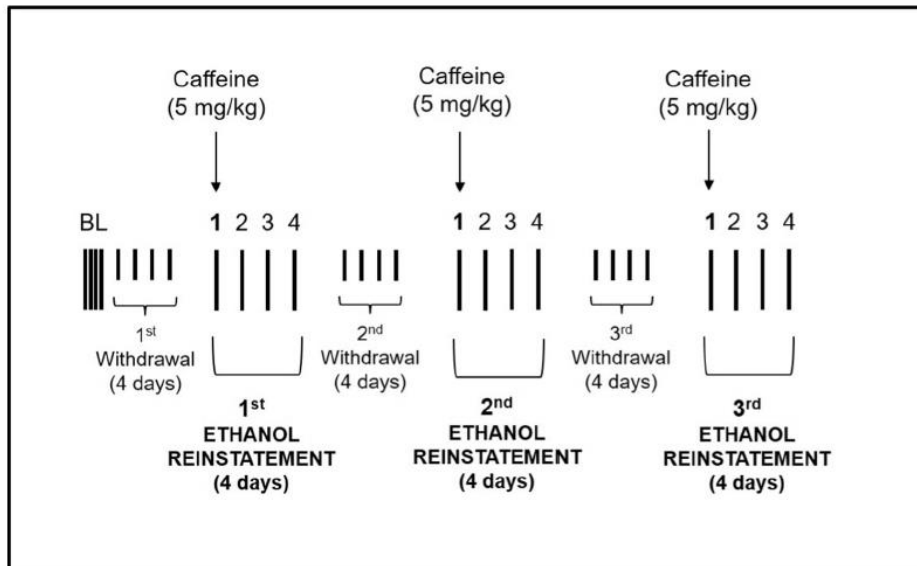


Figure 25 : Illustration de l'alternance des phases de privation et de remise à disposition de l'alcool (177)

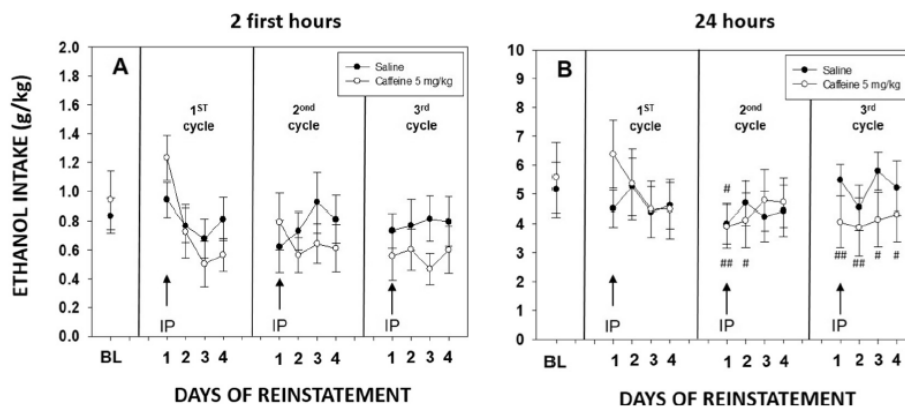


Figure 26 : Effet de la caféine sur l'auto-administration moyenne d'alcool lors des 2 premières heures (A) et au bout de 24h (B).

#p<0,05 ; ##p<0,01 comparé au contrôle (saline) (177)

Pour chaque période, aucune différence significative d'auto-administration d'alcool n'a été observée lors des 2 premières heures. Une diminution de la consommation d'alcool chez le groupe consommant de la caféine par rapport à celui n'en consommant pas (« saline », **Figure 26**) peut en revanche être observée dans certaines conditions sur une durée de 24 heures (177) :

- 1^{ère} période de remise à disposition d'alcool : aucun effet significatif de la caféine n'est observé ;
- 2^{ème} période de remise à disposition d'alcool : la diminution de consommation d'alcool est significative chez les souris avec caféine par rapport à celles sans caféine lors des 2 premiers jours ;
- 3^{ème} période de remise à disposition d'alcool : l'effet est significatif dès le 1^{er} jour de la remise à disposition d'alcool (moment où la caféine est administrée) et persiste au moins jusqu'au 4^{ème} jour (durée de la période d'expérimentation) (177).

Un effet de la caféine permettant de prévenir le retour de la consommation d'alcool est soutenu dans la littérature, avec une étude en 2018 par Okhuarobo et collègues. Ils ont observé chez des rats Wistar recevant de la caféine une diminution de la reprise de consommation d'alcool après un arrêt de 3 jours (par rapport à la consommation d'alcool normale des rats). Cet effet n'a été significatif qu'à une dose de 10 mg/kg, pas à 2,5 ou 5 mg/kg (178) alors que Sanmiguel et collègues ont observé un effet à 5 mg/kg (177).

Il apparaît donc que la consommation de caféine dans des quantités suffisantes peut aider à réduire la consommation d'alcool chez les rats lors de la remise à disposition de l'alcool (177,178).

Chez les rongeurs ayant des consommations habituelles modérées d'alcool, on observe un effet dose dépendant de la consommation de caféine augmentant la consommation d'alcool jusqu'à 20 mg/kg de caféine (156,177). Cet effet n'est pas retrouvé chez les rats consommant habituellement des quantités faibles ou élevées d'alcool.

Administrée après une période de privation d'alcool, la caféine pourrait prévenir la reprise de la consommation d'alcool (à partir de 5 à 10 mg/kg de caféine) (177).

V.A.4. Etudes expérimentales chez l'Homme

Une étude en double aveugle de 2017 par Sweeney et collègues a évalué la préférence entre BAC et alcool seul parmi 31 participants. L'étude a aussi relevé leur auto-administration d'alcool, leur ressenti d'effet sur leur état, leur préférence en termes de goût, leurs fonctions psychomotrices et l'historique de consommation alcoolique et caféinée ceux qui préféraient l'alcool seul ou avec caféine (179). Les BACs contenaient 60 mg de caféine et 14 g d'alcool pour 180 ml, et l'alcool sans caféine contenait 2,2 mg de quinine et 14 g d'alcool pour 180 ml (179). A l'issue de 6 séances en double-aveugle alternant entre la boisson A (alcool sans caféine) et la boisson B (alcool caféiné), 20 (65%) des participants ont préféré s'administrer la boisson d'alcool caféiné (B) lors de la 7^{ème} séance où ils avaient le choix de leur boisson. Ceci montre une préférence de la majorité des participants pour l'alcool mélangé à la caféine. L'étude n'a pas observé de différence significative au niveau de la quantité d'alcool ingérée ou de l'alcoolémie entre les séances avec ou sans caféine (179). Lors des séances avec caféine, les capacités psychomotrices des participants ont été significativement moins diminuées que lors de la consommation d'alcool seul. La caféine n'a pas eu un impact significatif sur l'appréciation du breuvage rapportée par les participants. Le choix final chez une majorité de participants de consommer la boisson avec caféine n'a donc vraisemblablement pas été motivé par une préférence de goût. La stimulation et la sédation subjectives ont aussi été évaluées en questionnant les participants : lors des séances où ils consommaient de l'alcool caféiné, les participants ont rapporté ressentir une stimulation plus élevée et une sédation moindre par rapport aux séances où ils consommaient de l'alcool seul. Les participants ont eu des ressentis d'intoxication et de stimulation similaires indépendamment de leur choix de boisson lors de la dernière séance.

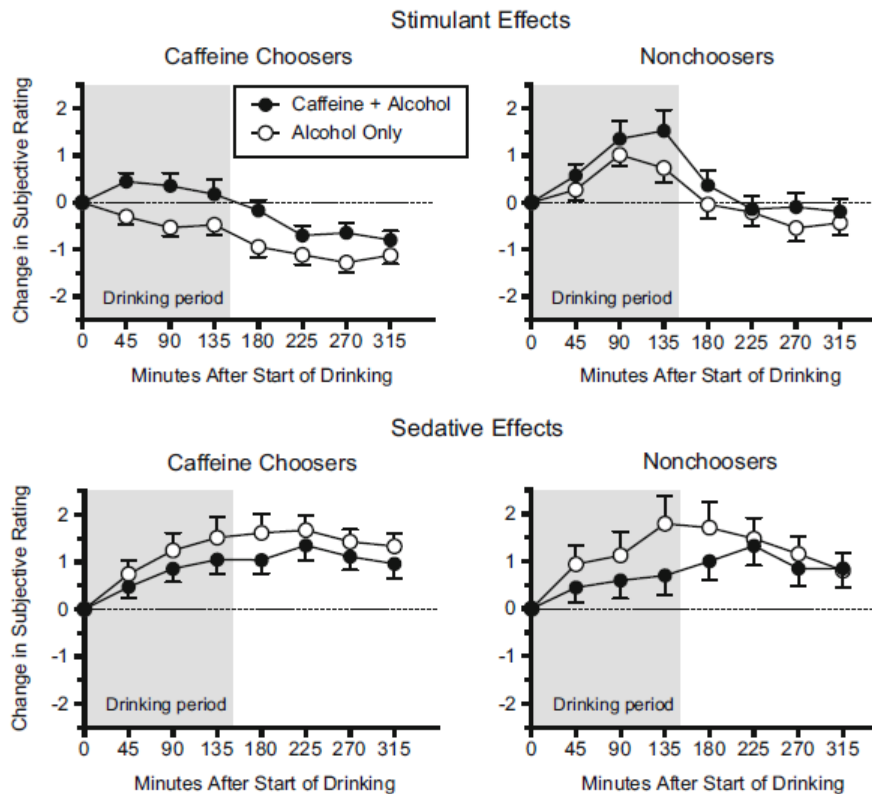


Figure 27 : Evolution de la perception de l'effet stimulant et sédatif des boissons en utilisant la *Biphasic Alcohol Effects Scale*. Les moyennes sont représentées pour ceux qui choisirent le mélange caféine + alcool et pour ceux qui choisirent l'alcool seul lors de la dernière séance (179).

L'alcoolémie des participants a été mesurée au cours des expérimentations, et une limite à leur consommation d'alcool a été mise en place s'ils dépassaient un certain seuil. De plus, le contexte social qui accompagne habituellement la prise d'alcool était absent lors de l'expérience (179). Ces deux facteurs ont pu diminuer la consommation d'alcool par rapport à ce que ces mêmes participants auraient consommé hors du cadre expérimental.

Les résultats de cette étude sont cohérents avec ceux obtenus en 2014 par McKetin et Coen (180). Leur étude en double aveugle a porté sur 80 participants répartis en 2 groupes. Pour un groupe, l'alcool a été mélangé à une boisson énergisante, et pour l'autre à de l'eau gazeuse. Les deux mélanges ont aussi reçu 200 mL de jus de fruits pour en masquer le goût (180). L'étude a conclu à une augmentation significativement plus importante du désir de consommer de l'alcool (mesuré par questionnaire) entre avant et après la consommation de la boisson chez le groupe consommant des BEmAs par rapport à l'alcool seul (180).

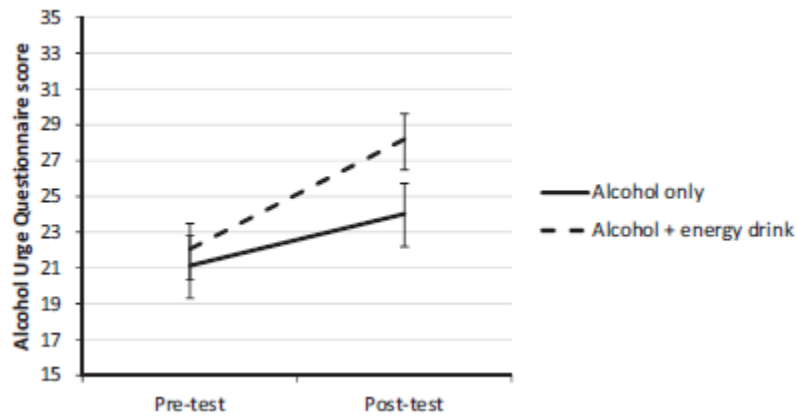


Figure 28 : Moyenne des scores d’envie d’alcool obtenus par questionnaire avant et après la consommation des boissons (180)

L’étude a aussi observé une diminution de la BrAC pour la même quantité d’alcool consommée lorsque l’alcool est mélangé à la boisson énergisante. L’augmentation du désir d’alcool lors de la consommation de BEmAs (par rapport à celle observée avec l’alcool seul) n’est significative que pour des BrAC de 0,04% et plus (BrAC correspondant à environ 2 verres d’alcool) (180).

