



HAL
open science

Le café : les effets bénéfiques et néfastes sur la santé

Pol Nicolas Guy Haler

► **To cite this version:**

Pol Nicolas Guy Haler. Le café : les effets bénéfiques et néfastes sur la santé. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732489

HAL Id: hal-01732489

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732489v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 05 juillet 2013 sur un sujet dédié à :

**Le café : les effets bénéfiques
et néfastes sur la santé.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Pol Nicolas Guy HALER
né le 29 février 1988
à Luxembourg

Membres du Jury

Président : Mme D. LAURAIN-MATTAR, Professeur

Juges : Mme B. MOREAU, Maître de Conférences
Mme T. GOEDERT, Docteur en Pharmacie
M F. BOOB, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

*Section CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biologie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A la présidente du jury, Madame le Professeur Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur en pharmacognosie qui m'a fait l'honneur de présider ma thèse, qu'elle soit assurée de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt porté à mon travail.

A Madame Blandine MOREAU, directrice de ma thèse et Maître de Conférences en pharmacognosie pour le temps consacré, les précieux conseils et l'encadrement impeccable tout au long de la rédaction, qu'elle trouve ici mon éternelle gratitude pour m'avoir aidé à mener ce travail à bon port.

A Madame Tessy GOEDERT, Docteur d'Etat en Pharmacie, juge et maître de stage, pour avoir gracieusement accepté de siéger dans mon jury de thèse. J'en profite également pour la remercier de la confiance qu'elle m'a portée dès mon premier stage en officine ainsi que de toute son aide et ses conseils pour me former dans la pratique officinale. Qu'elle trouve ici mes sincères remerciements.

A Monsieur François BOOB, Docteur d'Etat en Pharmacie, juge, pour avoir accepté d'évaluer ce travail par intérêt pour le sujet et par curiosité professionnelle, qu'il soit assuré de ma gratitude.

A Monsieur Jean-Edouard MOREAU, maître de stage à Malzéville, pour son partage généreux de ses connaissances.

A toute l'équipe de la Pharmacie Moreau à Malzéville ainsi qu'à celle de la Pharmacie Goedert à Luxembourg-Ville pour ces stages inoubliables et formateurs. Sans oublier la Pharmacie Gogniaux et Rossi à Aumetz et le personnel du CHU de Nancy que j'ai eu le plaisir de connaître lors de mon stage de la 5^e année hospitalo-universitaire.

A mes parents, pour leur amour, leur soutien, leur patience et leur encouragement qu'ils m'ont porté depuis ma naissance. Merci également pour leur aide et leurs précieux conseils tout au long de mes études ainsi que de ce travail. Qu'ils soient assurés de mon affection éternelle pour avoir fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui.

A mon frère Jean, pour les moments de joie partagés ainsi que pour ses conseils en matière de chimie lors de la rédaction de ma thèse, pour le temps qu'il m'a consacré en m'aidant à établir les formules chimiques. Merci.

A mes compagnons de route qui ont partagé avec moi les bancs de la faculté et qui ont fait de ce séjour nancéien un vrai plaisir.

Pour les bons moments passés ensemble, merci infiniment Fix, Rom, Xav et Nico, sans oublier Edwige, Inès et Clémence. En espérant que de nombreux épisodes vont se rajouter à ces merveilleux souvenirs après notre départ de la faculté.

A Jeff, ami de longue date, pour tous les moments partagés ensemble, entre le rire et les discussions philosophiques.

A toute ma famille avec ma plus grande affection.

A tous ceux que j'ai oubliés et que j'ai croisés sur ce long chemin qui s'appelle la vie.

Table des matières

1 Introduction	16
2 L'histoire du café ^{[1][2][3][4][5][6][7]}	17
2.1 Les légendes	17
2.2 En réalité	17
3 La botanique ^{[8][9][10][11][12][13][14][15][16][17]}	19
3.1 La classification APG III* ^{[5][18]}	19
3.2 Le caféier	19
3.2.1 La géographie	19
3.2.2 La durée de vie	19
3.2.3 L'arbuste ^[19]	19
3.3 Les différences entre <i>C. arabica</i> et <i>C. canephora</i>	22
3.3.1 <i>Coffea arabica</i> (Linné)	22
3.3.2 <i>Coffea canephora</i> (Pierre)	22
4 De la production à la consommation du café	23
4.1 Les principaux pays producteurs de café ^{[7][17][20][21]}	23
4.2 Les principaux pays consommateurs de café ^{[20][23]}	24
4.3 La culture de caféiers sur les plantations ^{[5][8][10][15][17][24][25][26]}	25
4.3.1 Les prémisses pour une bonne caféiculture	25
4.3.2 La pépinière	25
4.3.3 La plantation	26
4.3.4 La récolte	26
4.3.5 Les ennemis du caféier	27
4.4 L'obtention du café vert ^{[5][8][10][15][16][17][32][33]}	29
4.4.1 La voie sèche	29
4.4.2 La voie humide	30
4.4.3 Les étapes communes à la voie sèche et humide	32
4.5 La torréfaction ^{[5][10][15][17]}	35
4.6 La décaféination ^{[15][36]}	36
4.6.1 Par solvants organiques	36
4.6.2 Par CO ₂ supercritique	36
4.6.3 Par l'eau	36
4.7 La fabrication de café soluble ^{[10][15][17][37]}	37
4.8 La préparation du café ^{[5][15][17][38]}	37
4.8.1 La mouture	37
4.8.2 L'eau	38
4.8.3 Les différentes méthodes de préparation	38
5 Les constituants du café ^{[41][42]}	42
5.1 La caféine ^{[43][44][45][36][46][47][48]}	43
5.1.1 La structure	43
5.1.2 La pharmacocinétique	44
5.1.3 La dose journalière ^[49]	44
5.1.4 Les effets ^{[50][51]}	45
5.2 La trigonelline ^{[52][53][54]}	46
5.2.1 La structure	46
5.2.2 Le métabolisme	46
5.2.3 La dose journalière	46
5.2.4 Les effets	46
5.3 Les acides chlorogéniques ^{[52][55]}	47
5.3.1 La structure	47
5.3.2 Le métabolisme	48

5.3.3 Les effets	48
5.4 Le cafestol et le kahweol^[56]	48
5.4.1 La structure	48
5.4.2 Le métabolisme.....	49
5.4.3 Les effets	49
5.5 Les fibres^{[57][58]}	49
5.6 Les autres constituants	49
5.6.1 Les glucides.....	49
5.6.2 Les protéines, peptides et acides aminés libres	49
5.6.3 Les minéraux.....	50
5.6.4 Les lipides ^[52]	50
5.6.5 Les composants volatils	50
5.6.6 Les autres acides ^[52]	50
5.7 Les constituants de la boisson	51
5.8 Conclusion	51
6 La maladie d'Alzheimer	52
6.1 Considérations sur la maladie^{[41][59][60][61][62][63]}	52
6.1.1 Les symptômes.....	52
6.1.2 La physiopathologie.....	53
6.1.3 Les traitements	54
6.2 Le café^{[41][64][65][66][67]}	54
6.2.1 Des études épidémiologiques ^{[68][69][70]}	54
6.2.2 Des études au niveau cellulaire et sur des animaux ^[41]	57
6.3 Conclusion	61
7 La maladie de Parkinson	62
7.1 Considérations sur la maladie^{[41][89][90][91][92][93]}	62
7.1.1 Les symptômes.....	62
7.1.2 La physiopathologie.....	63
7.1.3 Le traitement ^[95]	63
7.2 Le café^{[41][96][97]}	64
7.2.1 La méta-analyse ibérique ^[96]	64
7.2.2 La caféine	65
7.3 Conclusion	66
8 Le diabète de type 2	67
8.1 Considérations sur la maladie^{[41][106][107][108][109][110]}	67
8.1.1 Définition du DT2.....	67
8.1.2 La physiopathologie.....	67
8.1.3 Les traitements	68
8.2 Le café	68
8.2.1 La méta-analyse de Huxley et al. ^[111]	68
8.2.2 Le type de préparation du café et le mode de vie	68
8.2.3 Les signes précurseurs du DT2	69
8.2.4 Les mécanismes possibles ^[41]	70
8.3 Conclusion	74
9 Les maladies cardiovasculaires	75
9.1 Considérations sur les maladies^{[41][149][150][151]}	75
9.2 Le café	75
9.2.1 L'influence sur certains facteurs favorisant les maladies CV.....	75
9.2.2 L'insuffisance cardiaque (IC)	79
9.2.3 L'AVC	80
9.3 Conclusion	80

10 Le foie	82
10.1 Considérations générales ^{[179][180][181]}	82
10.2 Le café	83
10.2.1 L'effet sur les transaminases et les GGT	83
10.2.2 L'effet sur la cirrhose	84
10.2.3 L'effet sur la fibrose sur des modèles animaliers	84
10.2.4 Les mécanismes possibles.....	86
10.2.5 L'effet anti- et pro-inflammatoire de la caféine.....	88
10.3 Conclusion	89
11 Le cancer	90
11.1 Considérations générales ^{[204][205][206]}	90
11.2 Le cancer du sein	91
11.3 Le cancer colorectal	92
11.4 Le cancer de la prostate	93
11.5 Le cancer de la vessie	94
11.6 Le cancer de l'estomac	95
11.7 Le cancer de l'ovaire	96
11.8 Le cancer du pancréas	97
11.9 Le cancer du foie	98
11.10 Les cancers de la tête et du cou	99
11.11 Le cancer de l'endomètre	100
11.12 Le cancer du rein	101
11.13 Les cancers du cerveau	102
11.14 Conclusion	103
12 D'autres effets positifs	105
12.1 La goutte	105
12.2 Le suicide.....	107
12.3 Les performances cognitives	108
12.4 Les performances physiques	111
13 La grossesse	113
13.1 La fécondation	113
13.2 La fécondation <i>in vitro</i> (FIV)	114
13.3 La fausse couche	114
13.4 Les effets sur le fœtus.....	115
13.5 La santé maternelle	116
13.6 L'allaitement	117
13.7 Les effets plus tardifs	118
13.8 Conclusion.....	118
14 Des effets négatifs	120
14.1 L'ostéoporose.....	120
14.2 La diurèse.....	122
14.3 L'acidité gastrique	124
14.4 Le caféisme	128
14.4.1 L'anxiété.....	128
14.4.2 Les troubles du sommeil.....	129
14.4.3 Le sevrage caféinique	130
14.5 Les psychoses	130
14.6 Quelques molécules potentiellement néfastes	131
14.6.1 L'ochratoxine A (OTA) ^{[41][340]}	131
14.6.2 Les amines biogènes ^[41]	132
14.6.3 L'acrylamide ^[41]	133

14.6.4 Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)	134
14.6.5 Le furane	134
14.6.6 Les pesticides	135
14.6.7 Conclusion	135
15 Les applications actuelles de la caféine et du café en médecine.....	137
15.1 L'apnée du nouveau-né prématuré	137
15.2 La douleur	138
15.3 La migraine	139
15.4 La fatigue	139
15.5 <i>Kaffeekohle</i> ^[366]	140
15.6 L'homéopathie	140
15.7 La dermocosmétologie	141
16 Les interactions ^{[364][370][371][372]}	142
17 Conclusion	144
18 Glossaire	146
19 Bibliographie.....	148

Table des figures

Figure 1 : Le caféier ^[15]	20
Figure 2 : La fleur du caféier ^[13]	21
Figure 3 : Le fruit du caféier, la drupe ^[13]	21
Figure 4 : Les régions de production de <i>C. arabica</i> et <i>C. robusta</i> ^[22]	24
Figure 5 : Grains de café germés ^[27]	25
Figure 6 : Récolte de cerises par la méthode du « Picking » ^[5]	26
Figure 7 : Feuille de caféier infecté par <i>H. vastatrix</i> ^[28]	27
Figure 8 : Anthracnose des drupes du caféier ^[10]	28
Figure 9 : <i>Hypothenemus hampei</i> adulte ^[31]	28
Figure 10 : Séchage sur bâches de cerises de café en Ethiopie ^[34]	29
Figure 11 : Le dépulpeur ^[5]	31
Figure 12 : La cuve de fermentation ^[5]	31
Figure 13 : Résumé des transformations des cerises du caféier pour arriver au café vert marchand (d'après [16])	34
Figure 14 : Les degrés de torréfaction ^[35]	35
Figure 15 : L'« ibrik » ^[17]	38
Figure 16 : La machine à espresso ^[39]	39
Figure 17 : Cafetière italienne « Bialetti » ^[39]	39
Figure 18 : Cafetière à filtre « Melitta » ^[39]	40
Figure 19 : La cafetière type « Cona » ^[17]	40
Figure 20 : La cafetière à piston ^[40]	41
Figure 21 : La caféine.....	43
Figure 22 : La trigonelline et l'acide nicotinique.....	46
Figure 23 : Les acides chlorogéniques	47
Figure 24 : L'acide 5-caféylquinique.....	47
Figure 25 : Le cafestol	48
Figure 26 : Le kahweol.....	48
Figure 27 : La voie nigro-striée ^[94]	63
Figure 28 : Test d2 (une ligne résolue).....	108
Figure 29 : Le pyrocatechol, l'hydroquinone et le pyrogallol	126

Table des tableaux

Tableau 1 : Les principaux pays producteurs de café	23
Tableau 2 : Les principaux pays importateurs de café	24
Tableau 3 : La consommation de café per capita en kg par an.....	24
Tableau 4 : La mouture à choisir en fonction de la méthode de préparation.....	38
Tableau 5 : La composition du café vert et du café torréfié en matière sèche (MS)	42
Tableau 6 : Teneur en caféine.....	43
Tableau 7 : Les autres acides retrouvés dans le café.....	50
Tableau 8 : Les cancers les plus fréquents dans le monde (2008) ^[206]	90

Abréviations

11 β -HSD1 : 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1
3MS : *Modified Mini-Mental State*
5-CQA : Acide 5-caféylquinique
5-HT : sérotonine ou 5-hydroxytryptamine
ABC : *ATP Binding Casette*
A β : Peptide β -amyloïde
AC : Acide caféique
ACGs : Acides chlorogéniques
ACh : Acétylcholine
ACTH : Adrénocorticotrophine
AINS : Anti-inflammatoire non-stéroïdien
AJR : Apports journaliers recommandés
ALAT : Alanine aminotransférase
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
APP : *Amyloid protein precursor*, précurseur de la protéine amyloïde
ARE : *Antioxydant response element*
ASAT : Aspartate aminotransférase
ATP : Adénosine-5'-triphosphate
AVC : Accident vasculaire cérébral
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BRCA : *Breast Cancer*
C5HTs :
CBP : Cancer buccal et pharyngé
CHC : Carcinome hépatocellulaire
CI₅₀ : Concentration inhibitrice médiane
CK : Cellule de Küpffer
COX : Cyclooxygénase
CPT : 8-cyclopentyltheophylline
CSH : Cellule stellaire hépatique
CTGF : *Connective tissue growth factor*, facteur de croissance du tissu conjonctif
CV : Cardiovasculaire
CYP : Cytochrome P450
DG : Diabète gestationnel
DL₅₀ : Dose létale 50
DMO : Densité minérale osseuse
DNF : Dégénérescence neurofibrillaire
DPP4 : Dipeptidyl peptidase-4
DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
DT2 : Diabète de type 2
ERK1/2 : *Extracellular signal-regulated kinases 1 et 2*
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
FIV : Fécondation *in vitro*
GABA : acide gamma-amino-butyrique
GGT : Gamma-glutamyltransférases
GLP-1 : *Glucagon-like peptide-1*, l'incrétine
GMPc : Guanosine monophosphate cyclique
GST : Glutathion-S-transférase