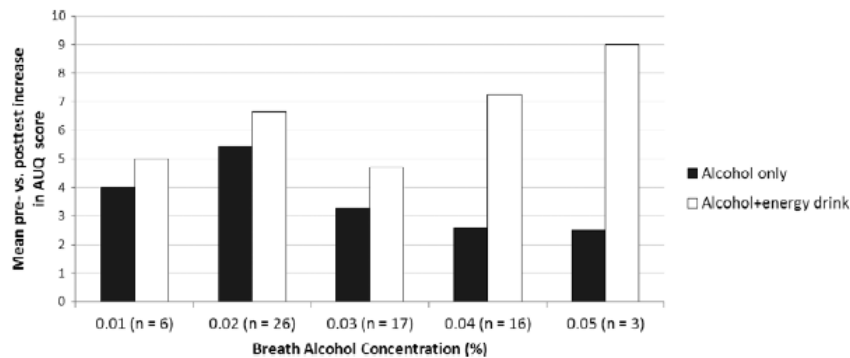


Figure 29 : Moyenne des scores d’envie d’alcool obtenus par questionnaire avant et après la consommation des boissons selon la BrAC (*Breath Alcohol Concentration*) (180)

La BrAC (mesurée 30 minutes après la consommation de la boisson), plus faible chez les consommateurs de BEmAs que chez les consommateurs d’alcool pur, peut être expliquée par l’effet des glucides sur le métabolisme de l’alcool, diminuant ses concentrations sanguines (180) en ralentissant la vidange gastrique (164).

L'augmentation du désir de consommer de l'alcool par la caféine est soutenu par au moins une autre étude chez l'Homme : Marczinski et collègues en 2016 (160). Celle-ci confirme la diminution de BrAC à quantités d'alcool consommées équivalentes chez les consommateurs de BEmAs (par rapport à l'alcool seul) (180). Dans cette étude, la consommation d'alcool était jugée plus satisfaisante par les consommateurs lorsque l'alcool était mélangé à des boissons énergisantes (160). Cela peut être en partie expliqué par une augmentation via la caféine de l'effet stimulant de l'alcool (160). Notons que cette étude observe une préférence en termes de goût de la BEmAs par rapport à l'alcool, contrairement à Sweeney et collègues (179).

En 2014, Benson et collègues ont publié une méta-analyse portant sur 9 études expérimentales évaluant la perception d'intoxication alcoolique chez des participants consommant des BACs ou de l'alcool seul (181). L'analyse n'a pas observé de différence significative d'intoxication subjective entre la consommation d'alcool seul et de BACs, à des doses de caféine de 2,5 à 5,5 mg/kg (soit 46 à 383 mg par personne) et des BrACs de 0,032 à 0,12% (181).

Le mélange alcool-caféine aurait donc pour effet une augmentation du désir de consommer de l'alcool et une diminution de l'alcoolémie pour la même quantité d'alcool ingérée par rapport à l'alcool seul (160,180). Même en prenant en compte cette diminution d'alcoolémie, le mélange caféine-alcool suscite un plus grand désir de consommation que l'alcool seul à des alcoolémies élevées (160,180). L'augmentation du désir d'alcool particulièrement importante à des alcoolémies élevées va dans le sens d'une diminution du sentiment d'intoxication alcoolique mentionné dans la littérature : la caféine diminue l'intensité des effets handicapants de l'alcool, résultant en un désir de consommer plus d'alcool (160,180). Cependant, une augmentation effective de la consommation d'alcool n'a pas pu être mise en avant lors d'études expérimentales chez l'Homme. Cette absence d'augmentation peut être due aux conditions de l'expérience (absence de cadre social, surveillance de l'équipe de recherche) ou à des mécanismes encore inconnus (162,182,183).

Une augmentation de la consommation d'alcool par le mélange avec de la caféine n'a pas pu être observée en conditions expérimentales chez l'Homme (179). Il y a cependant corrélation entre consommation de caféine et augmentation de la consommation d'alcool chez les clients en sortie de bars (165). Cette corrélation est explicable par une préférence de goût pour les BACs, une augmentation de l'excitation (179) et une possible (181) diminution de la sédation induite par l'alcool. L'absence d'environnement social inhérent à l'expérimentation pourrait expliquer la différence de consommation d'alcool entre le cadre expérimental et le cadre social (179).

V.B. Hypothèses expliquant l'association entre consommation d'alcool et de caféine

V.B.1. Hypothèse d'une augmentation de l'excitation et d'une diminution de l'intoxication ressentie

Le principal mécanisme mis en avant pour expliquer les niveaux d'alcoolémie plus importants avec les mélanges alcool-caféine par rapport à l'alcool seul est la diminution du sentiment d'intoxication alcoolique causé par la caféine. Cela se traduit par un sentiment d'augmentation de la vigilance et de diminution de la fatigue, tendant à augmenter le désir de continuer à boire (162,181–183). Cet effet est probablement lié à l'effet stimulant de la caféine. En effet, la consommation d'autres stimulants comme la cocaïne augmente la consommation d'alcool (160,170). La consommation de BACs est ainsi associée à une augmentation de la consommation d'alcool, du temps passé à boire, de l'alcoolémie mesurée et à un plus grand risque d'intoxication alcoolique (183,184).

Sweeney et collègues soutiennent cette hypothèse, expliquant la préférence de la majorité des participants pour la boisson caféinée par l'augmentation de l'effet stimulant et la diminution de l'effet sédatif par rapport à l'alcool seul (179). Cette hypothèse est cohérente avec les observations d'autres études : les consommateurs de BEmAs déclarent rester « alertes plus longtemps » et avoir « plus d'énergie pour faire la fête » (179,185). Les études animales font des observations allant dans ce sens, en montrant notamment une absence de sédation chez les souris consommant un mélange alcool-caféine et un niveau de stimulation semblable à celles consommant de la caféine uniquement (174). Chez l'Homme, l'effet de la caféine diminuant la capacité à estimer sa propre alcoolémie est controversé (181). Cette hypothèse est cependant soutenue par l'augmentation des comportements à risques, comme la conduite en état d'ivresse,

lors de la consommation du mélange alcool-caféine pour les mêmes taux d'alcool par rapport à l'alcool seul (162,182,183,186).

Chez le rat, le renforcement de la consommation d'alcool par la caféine début après seulement 5 minutes à une dose de 10 mg/kg, et après 20 minutes pour 5 mg/kg (170). Ce délai est insuffisant pour observer l'effet sédatif qui apparaît 20 minutes après la consommation d'alcool (174). L'augmentation de la consommation d'alcool observée n'est donc pas explicable uniquement par l'atténuation des effets négatifs de l'alcool par la caféine (170). De plus, la motivation à consommer de l'alcool est augmentée par la caféine malgré des doses non sédatives d'alcool (170). Par conséquent, on peut faire l'hypothèse que la caféine augmente la consommation d'alcool, ceci indépendamment de la diminution par la caféine de la sédation induite par l'alcool. Cette diminution de la sédation étant débattue (181), on peut en déduire que l'augmentation de la consommation d'alcool est vraisemblablement imputable à l'effet excitant de la caféine.

Il est donc judicieux d'analyser séparément les effets de la caféine sur le niveau d'excitation d'une part et sur la perception de l'intoxication alcoolique d'autre part (181).

V.B.2. Hypothèse d'une préférence au sein d'une population pour les BACs

Les interrogations des consommateurs sur le degré de satisfaction qu'ils tirent des boissons mélangées rapportent que les BACs apportent une plus grande satisfaction que l'alcool seul, une plus grande appréciation de la boisson et le désir d'en consommer plus (160). Ainsi, 31% des consommateurs de BEmAs seraient motivés à en boire pour des raisons de goût seulement (163). Dans l'étude de Sweeney et collègues, les participants ayant choisi la caféine mélangée à l'alcool plutôt que l'alcool seul à la fin de l'expérimentation ont rapporté une quantité significativement plus élevée de jours avec consommation d'alcool et de boissons alcooliques consommées par mois que ceux qui n'ont pas choisi la caféine (179). De plus, la consommation d'alcool n'est pas augmentée lors des séances où les participants ont bu des BACs par rapport à celles où ils ont bu de l'alcool seul. Ces deux éléments vont à l'encontre d'une relation de causalité où la caféine augmenterait la consommation d'alcool, et en faveur d'une prédisposition des consommateurs de quantités importantes d'alcool à la consommation de caféine (179).

Cette hypothèse est soutenue par Verster et collègues qui observent chez les plus forts consommateurs d'alcool une absence d'augmentation de l'intoxication alcoolique lors de la

consommation de BEmAs (par rapport à la consommation d'alcool seul). Les auteurs en déduisent que la consommation de BEmAs est « un comportement parmi un ensemble de comportements exprimés par certains traits ou phénotypes » (167). Les différences de consommation d'alcool observées dans les études entre les consommateurs de BEmAs et d'alcool seul seraient ainsi dues à des différences de populations. Les personnes consommant plus d'alcool consommeraient aussi plus de boissons énergisantes que celle consommant moins d'alcool. Les personnes consommant plus d'alcool ne consommeraient pas plus d'alcool lorsqu'il est mélangé à des boissons énergisantes que lorsqu'il est consommé seul (167).

Enfin, Ayoub et collègues en 2020 ont mis en avant l'augmentation de la consommation d'alcool par le fructose chez le rat (168). Cette augmentation pourrait aussi avoir lieu chez l'Homme et particulièrement chez l'adolescent. Les boissons sucrées agiraient comme une « porte d'entrée » à la consommation d'alcool alors que le goût de l'alcool n'est originellement pas apprécié (169).

V.B.3. Hypothèse d'un effet spécifique de la caféine chez les consommateurs modérés d'alcool

Les résultats obtenus chez des rongeurs lorsqu'on les catégorise en fonction de leur consommation d'alcool habituelle semblent soutenir les résultats de Vester et collègues. On observe un effet d'augmentation de la consommation d'alcool par la caféine uniquement chez les rongeurs ayant une consommation habituelle d'alcool modérée ; pas chez ceux ayant une consommation élevée ou faible (177). Cette augmentation a lieu avec des doses de caféine allant de 5 à 20 mg/kg. La caféine pourrait donc augmenter la consommation d'alcool chez les consommateurs occasionnels d'alcool.

Les auteurs proposent que les consommateurs de faibles quantités d'alcool ne voient pas leur consommation augmentée par la caféine à cause de l'effet anxiogène de la caféine. Les grands consommateurs alcool ne verraient pas leur consommation augmentée car les effets de l'alcool auraient déjà atteint un plafond (177). Ceux consommant des quantités modérées d'alcool verraient cependant leur motivation à consommer de l'alcool augmenter en percevant moins les effets négatifs de l'alcool (177).

Chez l'Homme, on observe chez les forts consommateurs d'alcool une diminution de la consommation d'alcool lorsqu'il est mélangé à la caféine (167). Dans la population générale en revanche, la consommation de BACs augmente la consommation d'alcool (6). Cet effet selon

la consommation habituelle d'alcool est également observé chez l'animal (177). On peut donc faire l'hypothèse de mécanismes semblables chez l'Homme et chez le rongeur.