HbA1c : Hémoglobine glyquée ou A1c
 HC : Hépatocyte
 HDL : Lipoprotéines de haute densité
 HIF-1 : *Hypoxia-inducible factor-1*, facteur induit par l'hypoxie 1
 HTA : Hypertension artérielle
 IC : Insuffisance cardiaque
 ICOMT : Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase
 IDE : *Insulin degrading enzyme*, enzyme dégradant l'insuline
 IDM : Infarctus du myocarde
 IL : Interleukine
 IMAO-B : Inhibiteurs de la monoamine-oxydase B
 IMC : Indice de masse corporelle
 JNK1/2 : *c-Jun N-terminal kinases 1 et 2*
 LDL : Lipoprotéines de basse densité
 LT : Lymphocyte T
 MA : Maladie d'Alzheimer
 mm de Hg : millimètres de mercure
 MMSE : *Mini-Mental State Examination*
 MP : Maladie de Parkinson
 MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
 MS : Matière sèche
 ND : Non détecté
 NF- κ B : *Nuclear factor-kappa B*
 NMDA : N-méthyl-D-aspartate
 NMP : N-méthylpyridinium
 Nrf2 : *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*
 OR : *Odds ratio*, le rapport des chances
 ORAC : *Oxygen Radical Absorbance Capacity*, la capacité d'absorption des radicaux oxygénés
 PA : pression artérielle
 PCR : Protéine C réactive
 RR : *Relative risk*, le risque relatif
 RT-PCR : Transcription inverse suivie d'une réaction en chaîne par polymérase
 RE : Récepteur à l'œstrogène
 RGO : Reflux gastro-œsophagien
 SNC : Système nerveux central
 SR-B1 : *Scavenger receptor B1*
 SSTR2 : Récepteur à somatostatine de type 2
 TGF : *Transforming growth factor*, facteur de croissance de transformation
 TIC : Transport inverse du cholestérol
 TNF α : *Tumor necrosis factor*, facteur de nécrose tumorale
 TOTG : Test oral de tolérance au glucose
 UI : Unités internationales
 VEGF : *Vascular endothelial growth factor*, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
 VO₂ : Consommation d'oxygène
 ZM241385 : 4-(2-[7-amino-2-(2-furyl)(1,2,4)triazolo(2,3-a)(1,3,5)triazin-5-yl-amino]éthyl)phénol

1 Introduction

Le café est une boisson très populaire, connu dans les pays occidentaux seulement depuis environ 400 ans et se consomme aujourd'hui sous des formes très variées. Que ce soit le café filtre classique, l'espresso, le café au lait ou des variétés plus exotiques, le café est souvent synonyme d'un instant de répit de la vie rapide et stressante de nos jours, comme en témoigne la célèbre pause-café, faisant partie intégrante de la journée au bureau.

Mais est-ce que le café reste juste une simple boisson stimulante, une drogue légale pour bien démarrer la journée ou y a-t-il quelque chose de plus ? Des bienfaits pour la santé ? Des effets néfastes ?

Jadis considéré comme l'« invention amère du diable », le café fait depuis quelques années l'objet d'études scientifiques qui s'intéressent aux apports de ce breuvage à la santé.

Cette thèse s'intéresse tout d'abord à l'histoire du café, avec le long voyage qu'il a effectué depuis son pays d'origine, l'Ethiopie, jusqu'à conquérir toute la Terre et même la Lune.

Seront ensuite traités les aspects botaniques avec des détails sur les deux espèces de caféiers utilisés pour préparer du café.

On suivra toutes les étapes nécessaires pour arriver de la plantation à la tasse de café prête à boire, en s'intéressant également aux procédés de décaféination ainsi qu'à la fabrication du café soluble.

Après la présentation des constituants bioactifs du café, l'intérêt sera porté à l'effet du café sur un certain nombre de pathologies dont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, les cancers et la goutte ainsi qu'à son effet sur le foie, le suicide et les performances cognitives et physiques.

Un chapitre est également consacré à la grossesse ainsi qu'aux effets potentiellement néfastes sur l'ostéoporose, la diurèse et l'acidité gastrique. Seront également traités la dépendance au café et les psychoses ainsi que les composants toxiques qui peuvent se retrouver dans le café.

En dernier lieu, un chapitre exposera les applications de la caféine et du café en médecine et les interactions avec des médicaments.

2 L'histoire du café^{[1][2][3][4][5][6][7]}

2.1 Les légendes

L'utilisation du café comme boisson remonte à si loin qu'il y existe de nombreuses légendes autour de la découverte du café. Deux de ces légendes sont les plus répandues :

- La première légende nous vient des hauts plateaux de l'Ethiopie, de la province de Kaffa, qui aurait donné son nom au café par après. En l'an 850 avant J.-C., un jeune berger du nom de Khaldi avait remarqué que ses animaux étaient très excités et ne trouvaient pas sommeil après avoir mangé les petits fruits rouges des arbustes autour d'eux. Khaldi aurait rapporté cette curieuse histoire à un prieur d'un couvent avoisinant. Le prieur eut l'idée de faire une boisson tonifiante à base de ces fruits rouges. Le café était né.
- Une deuxième légende a comme protagoniste Mahomet auquel, un jour où il était malade, l'Ange Gabriel offrit une boisson noire. Après avoir bu cette boisson, le Prophète retrouvait toute sa force et sa santé. Il appela cette boisson *qah'wa*, mot qui signifie encore aujourd'hui café dans la langue arabe.

2.2 En réalité

- Les historiens sont plutôt d'avis que le café a été découvert en Ethiopie où le caféier pousse à l'état sauvage sur les hauts plateaux. Vers le X^e siècle après J.-C. la plante serait parvenue au Yémen où on la cultive depuis le XV^e siècle. Le café a connu son succès probablement grâce à la prohibition de l'alcool dans les pays arabes par le Coran. Les premiers cafés (établissements) ont ouvert leurs portes et étaient des lieux de rencontre et d'échange.
- Au XVI^e siècle le café est déjà connu en Egypte, en Syrie, en Turquie et en Perse.
- Les Européens découvrent cette boisson tonifiante grâce aux Ottomans et aux commerçants vénitiens. Vers 1600 le café fait donc son entrée en Europe, au même moment que le thé, mais après le chocolat (en 1528).
- Cette « invention amère de Satan » est condamnée par certains religieux italiens. Avant de trancher dans cette affaire, le Pape Clément VIII goûte ce breuvage, il en est ravi et donna son approbation.
- Déjà en 1616 les Néerlandais ramènent une plante à café en Europe. A partir de cette année les forces coloniales en Europe cultivent le caféier dans leurs colonies.
- Dans les grandes villes d'Europe de nombreux cafés apparaissent et deviennent comme en Orient des lieux de rencontre. Le premier café français est ouvert en 1640 à Marseille, principal port pour l'importation de café. A Paris, il faut attendre 1672 pour voir le premier café ouvrir ses portes.
- En 1714 le maire d'Amsterdam offre un caféier au roi Louis XIV de France. Ce pied est planté dans le Jardin des Plantes de Paris. En 1723, Gabriel-Mathieu d'Erchigny de Clieu, jeune capitaine d'infanterie de marine obtient une pousse de ce caféier et l'importe en Martinique. A partir de la Martinique, le café est implanté, par des graines, sur d'autres îles des Antilles et gagne également l'Amérique Centrale et l'Amérique du Sud.
- Avant que le café ne soit cultivé en Amérique, il est ramené au milieu du XVII^e siècle à New Amsterdam (appelé aujourd'hui New York). Mais le thé reste la boisson favorite dans le nouveau monde. Il faut attendre 1773 pour que le café dépasse le thé en terme de popularité en Amérique du Nord. Ce gain de popularité est dû à la Boston Tea Party et le boycott du thé pour cause de taxes

exorbitantes perçues par le gouvernement britannique sur l'importation de thé dans leurs colonies Outre-Atlantique.

- En 1727, Francisco de Mello Palheta, Sergent-Major brésilien, séduit la femme du Gouverneur de la Guyane et obtient ainsi des graines de café, un siècle plus tard le Brésil devient le premier producteur de café au monde.
- Par le biais de missionnaires et autres voyageurs, le caféier est implanté tout autour du globe et le café devient à la fin du XVIII^e la plante agricole la plus profitable à l'exportation.
- En 1969, les astronautes boivent même du café en tube sur la lune.
- Depuis ses débuts en Orient, le café est devenu une des boissons les plus consommées au monde.

3 La botanique^{[8][9][10][11][12][13][14][15][16][17]}

3.1 La classification APG III*^{[5][18]}

Règne : *Plantae*
Division : *Angiospermae*
Classe : *Dicotyledonae*
Sous-classe: *Euasterids I*
Ordre : *Gentianales*
Famille : *Rubiaceae*
Sous-famille : *Ixoroideae*
Genre : *Coffea* L.

On connaît aujourd'hui environ 80 espèces différentes dans le genre *Coffea*. Seules deux espèces sont vraiment intéressantes pour la production de café. Il s'agit de *Coffea arabica* (Linné) qui donne du café arabica et de *Coffea canephora* (Pierre) qui donne du café robusta.

3.2 Le caféier

Le caféier est un arbuste composé généralement de plusieurs troncs, qui a l'aspect d'un buisson.

3.2.1 La géographie

Dans certaines régions, on peut trouver le caféier à l'état sauvage. Il s'agit notamment de l'Éthiopie où l'on trouve *C. arabica* sur les hauts plateaux.

C. robusta fait partie de la flore naturelle dans des régions subéquatoriales comme l'Afrique de l'Ouest et le bassin du fleuve Congo. D'autres espèces poussent également dans des zones humides d'Afrique ainsi qu'à Madagascar.

Préférant plutôt l'ombre, le caféier est un arbuste classique du sous-bois. Il ne supporte pas des températures en dessous de 15°C, de même les variations de température trop brutales peuvent nuire à la floraison. Classiquement le caféier est trouvé entre 28° de latitude Nord et 30° de latitude Sud, cette région est appelée « Bean Belt ».

3.2.2 La durée de vie

La durée de vie d'un caféier est d'environ 60 ans. Néanmoins après 30 ans la production de l'arbuste va diminuer peu à peu.

3.2.3 L'arbuste^[19]

Composé donc de plusieurs troncs qui s'élèvent verticalement, le caféier a des branches (ramifications primaires) horizontales d'où partent les ramifications secondaires et tertiaires.

Cette plante ligneuse peut atteindre les 15 mètres de hauteur en forêt. *C. arabica* peut faire cinq à six mètres en hauteur et *C. canephora* même jusqu'à 10-12 mètres. Mais la plupart des caféiers que l'on trouve sur les plantations sont plutôt de petite taille, ceci facilite la culture ainsi que la récolte des drupes. Généralement on procède à des tailles de sorte à n'avoir que des caféiers d'une hauteur de deux à trois mètres.

* : se référer à l'explication du glossaire page 146



Figure 1 : Le caféier^[15]

Le système racinaire du caféier peut atteindre une longueur totale de 20 à 25 km ainsi qu'une surface effective absorbante de 400 à 500 m². Il y a une racine principale, souvent multifide (divisé en lanières), appelée pivot qui sert de fixateur. Cette racine fixatrice mesure entre 30 et 70 cm. De ce pivot partent des racines horizontales qui assurent la nutrition ainsi que l'apport d'eau. Ces racines latérales peuvent mesurer jusqu'à deux mètres. Environ 80 à 90% de ces racines nourricières se concentrent entre 10 et 30 cm sous la surface où elles assurent plus aisément l'apport en minéraux. Pour une bonne croissance le caféier a surtout besoin d'azote, de calcium et de magnésium.

Les feuilles ovales sont de couleur vert sombre, brillantes et cireuses au toucher. Elles sont persistantes, poussent en paires avec un pétiole court et sont opposées deux à deux le long de la tige.

Au bout de la troisième année, la première floraison a lieu, le caféier fleurit plusieurs fois par an. La floraison est déclenchée par une période sèche suivie d'une pluie, en dessous de 15°C il n'y a pas de floraison.

Les fleurs sont blanches et naissent en grappes. La fleur dégage un parfum qui est proche du jasmin ou de l'oranger. Elle est très éphémère et ne peut être fécondée que pendant quelques heures. Une fois fécondée, la fleur commence à faner. Les fleurs sont renouvelées dès qu'elles se fanent, ainsi le caféier peut produire jusqu'à 30 000 fleurs par an.

La fleur de *C. arabica* comporte cinq pétales et est autopollinisante. Celle de *C. canephora* a six pétales et doit être fécondée par des insectes.

De la cupule émerge le pistil, prolongé par deux stigmates effilés. Les cinq étamines sont soudées à la corolle. L'ovaire est infère et globuleux, il est surmonté d'un calice formé par de minuscules sépales soudés aux pétales.

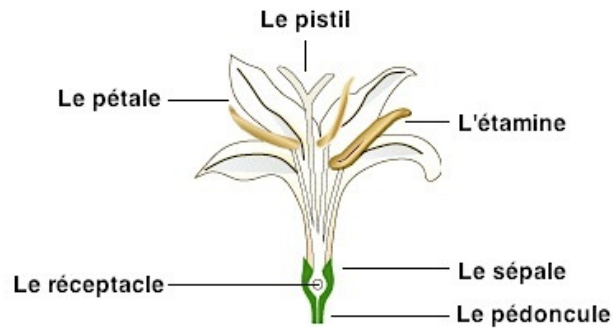


Figure 2 : La fleur du caféier^[13]

Après fécondation, il faut attendre six à douze mois avant que le fruit ne soit mature. Le fruit du caféier est une drupe ovoïde, communément appelée cerise. Sa taille est de 1,6-1,8 cm en longueur. Immature, le fruit est vert, il passe par le jaune et devient rouge écarlate à maturité. Après la cerise vire au noir si on ne la cueille pas avant. Il existe des variétés « amarello » ou « amarelho » qui sont jaunes à maturité.

La cerise contient deux graines de café ovales, aplaties sur la face ventrale tournée vers le milieu de la cerise et creusées par un profond sillon longitudinal.

Très rarement on peut également rencontrer des drupes à trois graines ou à une seule graine. Si elle est à graine unique on l'appelle « caracoli » (de l'espagnol *caracol* ce qui signifie escargot, en raison de la forme sphérique de cette graine unique) ou « pea berry » (de l'anglais *pea*, vu que la graine a l'allure d'un petit pois). Les « caracoli » sont réputés avoir plus d'arôme et de saveur que les graines normales. A cause de leur forme sphérique, on doit les séparer des graines normales pour assurer une torréfaction satisfaisante.

La drupe est constituée d'un épiderme (exocarpe) en-dessous duquel on trouve la pulpe (mésocarpe) sucrée, de couleur blanche. Elle est plus ou moins abondante en fonction de la taille des graines. Ces dernières sont entourées par la parche (endocarpe), noyau qui est mucilagineux à l'extérieur. Ensuite directement contre les graines vient la pellicule argentée (spermoderme).

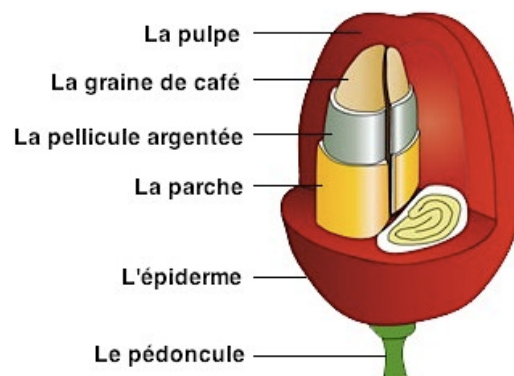


Figure 3 : Le fruit du caféier, la drupe^[13]

Un caféier produit entre 2 et 5 kg de drupes par an.

Sur un même caféier, on peut trouver des branches sans fleurs, des branches avec des fleurs et des branches avec des drupes à tous les stades de maturité.

3.3 Les différences entre *C. arabica* et *C. canephora*

3.3.1 *Coffea arabica* (Linné)

C. arabica compte pour 70 à 75% de la production mondiale de café, c'est le café nommé Arabica. On connaît environ 200 variétés de cette espèce.

Parmi ces variétés on trouve :

- *Var. typica* : originaire du Yémen et qui a été exportée dans le monde entier
- *Var. bourbon* : produit 25% de café de plus que *var. typica*
- *Var. maragogype* : nommée d'après une ville du Brésil (Maragogipe), cette variété produit des graines qui font le double en taille par rapport à *var. typica*.
- *Var. amarelo* : le fruit de cette variété est jaune à maturité

Toutes les variétés seraient des croisements entre les variétés *typica* et *bourbon* ou alors des mutations d'une de ces deux variétés et elles ont évolué en fonction de leur terre d'implantation.

C. arabica est le premier café cultivé, il est originaire du Yémen. Aujourd'hui il est essentiellement cultivé en Amérique latine. Adapté à l'altitude, il pousse entre 800 et 2000 mètres à des températures entre 17 et 20°C.

L'arbuste fait entre cinq et six mètres et produit en moyenne 2,5 kg de fruits par an. Les fruits arrivent à maturité après 8-9 mois. Les graines sont fines, allongées avec un sillon sinueux. Elles sont de couleur bleu-vert. Elles ont une teneur en caféine entre 0,8 et 1,4%.

Le goût du café produit sera plus fin et plus aromatique que celui de *C. canephora*.