V.B.4. Hypothèse d'un effet de la caféine sur la sécrétion de dopamine

La caféine est un antagoniste des récepteurs de l'adénosine et l'alcool augmente la sécrétion de dopamine (156). La caféine, en agissant comme antagoniste sur les récepteurs à l'adénosine, augmente la libération de dopamine par l'organisme (156,187,188). Ingérée à des doses modérées ou faibles (5 mg/kg), la caféine aurait donc un effet « préparateur » via une faible libération de dopamine (156) causant l'envie chez les participants d'obtenir des quantités de dopamine plus importantes. Cet effet préparateur serait perdu à des doses plus élevées (au-delà de 5 mg/kg) de caféine. La libération de quantités de dopamines suffisantes pour satisfaire l'envie du consommateur rendrait l'alcool moins désirable, alcool et caféine causant tous deux une augmentation de la libération de dopamine (156,170). Un effet préparateur similaire est observé lors de l'administration d'antagonistes des récepteurs A2 de l'adénosine (189). Il est intéressant de noter qu'un article de 2015 par Volkow et collègues (190) a observé une augmentation de l'expression des récepteurs de la dopamine et pas de la sécrétion de dopamine lors de la consommation de caféine (190). Cette hypothèse expliquerait l'effet préparateur d'une faible dose de caféine mais n'expliquerait pas la diminution de la consommation d'alcool lors de la consommation de caféine à doses élevées (156).

V.C. Conclusion

La corrélation entre consommation d'alcool élevée et consommation de boissons caféinées doit ainsi être expliquée différemment selon le groupe et les quantités d'alcool et de caféine considérées :

- Chez les consommateurs prompts à consommer des quantités plus **élevées** d'alcool, la corrélation avec la consommation de boissons énergisantes est due à une propension chez eux à consommer plus de boissons énergisantes que la population générale. Au cours d'un événement de consommation d'alcool donné, consommer des boissons énergisantes n'augmente pas celle d'alcool pour les grands consommateurs d'alcool, et aurait même tendance à la diminuer. La caféine n'augmenterait pas la consommation d'alcool car cette dernière aurait déjà atteint un plafond (177).
- Chez les consommateurs plus **modérés** d'alcool, la consommation d'un mélange alcool-caféine augmenterait celle d'alcool en provoquant une diminution des effets sédatifs de l'alcool, une augmentation de l'éveil et une capacité à boire plus et à faire la fête plus longtemps. Ces consommateurs ont un sentiment global de satisfaction supérieur en consommant de l'alcool mélangé à un soda ou à une boisson énergisante que lorsqu'ils consomment de l'alcool seul (177).
- Chez les consommateurs **légers** d'alcool, la consommation de caféine mélangée n'augmente pas celle d'alcool à cause de l'effet anxiogène de la caféine, non contrebalancé par l'effet calmant de l'alcool à ces faibles quantités (177).
- Consommer de la caféine en quantités modérées créerait un effet « préparateur » en causant la libération de dopamine. La libération d'une petite quantité de dopamine pousserait à chercher la libération d'une quantité plus importante. Le consommateur chercherait donc à augmenter cette libération en consommant de l'alcool (156).
- Consommer une quantité trop importante de caféine causerait la libération de quantités de dopamine suffisantes pour rendre l'alcool moins désirable.

Enfin, le sucre ajouté provenant des boissons énergisantes et des sodas peut augmenter lui aussi la consommation d'alcool (180) en diminuant l'alcoolémie par un ralentissement de la vidange gastrique (164) et en augmentant directement la consommation d'alcool (168). Cet effet peut s'ajouter à celui de la caféine et est d'intérêt particulier étant donnée la popularité du mélange de sodas caféinés (par définition sucrés) à l'alcool (165). Il semble raisonnable de généraliser les observations faites par les études s'intéressant à l'effet des boissons énergisantes sur la consommation d'alcool à l'effet des sodas caféinés sur cette dernière, les effets des 2 mélanges étant similaires (5,164,165).

Des recherches récentes sur l'effet de l'administration de caféine lors de la remise à disposition de l'alcool après une période d'arrêt chez des rats habitués à en consommer permettent de supposer un usage possible chez l'Homme dans le cadre du sevrage alcoolique (177,178). La recherche future explorera peut-être l'effet chez l'Homme de la consommation de caféine sur le succès des tentatives d'arrêt de consommation d'alcool.

Après le retrait du marché américain des BEmAs pré-mélangées suite à une alerte de la FDA en 2010 (185), le mélange de boissons caféinées à l'alcool reste une pratique courante en particulier chez les plus jeunes. Au vu des risques associés à la consommation excessive d'alcool dans la population générale et de la possible augmentation de ces risques chez les adolescents et jeunes adultes (175), une vigilance particulière vis-à-vis de ces habitudes de consommation chez les jeunes est recommandée. De plus, les adolescents et jeunes adultes pourraient avoir une sensibilité particulière au mélange alcool-caféine (175) avec des retentissements sur l'anxiété dans la vie adulte (176). Ces observations n'ont été faites que sur des rongeurs mais suggèrent que la consommation du mélange peut mener à des conséquences négatives sur l'anxiété, conséquences aggravées chez les femmes adultes (176). Les femmes ont des alcoolémies plus élevées que les hommes aux mêmes doses consommées (191). Elles sont aussi plus à risque de développer une dépendance à l'alcool et de subir une perte de tissu cérébral due à sa consommation (192). Les BACs constituent donc un risque de santé particulièrement important chez les femmes. Ces risques s'ajoutent aux effets négatifs de la consommation d'alcool seul et justifient une surveillance particulière des mélanges alcool-caféine ; en particulier chez les adolescents et jeunes adultes (193).

VI. Agressivité

VI.A. Impact de la consommation de caféine sur l'agressivité

L'impact que peut avoir la caféine sur le comportement humain est particulièrement intéressant du fait de l'importance de sa consommation. L'augmentation de l'éventail de sources possibles de caféine et les stratégies commerciales récentes ont mené à une augmentation de la consommation de caféine, en particulier chez adolescents et jeunes adultes. Sa consommation a été associée à des comportements à risque, problèmes sociaux et académiques et risques d'intoxication (notamment lorsqu'elle est mélangée à l'alcool) (194). Nous allons nous intéresser spécifiquement aux résultats de la recherche sur le possible impact de la caféine sur les comportements agressifs des consommateurs.

VI.A.1 Chez l'adolescent

En 2015, une étude réalisée en Islande a étudié l'impact de la consommation de café et d'alcool sur la colère et les comportements violents d'adolescents de 15 à 16 ans. 3670 étudiants (50,2% de filles) ont rempli le questionnaire (194). L'étude a observé que la consommation de café est corrélée à la fréquence de comportements violents, particulièrement chez les adolescentes, pour qui la consommation de café y est associée plus fortement que celle d'alcool (194). Une consommation élevée de caféine est corrélée à des comportements agressifs plus fréquents chez les adolescentes de 9 à 13 ans, au même titre que la consommation de glucides simples (195). Chez les adolescents masculins la hiérarchie inverse est observée, l'alcool étant plus fortement associé à un comportement violent que la consommation de café (194). La consommation de jusqu'à 3 boissons caféinées par jour n'a pas été associée à une augmentation significative des comportements agressifs. En revanche, ces comportements agressifs ont été significativement associés à une consommation de boissons caféinées supérieure à 4 par jour, considérée comme élevée (196). La consommation de caféine en quantité élevée a aussi été associée à des scores plus élevés dans le *Youth self-report* (YSR) et le *Child behaviour checklist 6-18* (CBCL/6-18) (signifiant des symptômes plus importants), deux tests utilisés pour mesurer les problèmes comportementaux chez les jeunes (196).

En 2012, Solnick et Hemenway ont étudié l'association entre consommation de sodas non *light* et comportements violents. L'étude a porté sur un total de 1878 adolescents d'un âge moyen de 16 ans (14 à 18 ans) inscrits dans les lycées publics de la ville de Boston, aux Etats-Unis. Elle a conclu à une augmentation significative de la probabilité de porter une arme et d'être violent envers les autres adolescents, leur famille ou leurs partenaires chez les participants ayant une consommation de plus de 5 canettes de soda par semaine. 30% de l'échantillon a consommé plus de 5 canettes de soda par semaine (50).

	Soft drink consumption in past 7 days			
	≤1 can (N=722)	2–4 cans (N=414)	5–7 cans (N=237)	14+ cans (N=245)
Carried gun or knife	23.2%	33.1%	37.8%	42.7%
Violent towards peers	35.1%	46.1%	54.7%	58.6%
Violent in dating relationship	15.3%	17.6%	25.3%	26.9%
Violent towards children in family	25.4%	30.3%	38.7%	45.3%

Tableau 9 : Proportion de comportements violents ou prédisposants selon la consommation de sodas sur 7 jours (50). Les pourcentages sont significativement différents pour chaque variable au sein des 4 catégories, $p < 0,001$.

La consommation de 5 sodas ou plus par semaine est associée à une augmentation de 9 à 15 points en pourcentage de la probabilité de commettre des actes violents par rapport à la consommation de 4 sodas ou moins. La consommation de boisson a été mesurée en canettes de 355 mL, les canettes de 590 mL étant comptabilisées comme 2 canettes (50).

En 2020 Shi et collègues ont publié une méta-analyse qui confirme ces résultats en utilisant des données portant sur plus de 250 000 adolescents de 12 à 18 ans dans 64 pays. Chaque consommation d'un soda supplémentaire par jour y est associé à une augmentation de 11% de la fréquence des comportements agressifs (197).

VI.A.2. Chez l'adulte

Des études récentes ont mis la caféine à des niveaux de corrélation comparables à l'alcool dans son lien avec les comportements agressives (198). Ces études viennent remettre en question des études précédentes, qui n'avaient pas observé de corrélation entre comportements violents et consommation de caféine (199).

	β Current Consumption	t	P	β Lifetime Consumption	t	p
Caffeine						
Composite Aggression	0.14	4.62	<0.001	0.14	4.40	<0.001
Composite Anger	0.13	3.59	<0.001	0.13	3.59	= 0.001
Composite Impulsivity	0.13	3.20	= 0.001	0.10	2.28	= 0.023
Alcohol						
Composite Aggression	0.10	3.23	= 0.001	0.10	3.09	= 0.002
Composite Anger	0.09	2.39	= 0.017	0.08	2.05	= 0.041
Composite Impulsivity	0.13	3.11	= 0.002	0.11	2.59	= 0.010
Nicotine						
Composite Aggression	0.14	4.12	<0.001	0.12	3.68	<0.001
Composite Anger	0.11	2.94	= 0.003	0.11	2.72	= 0.007
Composite Impulsivity	0.10	2.38	= 0.018	0.09	2.13	= 0.033

Tableau 10 : Relations entre consommation de caféine, d'alcool et de nicotine d'une part et agression, colère et impulsivité d'autre part (198)

Une corrélation a été observée entre l'importance de la consommation de caféine et l'agressivité chez l'adulte mesurée via le diagnostic d'IED (*Intermittent Explosive Disorder*) (198). L'IED est défini par l'APA comme un ensemble de désordres caractérisés par des difficultés à contrôler les comportements agressifs et impulsifs. Les individus présentant un IED tendent à mettre en danger les autres ou à enfreindre les normes sociales en participant à des actes d'agression (200). La consommation de caféine mesurée sur la vie d'un adulte et sa consommation actuelle sont toutes deux corrélées aux niveaux de colère, d'agression et d'impulsivité. Même à l'âge adulte, la consommation de caféine est directement corrélée au niveau d'agression à court terme du consommateur (198).