C. arabica a une originalité par rapport aux autres représentants du genre *Coffea*, c'est le seul à posséder 44 chromosomes alors que les autres n'en possèdent que 22. C'est également la seule espèce autogame qui n'a donc pas besoin d'insectes pour sa pollinisation.

3.3.2 *Coffea canephora* (Pierre)

C. canephora compte pour les 25 à 30% restant de la production mondiale de café, c'est le café nommé Robusta. On connaît environ 50 variétés de cette espèce.

Il est originaire d'Afrique et n'a été découvert qu'au XIX^e siècle.

C'est plutôt un « café de plaine », poussant entre 0 et 800 mètres d'altitude. Il lui faut des températures entre 24 et 30°C. Il est cultivé aujourd'hui dans les régions de faible altitude, en Afrique, mais aussi en Inde, en Indonésie, à Madagascar, au Brésil, aux Philippines et au Vietnam.

L'arbuste peut faire entre 10 et 12 mètres de hauteur, il produit également en moyenne 2,5 kg de fruits par an.

Les fruits sont matures après 6-12 mois. Les graines sont plus globuleuses avec un sillon rectiligne. Elles sont de couleur brun clair. Les graines ont une teneur en caféine de 1,7 à 4% soit le double de *C. arabica*

Le goût du café produit sera plus puissant et corsé.

D'un point de vue maladies et fragilités, il est plus robuste que *C. arabica*, d'où le nom donné au café produit (*Robusta*). Il craint moins les insectes, les maladies ainsi que la chaleur.

4 De la production à la consommation du café

4.1 Les principaux pays producteurs de café^{[7][17][20][21]}

Ces chiffres sont ceux présentés par l'« U.S. Department of Agriculture » pour l'année de récolte 2010-2011. Ils sont en milliers de sacs de café vert, un sac pesant 60 kg.

Tableau 1 : Les principaux pays producteurs de café

Pays	Production d'Arabica (en milliers de sacs)	Production de Robusta (en milliers de sacs)	Production totale (en milliers de sacs)
Brésil	41 800	12 700	54 500
Vietnam	575	18 150	18 725
Colombie	9 500	0	9 500
Indonésie	1 375	7 950	9 325
Inde	1 500	3 600	5 100
Ethiopie	4 400	0	4 400
Honduras	4 000	0	4 000
Pérou	4 000	0	4 000
Guatemala	3 900	10	3 910
Mexique	3 500	200	3 700

Le Brésil détient à lui seul entre 15 et 20% de la production mondiale de café et est le plus grand producteur au monde. C'est majoritairement une production de *C. arabica*. Le deuxième pays producteur, le Vietnam produit quant à lui en grande partie *C. canephora*.

Dans le monde, il y a une cinquantaine de pays producteurs de café. Leur production annuelle est d'environ huit millions de tonnes, ce qui équivaut à 135 millions de sacs à 60 kg.

Au début du XX^e siècle l'Amérique du Sud produisait 90% du café mondial, ceci a changé depuis lors. L'Afrique ainsi que l'Asie contribuent également à la production du café. Dans les pays asiatiques, c'est la production de *C. canephora* qui prédomine, en Afrique la production est plutôt mixte et en Amérique du Sud elle est plus axée sur *C. arabica*.

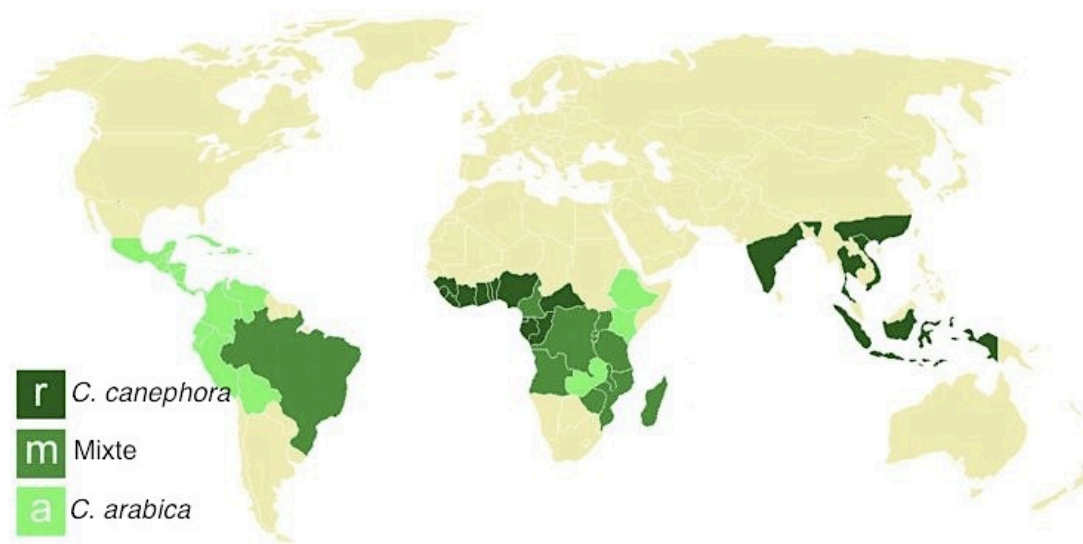


Figure 4 : Les régions de production de *C. arabica* et *C. robusta*^[22]

4.2 Les principaux pays consommateurs de café^{[20][23]}

Tableau 2 : Les principaux pays importateurs de café

Pays	Importation en 2010-2011 (en milliers de sacs)
Etats-Unis	24 954
Allemagne	20 946
Italie	8 280
Japon	7 676
France	6 880

L'Union Européenne a importé 70 102 milliers de sacs en 2010-2011.

Tableau 3 : La consommation de café per capita en kg par an

Pays	Consommation de café per capita en kg par an (données 2007)
Luxembourg	28,44
Finlande	12,12
Norvège	9,21
Suisse	7,99
Suède	7,89

La France n'est comptabilisée que pour 5,47 kg par personne, l'Italie pour 5,77 kg et les Etats-Unis pour 4,11 kg.

Le chiffre très élevé pour le Luxembourg peut en partie être expliqué par le fait que la TVA sur le café est moins importante que dans les pays limitrophes. De par cette situation de nombreux frontaliers achètent leur café au Luxembourg et font monter la consommation per capita faussement.

4.3 La culture de caféiers sur les plantations^{[5][8][10][15][17][24][25][26]}

4.3.1 Les prémisses pour une bonne caféiculture

Comme déjà mentionné précédemment, le caféier ne pousse que dans la « Bean Belt » qui se trouve entre 28° de latitude Nord et 30° de latitude Sud. Il faut un climat intertropical pour sa culture. Il est nécessaire d'avoir un sol assez profond, friable et argileux qui laisse circuler l'eau vu que de l'eau stagnante est nuisible à une bonne culture. Le pH du sol idéal pour la culture est entre 4,5 et 5,5 donc légèrement acide. Pour favoriser la pousse, le terrain choisi doit avoir une bonne circulation d'air, une humidité ambiante entre 70 et 85 pour cent, ainsi qu'une température entre 15 et 30°C avec des variations selon l'espèce cultivée. Le caféier exige en plus pour bien pousser des précipitations, entre 190 et 200 cm d'eau* par an.

Il faut bien sûr respecter l'exigence d'altitude des différentes espèces de caféier (entre 800 et 2 000 mètres pour *C. arabica* et entre 0 et 800 mètres d'altitude pour *C. canephora*).

4.3.2 La pépinière

L'ensemencement est réalisé en pépinière avec des graines sélectionnées. Ces graines de caféier proviennent de la cueillette de fruits rouges. Le potentiel de germination est le plus grand huit semaines après maturation des cerises.

Il faut enlever la pulpe ainsi que la parche. Ensuite les graines seront ensemencées à une profondeur de 1,5 cm, avec le côté plat vers le bas pour accélérer et faciliter la germination ainsi que l'enracinement. Les graines peuvent également être séchées pour un ensemencement ultérieur. Stockées dans un endroit frais et sec à l'abri du soleil, les graines se gardent un an et plus.

Il faut suffisamment d'eau pour que les graines commencent à germer.

L'endroit idéal pour les lits de germination présente un sol enrichi par du fumier (10-20 litres par mètre carré) ainsi que des engrais de phosphate (100 grammes par mètre carré). Les graines sont espacées de 12-20 cm selon la taille des plants souhaitée (taille entre 20 et 40 cm).



Figure 5 : Grains de café germés^[27]

Après six semaines, apparaît la paire de feuilles cotylédonaires. Puis on attend deux ou trois paires de vraies feuilles avant de repiquer les plantules.

Au début la pépinière reste à l'ombre pendant 50% du temps. Après on augmente graduellement le temps d'ensoleillement pour arriver à 100% pendant les deux mois précédant le replantage. Après huit à dix mois, les plants ont atteint leur taille de 20 à 40 cm et seront installés dans la plantation proprement dite.

4.3.3 La plantation

L'espace entre deux pieds est d'environ 3,5 mètres. A la troisième année, les caféiers sont taillés pour la première fois. Après cette première taille, les caféiers seront coupés tous les ans afin qu'aucun ne dépasse les trois mètres de hauteur.

Selon le mode et la topographie de la plantation, 1 200 à 10 000 caféiers seront cultivés par hectare.

4.3.4 La récolte

La première récolte peut se faire à la quatrième année du caféier, mais ne sera rentable qu'après cinq à six ans.

Dans l'hémisphère nord, on récolte le café entre octobre et janvier, dans l'hémisphère sud la récolte a lieu entre mai et septembre. Sous l'Equateur, deux récoltes peuvent être faites par an.

La récolte se fait soit manuellement par *Picking* (de l'anglais *to pick* : cueillir) soit par *Stripping* (de l'anglais *to strip* : dépouiller).

Le *Picking* doit donc se faire obligatoirement à la main, ce procédé consiste à cueillir les cerises du caféier une à une et à ne prendre que les fruits mûrs. Cette façon de récolter est très coûteuse en terme de main-d'œuvre ; lors d'une seule récolte il faut faire quatre à cinq passages sur un même caféier. Pour cette raison cette méthode est surtout réservée aux cafés de haute qualité donc l'espèce *C. arabica* et ses variétés.



Figure 6 : Récolte de cerises par la méthode du « Picking »^[5]

Le *Stripping* est une méthode beaucoup moins coûteuse pour récolter les fruits. On attend jusqu'à ce qu'environ 75% des cerises soient mûres. Après on peut glisser la main droite sur la branche, on enlève non seulement les cerises mûres mais également les fleurs, les cerises pas mûres mais aussi les cerises déjà trop mûres. On peut également utiliser des « peignes » à dents écartées et les glisser sur les branches ; de cette façon on ne va cueillir que les fruits mûrs, les cerises vertes resteront sur la branche.

On peut également secouer le caféier pour faire tomber les cerises sur des toiles posées en-dessous de l'arbre.

Cette méthode n'est applicable que si les fruits sont mûrs plus ou moins au même moment, ceci est par exemple le cas au Brésil. De plus la qualité va être moindre si on récolte de cette façon.

Selon la région, la production de café peut varier : 125 kg/Ha sur les sols pauvres en Afrique contre 4 tonnes/Ha au Costa-Rica.

4.3.5 Les ennemis du caféier

Les ennemis du caféier sont des maladies ainsi que des insectes.

Parmi les maladies, il faut surtout citer la rouille orangée qui s'attaque aux feuilles et l'antracnose des drupes du caféier. Parmi les insectes, le scolyte des grains cause le plus de dégâts.

4.3.5.1 La rouille orangée^[28]

La rouille orangée est provoquée par un champignon Basidiomycète, *Hemileia vastatrix* (Berkeley & Broome). Décrit pour la première fois en 1861 au Kenya, ce champignon phytoparasite faisait son apparition en 1869 à Ceylan (l'actuel Sri Lanka) pour y anéantir en dix ans toute la production de café. Depuis lors il s'est répandu dans toute la « Bean Belt ».

Cette maladie est caractérisée par une lésion poudreuse jaune-orangée qui se forme sur le dessous des feuilles du caféier où le champignon entre par les stomates.



Figure 7 : Feuille de caféier infecté par *H. vastatrix*^[28]

H. vastatrix empêche une photosynthèse correcte, il est responsable de la chute précoce des feuilles et est à l'origine d'une diminution du nombre de fleurs.

La diminution de la photosynthèse ainsi que toute l'énergie qui est utilisée pour la formation des fruits font que le développement de nouvelles branches se fait moins bien. Sur ces nouvelles branches se forment normalement les fleurs et les fruits de la saison suivante. De ce fait, la récolte de l'année après l'infection sera réduite. Les pertes dues à ce parasite peuvent s'élever jusqu'à 70% mais sont généralement de l'ordre de 15 à 20%.

Pour lutter contre *H. vastatrix*, il faut agir rapidement pour limiter la dissémination en pulvérisant des fongicides cupriques ou triazolés sur les caféiers infectés. De plus en plus sont utilisés des hybrides résistants à ce parasite, obtenus par croisement.

Certaines conditions environnementales peuvent également influencer l'infection, comme un nombre élevé d'arbres sur une surface donnée, ainsi qu'un feuillage abondant favorisant la dissémination du parasite. En revanche, le soleil ainsi qu'un sol acide inhibent la propagation du champignon sur la plantation.

4.3.5.2 L'antracnose^[29]

Cette maladie est également causée par un champignon, *Colletotrichum kahawae* (J.M. Waller & Bridge).

Cette maladie est apparue pour la première fois au Kenya en 1922, puis elle s'est répandue sur tout le continent africain auquel elle est pour l'instant limitée.

L'antracnose est donc une infection qui touche les drupes du caféier. Elle se caractérise par des lésions « actives » ou des lésions « scab ».

Les lésions actives sont des petites taches brunes en légère dépression, correspondant à une pourriture de la pulpe et de la graine. La maladie résulte en une momification de la drupe qui en séchant devient entièrement noire et caduque.

Les lésions « scab » sont des taches légèrement liégeuses qui apparaissent quand les conditions sont défavorables au développement de la maladie alors que la drupe est déjà infectée par *C. kahawae*. Ces lésions ne touchent que les couches autour de la graine et n'entravent pas la récolte.



Figure 8 : Anthracnose des drupes du caféier^[10]

Les spores du *C. kahawae* ont besoin d'eau pour germer ainsi que pour se propager le long des tiges et des feuilles pour infecter d'autres cerises par contact.

Les pertes dues à ce parasite sont de l'ordre de 20 à 50%.

Pour lutter contre cette infection, on peut avoir recours à des fongicides à base de captafol et de cuivre. Toutefois, on essaye aussi de créer des hybrides résistants à ce type de maladie. La variété Ruiru 11 mise sur le marché en 1985 par la « Kenyan Coffee Research Station » est résistante à *C. kahawae* et à *H. vastatrix*.

4.3.5.3 Le scolyte des grains^[30]

Le scolyte des grains ou *Hypothenemus hampei* (Ferrari) est un petit coléoptère (1,4-1,7 mm de long) qui passe la plupart de sa vie dans les cerises du caféier. Ce parasite est originaire d'Angola et a été importé dans tous les pays producteurs de café par des plantes infectées.

Les femelles creusent des tunnels dans les cerises du caféier pour y pondre leurs œufs. Une fois les œufs éclos, les larves commencent à se nourrir et détruisent ainsi la graine de café.

Les pertes de récoltes peuvent être considérables.



Figure 9 : *Hypothenemus hampei* adulte^[31]

Il existe un certain nombre de moyens pour lutter contre le scolyte :

- Les insecticides à base d'endosulfan, mais dans certaines régions le coléoptère présente déjà des résistances face à ce produit. D'ailleurs l'utilisation de cette substance a été interdite par l'Union Européenne en décembre 2005.
- Certains hybrides sont résistants contre l'invasion de ce parasite.
- Une autre possibilité est de cueillir à la main toutes les drupes mûres pour ainsi limiter l'espace de vie et de ponte de *H. hampei*.
- On peut également infecter le scolyte lui-même avec des parasitoïdes spécifiques qui vont donc le tuer à long terme. Il en est ainsi pour *Beauveria bassiana* un champignon pathogène de *H. hampei* femelle qui la tue avant la ponte des œufs.
- Le Cirad (Centre de coopération internationale en recherche agronomique) a mis au point un piège, le Brocap® qui est constitué d'un diffuseur contenant un attractif volatil. Les *H. hampei* sont attirés et piégés dans un récipient contenant une solution aqueuse où ils sont détruits.