VI.A.3. Chez l'animal

Dans une étude de 2000, Willson et collègues ont étudié l'effet de l'administration de doses de caféine à 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg et 20 mg/kg sur le comportement agressif de rats Sprague-Dawley. La caféine a été mélangée à du beurre de cacahuète et le mélange a été consommé par les rats. Pour mesurer leur agressivité, les rats ont été installés dans des cages pendant 4 jours. Chaque jour un mélange de caféine-beurre de cacahuète sucré ou du beurre de cacahuète sucré seul leur a été donné. 30 minutes après la dernière administration de nourriture, un rat intrus est introduit dans leur cage. La mesure de la fréquence de certains comportements contre l'intrus est mesurée et donne le niveau d'agressivité du rat. Ces comportements sont : pousser, poursuivre, boxer, rouler-chuter-mordre (RCM) (201).

Condition	Pousser	Poursuivre	Boxer	RCM
Référentiel (pas de caféine)	0,6 ^a	0,6 ^a	0,9 ^a	1,6 ^a
2,5 mg/kg de caféine	2,2 ^b	1,3 ^b	1,1 ^a	0,6 ^a
5 mg/kg de caféine	4,1 ^c	2,4 ^b	3,0 ^b	1,8 ^a
10 mg/kg de caféine	3,4 ^c	3,2 ^c	1,7 ^b	3,4 ^b
20 mg/kg de caféine	3,1 ^c	1,9 ^b	0,7 ^a	1,2 ^a

Tableau 11 : Moyenne des occurrences de comportements agressifs des rats dans chacune des 5 conditions (n = 16). Retranscrit à partir de Willson et collègues (201). Les moyennes dans la même colonne qui ne partagent pas le même exposant (ou la même couleur) diffèrent significativement avec $p < 0,05$.

Le niveau d'agression global est significativement augmenté par la caféine, en particulier aux doses de 5 et 10 mg/kg (sauf pour les occurrences de RCM). L'étude conclut à un effet en U inversé de la concentration de caféine sur le comportement, avec une augmentation de l'agressivité entre 5 et 20 mg/kg. Ces résultats sont cohérents avec les résultats d'études antérieures qui ont observé une augmentation du comportement agressif à ces valeurs et une diminution du comportement agressif à des doses supérieures à 40 mg/kg et inférieures à 5 mg/kg (201).

VI.A.4. Mécanisme d'action

L'effet observé de la caféine sur l'agressivité pourrait être expliqué par son effet antagoniste sur les récepteurs de l'adénosine (201). Ledent et collègues en 1997 ont étudié le comportement agressif de souris n'exprimant pas le RcA_{2A} , un des récepteurs de l'adénosine et une des cibles de la caféine. Ils ont observé que ces souris sont plus anxieuses et plus agressives envers les intrus que les souris exprimant le RcA_{2A} , attaquant plus rapidement et plus souvent. L'augmentation d'agressivité n'a cependant été observée que chez les souris mâles, les femelles ne montrant aucune modification d'agressivité. Il y a donc un effet augmentant l'agressivité de la non-expression des récepteurs $A_{2a}R$ chez les souris mâles, effet proche de celui qu'a la caféine en les inhibant (202).

VI.A.5. Conclusion

Ces éléments mettent en évidence une association entre agressivité et consommation de boissons caféinées. Cet effet semble observable à des quantités élevées de caféine, aussi bien chez l'Homme (4 boissons caféinées ou plus) que chez l'animal (5 à 10 mg/kg) (196,201). Certaines boissons caféinées pourraient entrer dans le cadre d'un comportement général à risque, tout comme l'agressivité (50). Des éléments issus de la recherche animale sont cependant en faveur d'une relation de cause à effet de la caféine sur une augmentation de l'agressivité, du moins chez le rat mâle (201,202). L'association entre agressivité et consommation de boissons caféinées semble être plus forte encore lorsque la caféine est consommée mélangée avec de l'alcool (162,182,183,195). S'intéresser à ce mélange nécessite de comprendre le lien entre consommation d'alcool et agressivité.

VI.B. Impact de la consommation d'alcool sur l'agressivité

VI.B.1. Association entre consommation d'alcool et agressivité

La relation entre la consommation d'alcool et les comportements agressifs et criminels a été étudiée et observée avec attention, d'autant plus que l'alcool est l'une des 3 substances psychoactives les plus utilisées par la population aux côtés de la caféine et de la nicotine (198). L'intoxication alcoolique aiguë joue un rôle décisif dans environ la moitié des crimes violents et sexuels. Les individus souffrant d'intoxication chronique à l'alcool sont pour leur part deux fois plus à risque de participer à des actes violents que ceux ayant une consommation faible à modérée, et l'OMS associe l'alcool plus fortement aux comportements agressifs que n'importe quel autre psychotrope (203).

VI.B.2. Hypothèses expliquant cette association

Pour mieux comprendre l'effet de la consommation d'alcool sur le comportement, nous allons nous intéresser à certains de ses effets les plus étudiés : la désinhibition, la myopie alcoolique et la diminution des capacités de cognition sociale.

Une des hypothèses expliquant l'impact de l'alcool sur le comportement est celle de la désinhibition. L'alcool augmenterait la fréquence de comportements agressifs en régulant négativement les fonctions d'inhibition du cerveau qui contrôlent notamment les comportements socialement inacceptables comme l'agression. Cette hypothèse n'explique cependant pas la grande variabilité de l'effet de l'alcool sur la fréquence des comportements agressifs en fonction des individus et des situations (204).

L'alcool crée aussi un effet de « myopie alcoolique », causant une diminution de l'attention de la personne et de sa capacité à percevoir certains éléments et indices permettant de lire une situation dans sa globalité (204,205). L'individu est ainsi dans l'incapacité d'interpréter certains indices qui, dans une situation sociale par exemple, causeraient une inhibition de l'agression en percevant des détails (erreur d'une autre personne perçue dans le contexte comme un accident et non comme une attaque), ou en pensant aux conséquences d'une réponse violente (blessures reçues, poursuites judiciaires et retentissement social).

De plus, les effets de l'alcool diffèrent grandement selon la situation dans laquelle il est consommé : dans une situation agréable où le consommateur est distrait, l'effet de myopie alcoolique lui permet de se concentrer uniquement sur la source de sa distraction et d'oublier les pensées désagréables qu'il cherche potentiellement à oublier, réduisant son stress. Au contraire, dans une situation d'ennui dans le cas de l'isolement par exemple, ce même effet peut focaliser l'individu sur ses problèmes et aggraver l'anxiété qu'ils causent. (204).

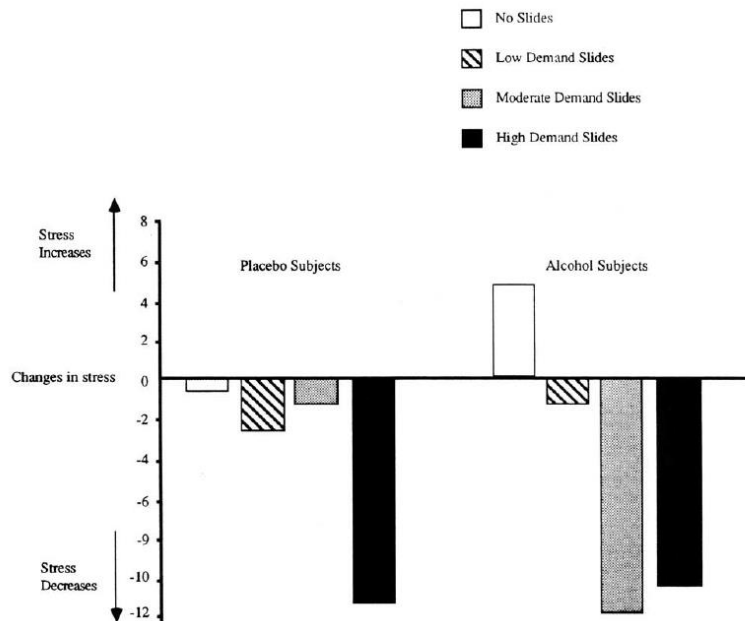


Figure 30 : Modification de l'anxiété avant une prise de parole stressante selon le niveau de distraction et la prise ou non d'alcool (205)

L'effet anxiolytique ou anxiogène de l'alcool en fonction de la situation a été mis en avant par une expérience mesurant le niveau de stress de participants ayant été informés de l'imminence d'une activité stressante (devoir faire un discours devant une audience sur ce qu'ils aiment le moins sur leur corps). Le groupe placebo n'a pas consommé d'alcool alors que le groupe test en a consommé. Des participants des deux groupes ont été soit laissés pendant 7 minutes à ne rien faire, branchés à des électrodes sensées enregistrer des constantes biologiques, ou bien ont été occupés à noter les caractéristiques artistiques de différents tableaux au travers de séries demandant peu, moyennement ou beaucoup d'attention. Comme illustré par la **Figure 30**, les participants ayant consommé de l'alcool ont vu leur stress augmenter s'ils ne faisaient rien, mais l'ont vu significativement diminuer lorsqu'ils ont réalisé une activité demandant une quantité modérée ou élevée d'attention. Chez les participants placebo (sobres) on observe une

baisse significative du niveau de stress lorsqu'ils réalisent l'activité demandant beaucoup d'attention, mais leur niveau de stress n'a pas été augmenté par les autres situations (205). Les résultats de cette expérience apportent des éléments de compréhension sur les différents effets de l'alcool sur le comportement des consommateurs selon la situation.

Enfin, l'alcool induit un handicap dans la cognition sociale des individus souffrants de troubles sévères de l'usage de l'alcool (TSUA). Les patients avec un TSUA rencontrent des difficultés à décoder les émotions faciales et la prosodie émotionnelle (langage non-verbal exprimant les émotions et l'attitude durant un discours) (206). Ce handicap de cognition sociale induit par l'alcool conduit à un biais d'attribution hostile, qui augmente le risque d'attribuer une intention hostile à une situation ambiguë (207).

VI.C. Impact de la consommation de boissons alcoolisées caféinées sur l'agressivité

La consommation de BACs est corrélée avec une augmentation de l'agressivité et des comportements violents par rapport à la consommation d'alcool seul (162,182,183,195). Lorsqu'il est mélangé à la caféine, l'alcool tend à être consommé en plus grandes quantités. Les BACs sont de plus associées à un plus grand risque de souffrir de conséquences néfastes liées à l'alcool comme subir des blessures, être impliqué dans des actes violents ou conduire en état d'ébriété (183,186).

VI.C.1. Agression indirecte

La violence indirecte est définie comme « une forme d'agression détournée, impliquant la manipulation du groupe de pairs et permettant à l'agresseur de cacher son intention ou son identité et d'éviter une éventuelle contre-attaque » (208). Les agressions indirectes sont donc des attaques non physiques, visant à diminuer et ostraciser un individu aux yeux de ses pairs. L'agresseur utilise des moyens détournés et verbaux comme les fausses rumeurs pour faire rejeter la victime par son entourage. On peut aussi qualifier ce phénomène d'agression sociale ou relationnelle. La psychologie clinique utilise le terme « agression passive » (209). Les effets de la violence indirecte ont été étudiés attentivement dans le milieu scolaire. On peut citer parmi ses conséquences : le repli sur soi-même, une baisse de la confiance en soi, l'anxiété et la

dépression. Ces conséquences peuvent mener à des idées suicidaires (208). Chez les adultes, les conséquences de cette forme de violence sont moins documentées. Les agressions indirectes tendent à être camouflées sous des propos apparemment banaux qui les rendent plus difficiles à identifier et à dénoncer (210). Les conséquences y sont proches de celles observées chez les mineurs, menant à un isolement social et à un sentiment de solitude.

En 2017, Sheehan et collègues ont étudié l'impact de la consommation d'alcool et de BACs sur l'agression indirecte et mis en avant une association entre alcool et fréquence d'agressions indirectes. La consommation de BACs a donc un effet important sur l'agressivité indirecte, effet qui va au-delà de celui imputable à l'alcool seul (211). Les auteurs émettent l'hypothèse que cela est dû à la fois à la réduction de la sensation d'intoxication alcoolique induit par la caféine et à l'inhibition du contrôle comportemental par les BACs qui ont pour conséquence une augmentation de l'impulsivité. Cette impulsivité augmentée se traduirait par une augmentation des agressions perpétrées (211).

VI.C.2. Agression directe

La consommation de BACs est associée à une augmentation des comportements violents et agressifs (162,212), ce qui n'est pas surprenant au vu des effets de l'alcool (198,203–205) et de la caféine (50,194–196) séparément. Les personnes consommant des BACs commettent des actes agressifs plus fréquemment que celles consommant de l'alcool seul. Elles ont aussi une propension plus importante à participer à d'autres comportements à risque comme être impliqué dans une bagarre ou conduire un véhicule après avoir consommé de l'alcool. De plus, les consommateurs de BACs rapportent des niveaux d'agressivité inhabituels lors de la consommation du mélange. Outre le fait que les BACs puissent permettre d'atteindre une plus grande alcoolémie, les BACs sont généralement considérées comme associées à un comportement agressif. En boire pourrait donc permettre aux consommateurs de se désolidariser en partie de la responsabilité des actes agressifs commis sous leur emprise (212).

VI.C.3. Conclusion

La consommation de BACs est associée à une augmentation de la fréquence des comportements agressifs indirects et directs ainsi que d'autres comportements à risque (162,182,183,186,211,212). Cet effet résulte vraisemblablement, au moins en partie, du cumul des effets de la caféine et de l'alcool. A ces effets s'ajoute l'effet augmentant la consommation d'alcool de la caféine dans certaines circonstances. Au vu de l'effet de la caféine seule sur l'agressivité, il est cohérent d'émettre l'hypothèse que la consommation de BACs augmente la fréquence des comportements agressifs au-delà de l'effet seulement imputable à l'alcool. Cet effet des BACs est d'autant plus vraisemblable au vu des effets du sucre sur l'agressivité (195), élément qui est généralement présent dans les boissons caféinées mélangées à l'alcool (sodas ou boissons énergisantes). La recherche future explorera peut-être la différence de fréquence de comportements agressifs entre des individus consommant la même quantité d'alcool mélangée à des boissons alcoolisées et seules. L'augmentation de l'agressivité et des comportements à risque des consommateurs (162,182,183,186) vient donc s'ajouter aux observations précédentes et justifie une surveillance particulière de la consommation de BACs ainsi qu'une sensibilisation de la population sur leurs effets.

Conclusion

La caféine est la substance psychoactive la plus consommée dans le monde (2). Sa consommation est en croissance, notamment en raison de l'augmentation de la popularité des sodas caféinés et boissons énergisantes. Cette augmentation de la consommation touche en particulier les adolescents et les jeunes adultes (5,6), population au sein de laquelle la consommation de caféine est associée à un ensemble de comportements à risque : consommation de drogues d'addiction comme la nicotine (148,150) ou l'alcool (5,6,147,160,160–163), tendance à être impliqué dans des violences, accidents traumatiques (50)...

Bien que la toxicité liée à la caféine soit rare et que très peu de décès par intoxication soient rapportés (213), la caféine participe à la création d'environnements prompts aux risques pour la santé des consommateurs (50), ce qui justifie un intérêt particulier et une sensibilisation sur les risques encourus de la part des pouvoirs publics (avec par exemple le retrait du marché des BEmAs pré-mélangés aux Etats-Unis en 2010 (185)). L'étude des effets de la caféine sur la consommation de drogues addictives pourrait avoir une place importante dans la prévention de l'alcoolisme et dans l'aide à l'arrêt du tabagisme.

La littérature scientifique a mis en avant l'effet bénéfique de la caféine sur les performances cognitives (89), en particulier sur la mémoire. Cet effet réside principalement dans un effet compensateur de la caféine contre une diminution des capacités mémorielles, qu'elles soient dues au vieillissement ou à une baisse de performances à un moment peu adapté aux efforts de mémoire pour une population donnée. Elle pourrait avoir un effet protecteur contre la survenue de la MP (125) et de la MA (115). La caféine pourrait aussi avoir une place dans le traitement des symptômes mémoires de la maladie de Parkinson (123,124), de la maladie d'Alzheimer (114) et des suites de crises d'épilepsie (128).

La consommation de caféine est corrélée à celle du tabac (146,147), vraisemblablement via une large gamme d'effets aussi bien liés à une modification de la métabolisation de la caféine (148), des habitudes sociales (148), des facteurs génétiques (153) ou à une modification de l'expression des récepteurs de l'adénosine nicotinique par le n-MP contenu dans le café

(158). Les consommateurs de caféine pourraient être plus à risque de consommer du tabac et de tomber dans une addiction à la nicotine. Chez les fumeurs souhaitant arrêter le tabac et consommant de la caféine, il apparaît intéressant d'associer aux conseils déjà recommandés des informations sur la conduite à tenir vis-à-vis de la consommation de caféine. En effet, la suppression de l'effet du n-MP contenu dans le café sur l'appréciation de la première cigarette du matin pourrait participer à réduire l'envie de consommer cette première cigarette (158). De plus, la diminution de 60% de la demi-vie de la caféine par la consommation de tabac justifie la recommandation d'une diminution de la consommation de caféine avec celle du tabac afin d'éviter l'apparition d'effets liés à une surconsommation de caféine (148). Enfin, le café et la cigarette étant souvent pris au même moment et la consommation de tabac étant en partie liée à des phénomènes d'habitude (148), la réduction de la consommation de caféine pourrait aider à réduire celle du tabac en diminuant le nombre de situations induisant la consommation de cigarettes.

Dans le cadre de la consommation d'alcool, malgré que l'augmentation de sa consommation par la caféine chez l'Homme soit sujette à controverse, un certain nombre d'études pointent vers une participation de la caféine au développement d'une consommation excessive d'alcool. Chez l'Homme, ces risques touchent particulièrement les jeunes adultes via le mélange de l'alcool à des boissons énergisantes ou à des sodas caféinés, comportement qui a été associé à une augmentation des risques liés à la consommation d'alcool par rapport à celle d'alcool seul. Par ailleurs la caféine pourrait avoir une place dans les stratégies thérapeutiques d'aide à l'arrêt de la consommation d'alcool par son effet protecteur lors de la remise à disposition de l'alcool (177).

La caféine seule est associée à une agressivité augmentée (196,201) et cette association est amplifiée lorsque la caféine est mélangée à de l'alcool (162,182,183,195), via des BEMAs ou des sodas mélangés à l'alcool.

La consommation de caféine est donc associée à des comportements à risque, notamment en ce qui concerne la violence et la consommation de drogues d'addiction. Les facteurs influençant l'association entre ces consommations et comportements à risque sont nombreux et

la recherche manque d'informations à ce jour pour justifier un conseil d'arrêt de la consommation de caféine chez les personnes ayant de telles habitudes. On peut cependant noter le cas de la consommation de nicotine associée à celle de caféine, où il semble raisonnable de conseiller une diminution de la consommation de caféine lors de l'arrêt du tabagisme, *a minima* pour éviter les effets liés à une surconsommation de caféine. Chez la population non à risque, la consommation de caféine dans les limites de 400 mg/jour conseillée par les agences de santé nord-américaines semble apporter des bénéfices, au moins dans les domaines cognitifs de l'attention et de la mémoire. La caféine est une molécule d'intérêt dans le cadre de la prise en charge de pathologies ayant un impact sur les capacités mémorielles des patients, et la recherche future apportera probablement des éclaircissements sur la place qu'elle peut y avoir.

Bibliographie

1. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/#/aliments/18003/caffe-moulu>
2. Ajjimaporn A, Noppongsakit P, Ramyarangsi P, Siripornpanich V, Chaunchaiyakul R. A low- dose of caffeine suppresses EEG alpha power and improves working memory in healthy University males. *Physiology & Behavior*. nov 2022;256:113955.
3. Coffee Knowledge Hub | The beat of the global coffee industry [Internet]. Coffee Knowledge Hub. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://coffeeknowledgehub.com/en/news/the-beat-of-the-global-coffee-industry>
4. Alsunni AA. Energy Drink Consumption: Beneficial and Adverse Health Effects. *Int J Health Sci (Qassim)*. oct 2015;9(4):468-74.
5. Cobb CO, Nasim A, Jentink K, Blank MD. The Role of Caffeine in the Alcohol Consumption Behaviors of College Students. *Substance Abuse*. 2 janv 2015;36(1):90-8.
6. O'Brien MC, McCoy TP, Rhodes SD, Wagoner A, Wolfson M. Caffeinated Cocktails: Energy Drink Consumption, High-risk Drinking, and Alcohol-related Consequences among College Students. *Academic Emergency Medicine*. mai 2008;15(5):453-60.
7. Zuraw L. How Coffee Influenced The Course Of History. NPR [Internet]. 24 avr 2013 [cité 6 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.npr.org/sections/thesalt/2013/04/24/178625554/how-coffee-influenced-the-course-of-history>
8. Weinberg BA, Bealer BK. *The world of caffeine: the science and culture of the world's most popular drug*. New York London: Routledge; 2002. 394 p.
9. Ágoston C, Urbán R, Király O, Griffiths M, Rogers P, Demetrovics Z. Why Do You Drink Caffeine? The Development of the Motives for Caffeine Consumption Questionnaire (MCCQ) and Its Relationship with Gender, Age and the Types of Caffeinated Beverages. *International Journal of Mental Health and Addiction*. 1 août 2018;16.
10. Jeszka-Skowron M, Zgoła-Grześkowiak A, Grześkowiak T. Analytical methods applied for the characterization and the determination of bioactive compounds in coffee. *Eur Food Res Technol*. janv 2015;240(1):19-31.
11. The Origin of Coffee: Kaldi and the Dancing Goats [Internet]. Coffee Crossroads. 2013 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.coffeecrossroads.com/coffee-history/origin-of-coffee-kaldi-and-dancing-goats>
12. Hals F. Pieter van den Broecke [Internet]. 1633 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Frans_Hals_-_Pieter_van_den_Broecke_-_WGA11121.jpg
13. Cesari G, UnknownUnknown. Italian: Ritratto di papa Clemente VIII Aldobrandini Portrait of Pope Clement VIII Aldobrandinititle QS:P1476,it:"Ritratto di papa Clemente VIII Aldobrandini " [Internet]. 1598 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papa_Clemente_VIII_Aldobrandini_%E2%80%93_Giuseppe_Cesari_\(cropped\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papa_Clemente_VIII_Aldobrandini_%E2%80%93_Giuseppe_Cesari_(cropped).jpg)

14. Le caféier : l'arbre, ses fleurs, ses fruits - Tout sur le café [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.toutsurlecafe.fr/le-cafeier-larbre-ses-fleurs-ses-fruits.html>
15. Gerbeaud. Caféier, Coffea arabica [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.gerbeaud.com/jardin/fiches/cafeier,1864.html>
16. Culture et production du café : découvrez tous les secrets de fabrication! [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.maisonducafe.com/cafes/culture/>
17. Le café en quelques chiffres [Internet]. Chateaud'eau. 2016 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.chateau'eau.com/blog/le-cafe-en-quelques-chiffres>
18. La torréfaction du café [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ekita-cafe.com/definition-torrefaction-cafe.htm>
19. Quelle différence entre le café Arabica et Robusta ? [Internet]. Torrefactory. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://torrefactory.coffee/blogs/articles/quelle-difference-entre-le-cafe-arabica-et-robusta>
20. Ap. CAFFEINE IS NATURAL INSECTICIDE, SCIENTIST SAYS. The New York Times [Internet]. 7 oct 1984 [cité 27 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/1984/10/07/us/caffeine-is-natural-insecticide-scientist-says.html>
21. FROM THE SEEDS TO YOUR CUP:Global coffee production, in 5 key facts & figures – Livelihoods Funds [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://livelihoods.eu/from-the-seeds-to-your-cupglobal-coffee-production-in-5-key-facts-figures-2/>
22. Global coffee consumption 2020/21 [Internet]. Statista. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.statista.com/statistics/292595/global-coffee-consumption/>
23. Coffee Consumption by Country 2022 [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/coffee-consumption-by-country>
24. The Top Coffee-Consuming Countries [Internet]. WorldAtlas. 2020 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.worldatlas.com/articles/top-10-coffee-consuming-nations.html>
25. Coffea L. | Plants of the World Online | Kew Science [Internet]. Plants of the World Online. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:325985-2>
26. What is Coffee? [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ncausa.org/About-Coffee/What-is-Coffee>
27. EspressoWorks. Coffee 101: Arabica Coffee [Internet]. EspressoWorks. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://espresso-works.com/blogs/coffee-life/coffee-101-arabica-coffee>
28. Zuhair Mohd Zain M. Composition and Health Properties of Coffee Bean. EJCBS. 2017;3(5):97.
29. Bastian F, Hutabarat OS, Dirpan A, Nainu F, Harapan H, Emran TB, et al. From Plantation to Cup: Changes in Bioactive Compounds during Coffee Processing. Foods. 17 nov 2021;10(11):2827.
30. Le café : du fruit à la tasse [Internet]. Café Bun. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://cafebun.fr/du-fruit-a-la-tasse-histoire-du-grain-de-cafe/>