4.4 L'obtention du café vert^{[5][8][10][15][16][17][32][33]}

Les cerises cueillies doivent être transformées rapidement après la récolte. Tout d'abord, il faut séparer les cerises de tout déchet qui peut encore se trouver dans la récolte ; il s'agit notamment de feuilles, de branches, de cailloux et de cerises non utilisables. Ensuite, il faut libérer le grain de café de tout ce qui l'entoure afin d'obtenir, à partir des cerises mûres, du café vert. Deux méthodes peuvent être utilisées, la voie sèche ou la voie humide.

4.4.1 La voie sèche

Par voie sèche, on obtient du café dit nature ou coque.

La voie sèche est préférentiellement utilisée pour les cerises qui n'ont pas une couche épaisse de pulpe comme c'est le cas pour l'espèce *C. canephora*.

Les cerises sont d'abord lavées, puis elles sont étalées, sur des aires en ciment ou des bâches, en couches minces qui ne dépassent pas une hauteur de 5 mm.

Sous le soleil, les cerises vont sécher et seront couvertes en cas de pluie et la nuit pour éviter la prise d'humidité.

Le remuage des cerises à sécher est indispensable pour éviter le développement de moisissures ainsi que pour obtenir un séchage uniforme. Idéalement les drupes sont brassées toutes les 30 à 40 minutes au moins pendant les premiers jours de séchage.



Figure 10 : Séchage sur bâches de cerises de café en Ethiopie^[34]

Après deux à quatre semaines sous le soleil, la durée dépendant de l'humidité de l'air ainsi que de l'ensoleillement, les drupes sont sèches. Le temps de séchage a été suffisant si les grains de café « sonnent » dans l'enveloppe au secouage.

Le séchage peut aussi se faire de façon artificielle dans des appareils de séchage, ici le temps de séchage sera de trois à quatre jours.

Lors du séchage, la teneur en eau dans les cerises est ramenée d'initialement 50-70% à 12%. La coque est alors brune et friable.

Cette méthode a l'avantage d'être très simple à appliquer et peu onéreuse. L'eau qui est un bien très précieux dans certains pays, n'est pas requise pour cette méthode.

Néanmoins, si on ne procède pas au brassage fréquent, on peut avoir des moisissures qui se développent et rendent le café inutilisable. Le café obtenu sera également moins homogène vu que des cerises potentiellement de différentes tailles sont séchées pendant la même durée de temps, ce qui fait que certains grains de café seront trop séchés alors que d'autres ne le seront pas encore assez.

La qualité du café sera un peu inférieure par rapport à celle du café obtenu par voie humide.

4.4.2 La voie humide

Par voie humide, on obtient du café dit lavé ou parche.

La voie humide, ainsi appelée parce que cette méthode requiert de l'eau, est préférentiellement utilisée pour les espèces avec des cerises à pulpe abondante, pulpe qui, riche en eau, retarde beaucoup le séchage. Il faut donc d'abord éliminer la pulpe avant de procéder au séchage.

La cerise subit plusieurs étapes avant qu'on obtienne le café vert : le dépulpage, la démucilagination, le lavage et la classification densimétrique sous eau et finalement le séchage.

Avant ces étapes, les cerises sont d'abord lavées dans un siphon. Ce lavage sert en même temps à éliminer les drupes défectueuses qui vont flotter à la surface. Ces flotteurs sont retirés et sont souvent séchés pour être consommés directement sur la plantation.

Il faut procéder rapidement à ce lavage, au plus six heures après la récolte pour éviter la fermentation de la pulpe qui donne sinon un goût infâme au café.

Dans certains pays, il est coutume de baigner les cerises pendant toute une nuit dans l'eau pour les ramollir et les faire gonfler.

4.4.2.1 Le dépulpage

L'étape de dépulpage fait appel au dépulpeur qui enlève soit par friction et avec de l'eau, soit par des lames la peau et la pulpe des cerises.

Une autre méthode consiste à appliquer une certaine pression sur les drupes et de faire passer les grains par un crible qui va retenir la pulpe, mais aussi les cerises encore vertes. Pour ces dernières, la pression exercée ne suffit pas pour faire sortir les grains vu que la pulpe est encore trop dure.

La pulpe arrachée est évacuée par de l'eau.

Cette étape n'endommage pas la parche ou le grain de café si les réglages du dépulpeur sont bien contrôlés.



Figure 11 : Le dépulpeur^[5]

Si on s'arrête à cette étape et que l'on met à sécher les grains de café encore couverts par un peu de mucilage et la parche, on parle de café nature dépulpé.

Avant la fermentation on peut séparer dans l'eau et par densité les grains selon leur qualité, les grains de plus haute qualité sont plus denses. De cette façon, on peut fermenter les grains de meilleure qualité séparément.

4.4.2.2 La démulagination ou fermentation

Les grains de café encore visqueux après le dépulpage sont mis dans des cuves en ciment pour fermenter pendant 12 à 36 heures. Il s'agit d'une fermentation dans de l'eau. Pour déterminer la fin de la démulagination, il suffit de toucher les grains dans les cuves. S'ils sont encore visqueux, la fermentation n'est pas encore achevée.



Figure 12 : La cuve de fermentation ^[5]

A la fin de cette étape, les grains de café sont donc exempts de tout mucilage et ne sont plus entourés que par la parche et la pellicule argentée.

4.4.2.3 Le lavage et la classification densimétrique sous eau

Après la fermentation, les grains de café sont lavés avec de l'eau. On trie les grains en fonction de leur densité ce qui équivaut à dire degré de maturation et donc qualité. Encore une fois, les grains les plus murs sont les plus denses. Les fèves les plus légères, flottant en surface, seront retirées.

4.4.2.4 Le séchage

Après le calibrage et le lavage vient le séchage, soit en plein air sous le soleil, soit de manière artificielle, soit par une méthode mixte qui utilise le soleil et le séchage artificiel. Seul à l'aide du soleil le séchage va durer entre une et trois semaines, selon la région. Si on sèche avec un jet d'air chaud, on raccourcit le procédé à 24 à 36 heures. De nouveau la teneur en eau des grains de café sera ramenée à 12%.

4.4.2.5 Les avantages et inconvénients de la voie humide

Un des avantages de la voie humide est que l'amertume du café est diminuée par la fermentation ainsi que par le bain dans l'eau. L'acidité est augmentée et le goût sera plus fin. Le café obtenu sera de meilleure qualité que celui obtenu par voie sèche, également par le fait que les grains de café sont calibrés à la sortie de la voie humide.

Les inconvénients sont que cette voie n'est pas économe en eau, il faut entre 50 et 100 litres d'eau pour un kilogramme de café vert. Si les grains ne sont pas nettoyés correctement, on peut assister à une deuxième fermentation qui dès lors ruinera le goût du café obtenu.

4.4.3 Les étapes communes à la voie sèche et humide

Après l'étape de séchage, on procède à un pré-nettoyage des gains de café pour enlever d'éventuelles matières étrangères ainsi que la poussière.

Habituellement, on teste un petit échantillon du lot, on décortique ou départe les grains de café (selon le type de voie utilisée). L'échantillon, normalement de 300 grammes, est alors analysé pour trouver d'éventuels défauts et on détermine la taille du lot par criblage. Ce criblage est surtout utile pour assurer que le lot soit à peu près uniforme ce qui garantit une torréfaction homogène.

Les grains sont également classés en fonction de leur couleur et on mesure le taux d'humidité du lot.

Ensuite on torréfie 200 à 300 grammes de café du lot et on procède au « coffee cupping ». Le « cupping » consiste en fait à déguster le café afin de déterminer son profil aromatique. On peut comparer le « cupping » à la dégustation de vin : sont jugés l'aspect, l'arôme, les saveurs et l'arrière-goût du café en se basant sur l'amertume, l'acidité, les arômes, la rondeur, le corps et la finale. Ce procédé est utilisé pour faire des mélanges harmonieux de café, mais à ce stade, il ne sert qu'à déterminer la qualité du café et donc aussi le prix. Idéalement les grains de café ne sont pas mélangés avant cette étape de calibrage et de « cupping ».

Après avoir testé l'échantillon, on peut alors procéder au décorticage, pour la voie sèche, ce qui libère les grains de leurs différentes enveloppes, pellicule argentée incluse si possible. On obtient donc du café vert nature ou coque.

Pour la voie humide, on fait un départage des grains de café. On obtient donc du café vert lavé ou parche.

Si toutes les pellicules argentées ne sont pas éliminées, elles le seront lors de la torréfaction.