31. Pinheiro PF, Pinheiro CA, Osório VM, Pereira LL. Chemical Constituents of Coffee. In: Louzada Pereira L, Rizzo Moreira T, éditeurs. Quality Determinants In Coffee Production [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 27 oct 2022]. p. 209-54. (Food Engineering Series). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-54437-9_5
32. Espresso : Le bon dosage... [Internet]. Blog MaxiCoffee. 2013 [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.maxicoffee.com/blog/espresso-le-bon-dosage/>
33. Comment préparer un café Americano? | Le blog café Torrefactory [Internet]. Torrefactory. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://torrefactory.coffee/blogs/articles/comment-preparer-un-cafe-americano>
34. Bien préparer et bien conserver son café [Internet]. Cafes Charles Danican. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cafecharlesdanican.com/pages/bien-preparer-et-bien-conserver-son-cafe>
35. Crozier TWM, Stalmach A, Lean MEJ, Crozier A. Espresso coffees, caffeine and chlorogenic acid intake: potential health implications. *Food Funct.* 2012;3(1):30-3.
36. FoodData Central [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/171891/nutrients>
37. Éric Favre - the Swiss inventor who put coffee into capsules [Internet]. House of Switzerland. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://houseofswitzerland.org/swissstories/economics/eric-favre-swiss-inventor-who-put-coffee-capsules>
38. B D, S H, C I. Caffeine content of Nespresso® pod coffee. *Nutrition and health* [Internet]. mars 2019 [cité 27 oct 2022];25(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392444/>
39. Nespresso [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.contact.nespresso.com/faq/jp/en/detail/4272>
40. Burg AW. Physiological Disposition of Caffeine. *Drug Metabolism Reviews.* 1 janv 1975;4(2):199-228.
41. Starbucks® [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.starbucks.com/menu/product/406/hot>
42. Caffé Americano Recipe | Starbucks® At Home [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.starbucksathome.com/gb/recipes/caffe-americano>
43. Caffeine in Americano Coffee [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.caffeineinformer.com/caffeine-content/caffe-americano>
44. Americano vs. Brewed Coffee [Internet]. Starbucks Stories. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://stories.starbucks.com/stories/2016/americano-vs-brewed-coffee/>
45. NATIONALCOFFEE. Nervous About Caffeine? Don't Be. [Internet]. National Coffee Association Blog. 2017 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://nationalcoffee.blog/2017/05/04/nervous-about-caffeine-dont-be/>
46. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol.* janv 1996;34(1):119-29.

47. Caffeine in Instant Coffee [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.caffeineinformer.com/caffeine-content/coffee-instant>
48. Caffeine chart [Internet]. Center for Science in the Public Interest. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cspinet.org/caffeine-chart>
49. Commissioner O of the. Spilling the Beans: How Much Caffeine is Too Much? FDA [Internet]. 12 févr 2021 [cité 27 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/spilling-beans-how-much-caffeine-too-much>
50. Solnick SJ, Hemenway D. The 'Twinkie Defense': the relationship between carbonated non-diet soft drinks and violence perpetration among Boston high school students. *Inj Prev.* août 2012;18(4):259-63.
51. Canada H. Caffeine in Foods [Internet]. 2010 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/food-additives/caffeine-foods.html>
52. Boston 677 Huntington Avenue, Ma 02115 +1495-1000. Caffeine [Internet]. The Nutrition Source. 2020 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/caffeine/>
53. Ahluwalia N, Herrick K. Caffeine Intake from Food and Beverage Sources and Trends among Children and Adolescents in the United States: Review of National Quantitative Studies from 1999 to 2011. *Advances in Nutrition.* 1 janv 2015;6(1):102-11.
54. Caffeine in Black Tea [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.caffeineinformer.com/caffeine-content/tea-brewed>
55. Larousse É. Définitions : théine - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/th%C3%A9ine/77692>
56. Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H. L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biological Psychology.* janv 2007;74(1):39-45.
57. Drewnowski A, Rehm C. Sources of Caffeine in Diets of US Children and Adults: Trends by Beverage Type and Purchase Location. *Nutrients.* 10 mars 2016;8(3):154.
58. Lachenmeier DW, Wegert K, Kuballa T, Schneider R, Ruge W, Reusch H, et al. Caffeine Intake from Beverages in German Children, Adolescents, and Adults. *Journal of Caffeine Research.* mars 2013;3(1):47-53.
59. How much coffee can I drink while I'm pregnant? [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.acog.org/en/womens-health/experts-and-stories/ask-acog/how-much-coffee-can-i-drink-while-pregnant>
60. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
61. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/CD009281/SYMPT_caffeine-analgesic-adjuvant-acute-pain-adults

62. Baratloo A, Rouhipour A, Forouzanfar MM, Safari S, Amiri M, Negida A. The Role of Caffeine in Pain Management: A Brief Literature Review. *Anesth Pain Med.* 26 mars 2016;6(3):e33193.
63. Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, Garas SY, Patel K. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain.* 24 oct 2017;18(1):107.
64. Rostagno MA, Celeghini RMS, Debien ICN, Nogueira GC, Meireles MAA. Phenolic Compounds in Coffee Compared to Other Beverages. In: *Coffee in Health and Disease Prevention* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 2 déc 2022]. p. 137-42. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124095175000152>
65. Sato Y, Itagaki S, Kurokawa T, Ogura J, Kobayashi M, Hirano T, et al. In vitro and in vivo antioxidant properties of chlorogenic acid and caffeic acid. *International Journal of Pharmaceutics.* 17 janv 2011;403(1):136-8.
66. Shi H, Shi A, Dong L, Lu X, Wang Y, Zhao J, et al. Chlorogenic acid protects against liver fibrosis in vivo and in vitro through inhibition of oxidative stress. *Clinical Nutrition.* 1 déc 2016;35(6):1366-73.
67. Yun N, Kang JW, Lee SM. Protective effects of chlorogenic acid against ischemia/reperfusion injury in rat liver: molecular evidence of its antioxidant and anti-inflammatory properties. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 1 oct 2012;23(10):1249-55.
68. Jeong Sook PARK JSY, Han K. Hypoglycemic Effect of Yacon Tuber Extract and Its Constituent, Chlorogenic Acid, in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biomolecules & Therapeutics.* 31 juill 2009;17(3):256-62.
69. Meng S, Cao J, Feng Q, Peng J, Hu Y. Roles of chlorogenic Acid on regulating glucose and lipids metabolism: a review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:801457.
70. Rodriguez de Sotillo DV, Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 1 déc 2002;13(12):717-26.
71. Kennedy M. Effects of theophylline and theobromine on exercise performance and implications for competition sport: A systematic review. *Drug Test Anal.* janv 2021;13(1):36-43.
72. The Prohibited List [Internet]. World Anti Doping Agency. [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list>
73. Simons FE, Becker AB, Simons KJ, Gillespie CA. The bronchodilator effect and pharmacokinetics of theobromine in young patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* nov 1985;76(5):703-7.
74. Kim JW, Shin KH, Yi S, Kim TE, Oh SU, Yoon SH, et al. Safety and Pharmacokinetics of Theobromine after Multiple Administrations in Healthy Volunteers. *Journal of Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1 juin 2010;18(1):15-22.
75. Usmani OS, Belvisi MG, Patel HJ, Crispino N, Birrell MA, Korbonits M, et al. Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough. *FASEB j.* févr 2005;19(2):1-16.
76. Matera MG, Rogliani P, Zanasi A, Cazzola M. Bronchodilator therapy for chronic cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* déc 2017;47:88-92.

77. Théophylline : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/theophylline-3481.html>
78. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2013;188(8):901-6.
79. Résultats de recherche pour [Internet]. VIDAL. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche.html>
80. Allred KF, Yackley KM, Vanamala J, Allred CD. Trigonelline Is a Novel Phytoestrogen in Coffee Beans. *The Journal of Nutrition*. 1 oct 2009;139(10):1833-8.
81. Zhou J, Chan L, Zhou S. Trigonelline: a plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease. *Curr Med Chem*. 2012;19(21):3523-31.
82. Zhou J, Zhou S, Zeng S. Experimental diabetes treated with trigonelline: effect on β cell and pancreatic oxidative parameters: *Effect of trigonelline on diabetic pancreas*. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. juin 2013;27(3):279-87.
83. Zhou JY, Zhou SW. Protection of Trigonelline on Experimental Diabetic Peripheral Neuropathy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012:1-8.
84. Kurzrock T, Speer K. DITERPENES AND DITERPENE ESTERS IN COFFEE. *Food Reviews International*. 30 nov 2001;17(4):433-50.
85. Sridevi V, Giridhar P. Variations in Diterpenes-Cafestol and Kahweol Content in Beans of Robusta Coffee Grown at Different Altitudes. *Proc Natl Acad Sci, India, Sect B Biol Sci*. juin 2016;86(2):291-7.
86. Effects of cafestol and kahweol from coffee grounds on serum lipids and serum liver enzymes in humans | *The American Journal of Clinical Nutrition* | Oxford Academic [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/61/1/149/4651527>
87. Sridevi V, Giridhar P, Ravishankar GA. Evaluation of Roasting and Brewing effect on Antinutritional Diterpenes-Cafestol and Kahweol in Coffee. *Global Journal of Medical Research*. 2011;11(5):1-7.
88. van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, et al. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *Eur J Clin Nutr*. févr 2007;61(2):226-32.
89. Jarvis MJ. Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;110(1-2):45-52.
90. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*. mars 1999;51(1):83-133.
91. Dall'Igna OP, Porciúncula LO, Souza DO, Cunha RA, Lara DR. Neuroprotection by caffeine and adenosine A2A receptor blockade of beta-amyloid neurotoxicity. *Br J Pharmacol*. avr 2003;138(7):1207-9.
92. Ryan L, Hatfield C, Hofstetter M. Caffeine reduces time-of-day effects on memory performance in older adults. *Psychol Sci*. janv 2002;13(1):68-71.

93. Sherman SM, Buckley TP, Baena E, Ryan L. Caffeine Enhances Memory Performance in Young Adults during Their Non-optimal Time of Day. *Front Psychol* [Internet]. 14 nov 2016 [cité 15 janv 2023];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2016.01764/full>
94. May CP, Hasher L, Foong N. Implicit Memory, Age, and Time of Day: Paradoxical Priming Effects. *Psychol Sci*. févr 2005;16(2):96-100.
95. Rowe G, Valderrama S, Hasher L, Lenartowicz A. Attentional disregulation: A benefit for implicit memory. *Psychology and Aging*. 2006;21(4):826-30.
96. Delpouve J, Schmitz R, Peigneux P. Implicit learning is better at subjectively defined non-optimal time of day. *Cortex*. sept 2014;58:18-22.
97. Vila-Luna S, Cabrera-Isidoro S, Vila-Luna L, Juárez-Díaz I, Bata-García JL, Alvarez-Cervera FJ, et al. Chronic caffeine consumption prevents cognitive decline from young to middle age in rats, and is associated with increased length, branching, and spine density of basal dendrites in CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience*. 27 janv 2012;202:384-95.
98. Alhaider IA, Aleisa AM, Tran TT, Alzoubi KH, Alkadhi KA. Chronic Caffeine Treatment Prevents Sleep Deprivation-Induced Impairment of Cognitive Function and Synaptic Plasticity. *Sleep*. 1 avr 2010;33(4):437-44.
99. Abreu RV, Silva-Oliveira EM, Moraes MFD, Pereira GS, Moraes-Santos T. Chronic coffee and caffeine ingestion effects on the cognitive function and antioxidant system of rat brains. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1 oct 2011;99(4):659-64.
100. Costa MS, Botton PH, Mioranza S, Souza DO, Porciúncula LO. Caffeine prevents age-associated recognition memory decline and changes brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor (TrkB) content in mice. *Neuroscience*. juin 2008;153(4):1071-8.
101. Araújo L, Giatti L, Reis R, Goulart A, Schmidt M, Duncan B, et al. Inconsistency of Association between Coffee Consumption and Cognitive Function in Adults and Elderly in a Cross-Sectional Study (ELSA-Brasil). *Nutrients*. 19 nov 2015;7(11):9590-601.
102. Yarmolinsky J, Mueller NT, Duncan BB, Bisi Molina MDC, Goulart AC, Schmidt MI. Coffee Consumption, Newly Diagnosed Diabetes, and Other Alterations in Glucose Homeostasis: A Cross-Sectional Analysis of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *PLoS One*. 2015;10(5):e0126469.
103. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B, et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology*. 28 sept 2010;75(13):1195-202.
104. Addicott MA, Yang LL, Peiffer AM, Burnett LR, Burdette JH, Chen MY, et al. The effect of daily caffeine use on cerebral blood flow: How much caffeine can we tolerate? *Hum Brain Mapp*. oct 2009;30(10):3102-14.
105. Siepmann M, Kirch W. Effects of caffeine on topographic quantitative EEG. *Neuropsychobiology*. 2002;45(3):161-6.
106. Bonnefond M, Jensen O. Gamma Activity Coupled to Alpha Phase as a Mechanism for Top-Down Controlled Gating. *Tort ABL, éditeur. PLoS ONE*. 3 juin 2015;10(6):e0128667.

107. Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D. High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex*. juin 1997;7(4):374-85.
108. Spinetta MJ, Woodlee MT, Feinberg LM, Stroud C, Schallert K, Cormack LK, et al. Alcohol-induced retrograde memory impairment in rats: prevention by caffeine. *Psychopharmacology*. déc 2008;201(3):361-71.
109. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 1:S3-15.
110. Benson S, Tiplady B, Scholey A. Attentional and working memory performance following alcohol and energy drink: A randomised, double-blind, placebo-controlled, factorial design laboratory study. Hashimoto K, éditeur. *PLoS ONE*. 9 janv 2019;14(1):e0209239.
111. Drake CL, Roehrs T, Turner L, Scofield HM, Roth T. Caffeine reversal of ethanol effects on the multiple sleep latency test, memory, and psychomotor performance. *Neuropsychopharmacology*. févr 2003;28(2):371-8.
112. Maladie d'Alzheimer · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/alzheimer-maladie/>
113. Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, Jackson EK, Zacharia LC, Cracchiolo JR, et al. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain β -amyloid production. *Neuroscience*. nov 2006;142(4):941-52.
114. Dall'igna OP, Fett P, Gomes MW, Souza DO, Cunha RA, Lara DR. Caffeine and adenosine A2a receptor antagonists prevent β -amyloid (25–35)-induced cognitive deficits in mice. *Experimental Neurology*. janv 2007;203(1):241-5.
115. Rosso A, Mossey J, Lippa CF. Review: Caffeine: Neuroprotective Functions in Cognition and Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. oct 2008;23(5):417-22.
116. Maia L, De Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *European Journal of Neurology*. 2002;9(4):377-82.
117. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*. 1 sept 2002;156(5):445-53.
118. Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. avr 2017;23(4):272-90.
119. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *International Journal of Epidemiology*. 1 juin 2001;30(3):590-7.
120. Larsson SC, Traylor M, Malik R, Dichgans M, Burgess S, Markus HS. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ*. 7 déc 2017;359:j5375.
121. Zhang Z, Wang M, Yuan S, Cai H, Zhu SG, Liu X. Genetically Predicted Coffee Consumption and Risk of Alzheimer's Disease and Stroke. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1 janv 2021;83(4):1815-23.

122. Schreiner TG, Popescu BO. Impact of Caffeine on Alzheimer's Disease Pathogenesis—Protective or Risk Factor? *Life*. 22 févr 2022;12(3):330.
123. Gevaerd MS, Takahashi RN, Silveira R, Da Cunha C. Caffeine reverses the memory disruption induced by intra-nigral MPTP-injection in rats. *Brain Res Bull*. 1 mai 2001;55(1):101-6.
124. Bruns RF, Lu GH, Pugsley TA. Characterization of the A2 adenosine receptor labeled by [3H]NECA in rat striatal membranes. *Mol Pharmacol*. avr 1986;29(4):331-46.
125. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*. 24 mai 2000;283(20):2674-9.
126. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, et al. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Movement Disorders*. 2012;27(10):1276-82.
127. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine Exposure and the Risk of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 14 avr 2010;20(s1):S221-38.
128. Cognato GP, Agostinho PM, Hockemeyer J, MÃ¼ller CE, Souza DO, Cunha RA. Caffeine and an adenosine A_{2A} receptor antagonist prevent memory impairment and synaptotoxicity in adult rats triggered by a convulsive episode in early life. *Journal of Neurochemistry*. janv 2010;112(2):453-62.
129. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. *Methods Mol Biol*. 2019;1916:105-11.
130. Falcón-Moya¹ R, Sihra TS, Rodríguez-Moreno A. Kainate Receptors: Role in Epilepsy. *Front Mol Neurosci*. 22 juin 2018;11:217.
131. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*. 25 oct 2002;298(5594):789-91.
132. Coleman P, Federoff H, Kurlan R. A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias. *Neurology*. 12 oct 2004;63(7):1155-62.
133. Chen JF, Sonsalla PK, Pedata F, Melani A, Domenici MR, Popoli P, et al. Adenosine A_{2A} receptors and brain injury: Broad spectrum of neuroprotection, multifaceted actions and "fine tuning" modulation. *Progress in Neurobiology*. déc 2007;83(5):310-31.
134. Crocq MA, Guelfi JD. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
135. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. 943 p.
136. Juliano LM, Evatt DP, Richards BD, Griffiths RR. Characterization of individuals seeking treatment for caffeine dependence. *Psychology of Addictive Behaviors*. déc 2012;26(4):948-54.
137. *ICD-10-CM 2022: the official codebook with guidelines*. Chicago: American Medical Association; 2021.

138. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
139. Rogers PJ, Heatherley SV, Mullings EL, Smith JE. Faster but not smarter: effects of caffeine and caffeine withdrawal on alertness and performance. *Psychopharmacology*. mars 2013;226(2):229-40.
140. Alstadhaug KB, Ofte HK, Müller KI, Andreou AP. Sudden Caffeine Withdrawal Triggers Migraine—A Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*. 10 sept 2020;11:1002.
141. Addicott MA. Caffeine Use Disorder: A Review of the Evidence and Future Implications. *Curr Addict Rep*. sept 2014;1(3):186-92.
142. Sweeney MM, Weaver DC, Vincent KB, Arria AM, Griffiths RR. Prevalence and Correlates of Caffeine Use Disorder Symptoms Among a United States Sample. *Journal of Caffeine and Adenosine Research*. 1 mars 2020;10(1):4-11.
143. Heinz A, Daedelow LS, Wackerhagen C, Di Chiara G. Addiction theory matters—Why there is no dependence on caffeine or antidepressant medication. *Addiction Biology* [Internet]. mars 2020 [cité 11 oct 2022];25(2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/adb.12735>
144. Satel S. Is Caffeine Addictive?—A Review of the Literature. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 1 janv 2006;32(4):493-502.
145. Fagerstrom K. A Comparison of Dependence across Different Types of Nicotine Containing Products and Coffee. *IJERPH*. 30 juill 2018;15(8):1609.
146. Fagan MJ, Di Sebastiano KM, Qian W, Leatherdale S, Faulkner G. Coffee and cigarettes: Examining the association between caffeinated beverage consumption and smoking behaviour among youth in the COMPASS study. *Preventive Medicine Reports*. sept 2020;19:101148.
147. Mann MJ, Smith ML, Kristjansson AL. Energy drink consumption and substance use risk in middle school students. *Preventive Medicine Reports*. juin 2016;3:279-82.
148. Swanson JA, Lee JW, Hopp JW. Caffeine and nicotine: a review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. *Addictive behaviors*. 1994;19(3):229-56.
149. Treur JL, Taylor AE, Ware JJ, McMahon G, Hottenga JJ, Baselmans BML, et al. Associations between smoking and caffeine consumption in two European cohorts: Smoking and caffeine consumption. *Addiction*. juin 2016;111(6):1059-68.
150. Bjørngaard JH, Nordestgaard AT, Taylor AE, Treur JL, Gabrielsen ME, Munafò MR, et al. Heavier smoking increases coffee consumption: findings from a Mendelian randomization analysis. *International Journal of Epidemiology*. 1 déc 2017;46(6):1958-67.
151. Kubo Shlonsky A, Klatsky AL, Armstrong MA. Traits of persons who drink decaffeinated coffee. *Ann Epidemiol*. avr 2003;13(4):273-9.
152. Soroko S, Chang J, Barrett-Connor E. Reasons for changing caffeinated coffee consumption: the Rancho Bernardo Study. *Journal of the American College of Nutrition*. févr 1996;15(1):97-101.

153. Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and Environmental Influences on Alcohol, Caffeine, Cannabis, and Nicotine Use From Early Adolescence to Middle Adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 2 juin 2008;65(6):674.
154. Klesges RC, Ray JW, Klesges LM. Caffeinated coffee and tea intake and its relationship to cigarette smoking: an analysis of the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *Journal of substance abuse*. 1994;6(4):407-18.
155. Shoab M, Swanner LS, Yasar S, Goldberg SR. Chronic caffeine exposure potentiates nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology*. 1999;142(4):327-33.
156. Rezvani AH, Sexton HG, Johnson J, Wells C, Gordon K, Levin ED. Effects of Caffeine on Alcohol Consumption and Nicotine Self-Administration in Rats. *Alcohol Clin Exp Res*. sept 2013;37(9):1609-17.
157. Brody AL, Hubert R, Mamoun MS, Enoki R, Garcia LY, Abraham P, et al. Nicotinic acetylcholine receptor availability in cigarette smokers: effect of heavy caffeine or marijuana use. *Psychopharmacology*. sept 2016;233(17):3249-57.
158. Papke RL, Karaffa M, Horenstein NA, Stokes C. Coffee and cigarettes: Modulation of high and low sensitivity $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors by n-MP, a biomarker of coffee consumption. *Neuropharmacology*. sept 2022;216:109173.
159. Lang R, Wahl A, Stark T, Hofmann T. Urinary N-methylpyridinium and trigonelline as candidate dietary biomarkers of coffee consumption. *Mol Nutr Food Res*. nov 2011;55(11):1613-23.
160. Marczinski CA, Fillmore MT, Stamates AL, Maloney SF. Desire to Drink Alcohol is Enhanced with High Caffeine Energy Drink Mixers. *Alcohol Clin Exp Res*. sept 2016;40(9):1982-90.
161. Thombs DL, O'Mara RJ, Tsukamoto M, Rossheim ME, Weiler RM, Merves ML, et al. Event-level analyses of energy drink consumption and alcohol intoxication in bar patrons. *Addictive Behaviors*. avr 2010;35(4):325-30.
162. Woolsey C, Waigandt A, Beck NC. Athletes and Energy Drinks: Reported Risk-Taking and Consequences from the Combined Use of Alcohol and Energy Drinks. *Journal of Applied Sport Psychology*. 29 janv 2010;22(1):65-71.
163. Peacock A, Droste N, Pennay A, Miller P, Lubman DI, Bruno R. Typology of Alcohol Mixed with Energy Drink Consumers: Motivations for Use. *Alcohol Clin Exp Res*. juin 2015;39(6):1083-92.
164. Rossheim ME, Thombs DL. Artificial Sweeteners, Caffeine, and Alcohol Intoxication in Bar Patrons: ARTIFICIAL SWEETENERS, CAFFEINE, AND ALCOHOL INTOXICATION IN BAR PATRONS. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. oct 2011;35(10):1891-6.
165. Thombs D, Rossheim M, Barnett TE, Weiler RM, Moorhouse MD, Coleman BN. Is there a misplaced focus on AmED? Associations between caffeine mixers and bar patron intoxication. *Drug and Alcohol Dependence*. juill 2011;116(1-3):31-6.
166. McCusker RR, Goldberger BA, Cone EJ. Caffeine Content of Energy Drinks, Carbonated Sodas, and Other Beverages. *Journal of Analytical Toxicology*. 1 mars 2006;30(2):112-4.

167. Verster JC, Benson S, Johnson SJ, Alford C, Godefroy SB, Scholey A. Alcohol mixed with energy drink (AMED): A critical review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* mars 2018;33(2):e2650.
168. Ayoub SM, Minhas M, Lapointe T, Limebeer CL, Parker LA, Leri F. Effects of high fructose corn syrup on ethanol self-administration in rats. *Alcohol.* 1 sept 2020;87:79-88.
169. Sweet Coolers Gateway to Increased Alcohol Consumption, U of G Prof Says [Internet]. U of G News. 2020 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://news.uoguelph.ca/2020/07/sweet-coolers-gateway-to-increased-alcohol-consumption-u-of-g-prof-says/>
170. Holstein SE, Barkell GA, Young MR. Caffeine increases alcohol self-administration, an effect that is independent of dopamine D2 receptor function. *Alcohol.* mars 2021;91:61-73.
171. Willson C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. *Toxicol Rep.* 3 nov 2018;5:1140-52.
172. Adamson RH. The acute lethal dose 50 (LD50) of caffeine in albino rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 1 oct 2016;80:274-6.
173. Fernandes PR, Almeida FB, da Cunha MMMV, Feddern CF, Freese L, Barros HMT. The effects of caffeine on alcohol oral self-administration behavior in rats. *Physiology & Behavior.* sept 2020;223:112966.
174. Fritz BM, Companion M, Boehm SL. "Wired," Yet Intoxicated: Modeling Binge Caffeine and Alcohol Co-Consumption in the Mouse. *Alcohol Clin Exp Res.* août 2014;38(8):2269-78.
175. Fritz BM, Quoilin C, Kasten CR, Smoker M, Boehm SL. Concomitant Caffeine Increases Binge Consumption of Ethanol in Adolescent and Adult Mice, But Produces Additive Motor Stimulation Only in Adolescent Animals. *Alcohol Clin Exp Res.* juin 2016;40(6):1351-60.
176. Hughes RN. Adult anxiety-related behavior of rats following consumption during late adolescence of alcohol alone and in combination with caffeine. *Alcohol.* juin 2011;45(4):365-72.
177. SanMiguel N, López-Cruz L, Müller CE, Salamone JD, Correa M. Caffeine modulates voluntary alcohol intake in mice depending on the access conditions: Involvement of adenosine receptors and the role of individual differences. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* nov 2019;186:172789.
178. Okhuarobo A, Igbe I, Yahaya A, Sule Z. Effect of caffeine on alcohol consumption and alcohol-induced conditioned place preference in rodents. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology.* 19 déc 2018;30(1):19-28.
179. Sweeney MM, Meredith SE, Evatt DP, Griffiths RR. Effects of caffeine on alcohol reinforcement: beverage choice, self-administration, and subjective ratings. *Psychopharmacology.* mars 2017;234(5):877-88.
180. McKetin R, Coen A. The Effect of Energy Drinks on the Urge to Drink Alcohol in Young Adults. *Alcohol Clin Exp Res.* août 2014;38(8):2279-85.
181. Benson S, Verster JC, Alford C, Scholey A. Effects of mixing alcohol with caffeinated beverages on subjective intoxication: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* nov 2014;47:16-21.

182. Droste N, Tonner L, Zinkiewicz L, Pennay A, Lubman DI, Miller P. Combined Alcohol and Energy Drink Use: Motivations as Predictors of Consumption Patterns, Risk of Alcohol Dependence, and Experience of Injury and Aggression. *Alcohol Clin Exp Res.* juill 2014;38(7):2087-95.
183. Heinz AJ, de Wit H, Lilje TC, Kassel JD. The combined effects of alcohol, caffeine, and expectancies on subjective experience, impulsivity, and risk-taking. *Experimental and Clinical Psychopharmacology.* 2013;21(3):222-34.
184. Patrick ME, Maggs JL. Energy Drinks and Alcohol: Links to Alcohol Behaviors and Consequences Across 56 Days. *Journal of Adolescent Health.* avr 2014;54(4):454-9.
185. MacKillop J, Howland J, Rohsenow DJ, Few LR, Amlung MT, Metrik J, et al. Initial development of a measure of expectancies for combinations of alcohol and caffeine: The Caffeine + Alcohol Combined Effects Questionnaire (CACEQ). *Experimental and Clinical Psychopharmacology.* déc 2012;20(6):466-72.
186. Patrick ME, Maggs JL. Energy Drinks and Alcohol: Links to Alcohol Behaviors and Consequences Across 56 Days. *Journal of Adolescent Health.* avr 2014;54(4):454-9.
187. Solinas M, Ferré S, You ZB, Karcz-Kubicha M, Popoli P, Goldberg SR. Caffeine Induces Dopamine and Glutamate Release in the Shell of the Nucleus Accumbens. *J Neurosci.* 1 août 2002;22(15):6321-4.
188. De Luca MA, Bassareo V, Bauer A, Di Chiara G. Caffeine and accumbens shell dopamine. *Journal of Neurochemistry.* 2007;103(1):157-63.
189. Arolfo MP, Yao L, Gordon AS, Diamond I, Janak PH. Ethanol Operant Self-Administration in Rats Is Regulated by Adenosine A2 Receptors. *Alcohol: Clinical and Experimental Research.* 2004;28(9):1308-16.
190. Volkow ND, Wang GJ, Logan J, Alexoff D, Fowler JS, Thanos PK, et al. Caffeine increases striatal dopamine D2/D3 receptor availability in the human brain. *Transl Psychiatry.* avr 2015;5(4):e549.
191. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* avr 2001;25(4):502-7.
192. Mann K, Ackermann K, Croissant B, Mundle G, Nakovics H, Diehl A. Neuroimaging of Gender Differences in Alcohol Dependence: Are Women More Vulnerable?: *Alcoholism: Clinical & Experimental Research.* mai 2005;29(5):896-901.
193. Marshall EJ. Adolescent Alcohol Use: Risks and Consequences. *Alcohol and Alcoholism.* 1 mars 2014;49(2):160-4.
194. James JE, Kristjansson AL, Sigfusdottir ID. A Gender-Specific Analysis of Adolescent Dietary Caffeine, Alcohol Consumption, Anger, and Violent Behavior. *Substance Use & Misuse.* 28 janv 2015;50(2):257-67.
195. Mohseni H, Malek Mohammadi F, Karampour Z, Amini S, Abiri B, Sayyah M. The relationship between history of dietary nutrients intakes and incidence of aggressive behavior in adolescent girls: A case-control study. *Clinical Nutrition ESPEN.* juin 2021;43:200-5.

196. Martin CA, Cook C, Woodring JH, Burkhardt G, Guenther G, Omar HA, et al. Caffeine Use: Association with Nicotine Use, Aggression, and Other Psychopathology in Psychiatric and Pediatric Outpatient Adolescents. *The Scientific World JOURNAL*. 2008;8:512-6.
197. Shi Z, Malki A, Abdel-Salam ASG, Liu J, Zayed H. Association between Soft Drink Consumption and Aggressive Behaviour among a Quarter Million Adolescents from 64 Countries Based on the Global School-Based Student Health Survey (GSHS). *Nutrients*. 5 mars 2020;12(3):694.
198. Shima C, Lee R, Coccaro EF. Associations of aggression and use of caffeine, alcohol and nicotine in healthy and aggressive individuals. *Journal of Psychiatric Research*. févr 2022;146:21-7.
199. Cherek DR, Steinberg JL, Brauchi JT. Effects of caffeine on human aggressive behavior. *Psychiatry Research*. 1 févr 1983;8(2):137-45.
200. APA Dictionary of Psychology [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://dictionary.apa.org/>
201. Wilson JF, Nugent NR, Baltes JE, Tokunaga S, Canic T, Young BW, et al. Effects of Low Doses of Caffeine on Aggressive Behavior of Male Rats. *Psychol Rep*. 1 juin 2000;86(3):941-6.
202. Ledent C, Vaugeois JM, Schiffmann SN, Pedrazzini T, Yacoubi ME, Vanderhaeghen JJ, et al. Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor. *Nature*. août 1997;388(6643):674-8.
203. Beck A, Heinz A. Alcohol-Related Aggression. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 18 oct 2013 [cité 9 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0711>
204. Graham K. Theories of intoxicated aggression. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*. avr 1980;12(2):141-58.
205. Steele CM, Josephs RA. Alcohol myopia: Its prized and dangerous effects. *American Psychologist*. 1990;45(8):921-33.
206. Kornreich C. IMPAIRED EMOTIONAL FACIAL EXPRESSION RECOGNITION IS ASSOCIATED WITH INTERPERSONAL PROBLEMS IN ALCOHOLISM. *Alcohol and Alcoholism*. 1 juill 2002;37(4):394-400.
207. Pabst A, Peyroux E, Rolland B, de Timary P, Maurage P. Hostile attributional bias in severe alcohol use disorder. *Journal of Psychiatric Research*. oct 2020;129:176-80.
208. Verlaan P, Besnard T. La violence indirecte: une recension des écrits avec des implications pour le milieu scolaire primaire. *Canadian Journal of Education / Revue canadienne de l'éducation*. 2014;37(2):1-33.
209. Roy S. Prévenir l'agression indirecte ; expérimentation et adaptation d'un programme de prévention en collège [Internet] [phdthesis]. Université de Lyon; 2018 [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02069651>
210. Di Stasio M, Rinaldi C, Sciaraffa J, Cheong C. The Relationship Between Indirect Aggression and Loneliness for Emerging Adults: What Does Interpersonal Competence Have to Do with Wellbeing? *Alberta Journal of Educational Research*. 12 févr 2020;1-16 Pages.

211. Sheehan BE, Linden-Carmichael AN, Lau-Barraco C. Caffeinated and non-caffeinated alcohol use and indirect aggression: The impact of self-regulation. *Addictive Behaviors*. juill 2016;58:53-9.
212. Jones SC, Barrie L, Berry N. Why (not) alcohol energy drinks? A qualitative study with Australian university students: Why (not) alcohol energy drinks? *Drug and Alcohol Review*. mai 2012;31(3):281-7.
213. American Psychiatric Association, éditeur. *Diagnostic criteria from DSM-IV*. Washington, D.C: The Association; 1994. 358 p.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.