Le café vert brut ainsi obtenu est ensuite trié par granulométrie par un système de cribles et selon la densité des grains sur une table densimétrique. Il s'agit d'une table grillagée, légèrement inclinée, avec en dessous de la grille un flux d'air réglable. Le flux d'air est mis en route et on fait vibrer la table, de cette façon les grains les plus légers

sont entraînés vers le bas de la table et les plus denses sont retenus par le grillage. Les grains de café les plus denses sont ceux avec le plus d'arôme et ont donc plus de valeur. Après vient le triage colorimétrique. Ce triage est soit effectué à la machine, soit à la main. On enlève tous les grains noirs qui donnent un goût amer, malpropre et terreux au café, les grains blancs qui donnent un goût plat et ligneux et finalement les grains bruns qui donnent un goût rhumé, trop fruité.

Ensuite, le café est stocké entre deux mois et cinq ans. Pour le transport et la vente, on utilise des sacs de jute d'une capacité de 60 kilogrammes. Certains cafés de moindre qualité peuvent aussi être mis en vrac dans des conteneurs, ce qui équivaut plus au moins à 250 sacs, donc à 15 tonnes de café.

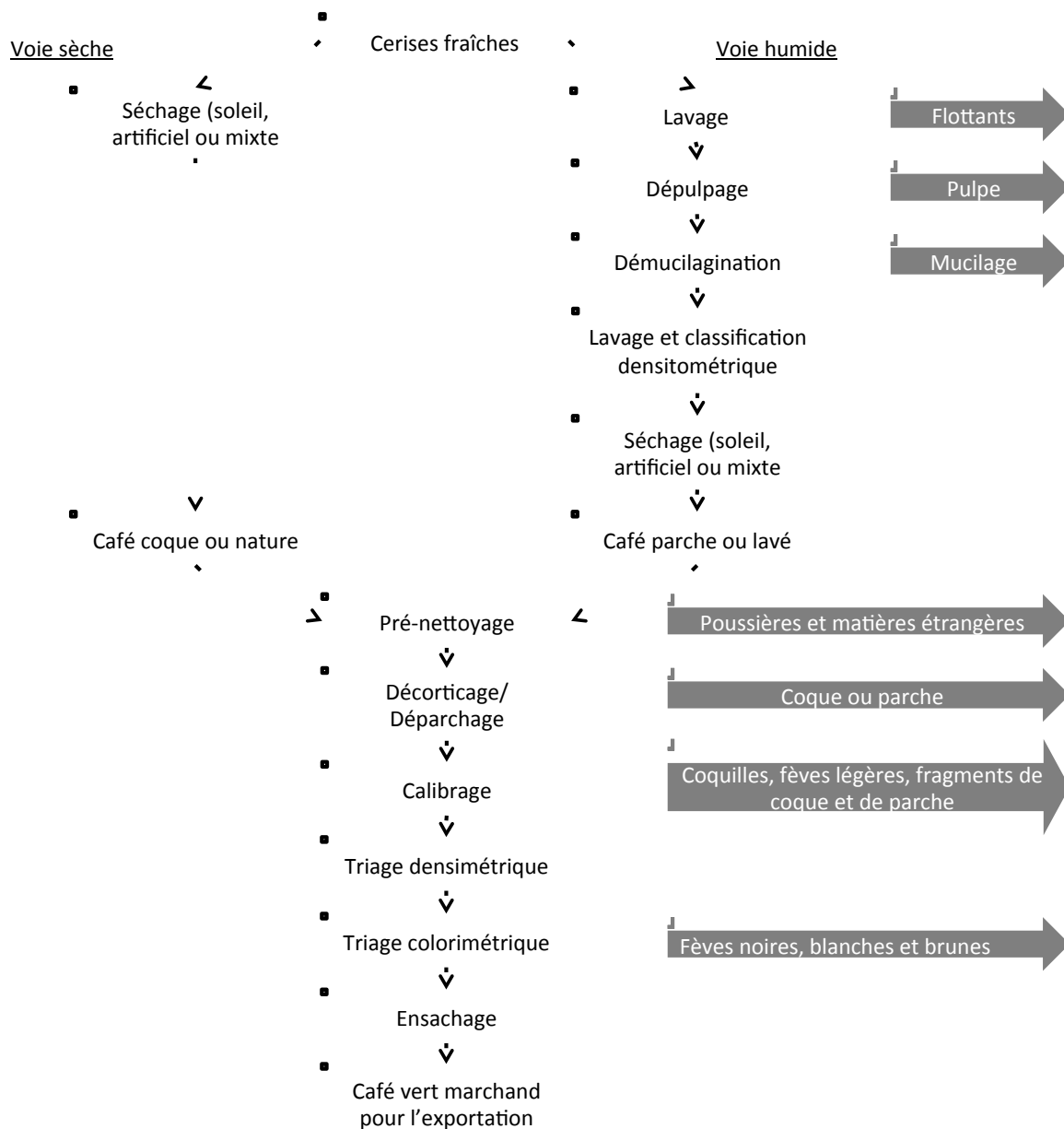


Figure 13 : Résumé des transformations des cerises du caféier pour arriver au café vert marchand (d'après [16])

4.5 La torréfaction^{[5][10][15][17]}

Le café vert se conserve plus facilement que le café torréfié, voilà pourquoi la torréfaction se fait plutôt dans le pays consommateur que dans le pays de production de café.

La torréfaction consiste à griller les grains de café vert, sans goût ni arôme, afin d'obtenir des grains de café bruns avec plus de 950 molécules aromatiques différentes.

Au tout début, la torréfaction du café se faisait sur des plaques métalliques que l'on chauffait ; il fallait remuer les grains pour les griller de tous les côtés. Après sont apparus les tambours rotatifs chauffés par une source de chaleur extérieure. Au début du XX^e siècle, le chauffage indirect fait peu à peu place au chauffage direct, de l'air chaud est envoyé dans les tambours rotatifs et torréfie les grains de café de façon homogène.

La durée de torréfaction dépend de la méthode utilisée ainsi que du degré de torréfaction désiré.

Pour la méthode traditionnelle, avec chauffage indirect, on va chauffer entre 180 et 230°C pendant 20 minutes ; cette méthode reste le standard pour les grains crus et permet d'avoir le meilleur arôme possible. Avec les méthodes de chauffage direct, on peut chauffer à 250°C et plus pendant 10 minutes. La méthode dite flash, consiste à envoyer de l'air à 880°C pendant 90 secondes sur les grains, cette méthode est utilisée pour des cafés de bas de gamme ainsi que pour le café instantané.

Lors de la torréfaction les grains parcourent plusieurs stades :

1. Les grains sont séchés peu à peu et deviennent jaunes. Ils ont une odeur de popcorn ou de toast. Ce stade est endothermique.
2. Le « first crack » ou première explosion, autour de 205°C, les grains deviennent brun clair, perdent 5% de poids, mais doublent en taille.
3. A environ 220°C, on assiste à une pyrolyse avec changement de la composition chimique ainsi qu'à un dégagement de CO₂ ; les grains perdent 13% de leur poids et deviennent brun moyen. Les huiles aromatiques apparaissent.
4. Après une courte période endothermique, on peut assister à la deuxième explosion, entre 225 et 230°C, c'est une deuxième pyrolyse, les grains ont un éclat huileux. La couleur est brun foncé moyen. Ce dernier stade peut être plus ou moins omis selon le degré de torréfaction recherché.

Lors de la torréfaction, l'acidité du café diminue alors que l'amertume augmente. Ceci est surtout dû au fait que le saccharose du grain de café commence à caraméliser entre 170 et 200°C et donne aussi la couleur brune aux grains de café.

On distingue plusieurs degrés de torréfaction :

- la torréfaction légère : New England ou blonde
- la torréfaction moyenne : American ou ambrée
- la torréfaction moyennement poussée : Light French robe de moine
- la torréfaction poussée : French ou brune
- la torréfaction très poussée : Dark French, Italian ou très brune



Figure 14 : Les degrés de torréfaction^[35]

Le café légèrement torréfié est plutôt doux et léger, mais acide.
Les cafés moyennement torréfiés ont le plus d'arôme.
Le café très torréfié est plutôt noir, corsé et amer.

4.6 La décaféination^{[15][36]}

L'appellation café décaféiné, s'applique aux cafés en grain ou moulus dont la teneur en caféine est de moins de 0,1% ; ou de moins de 0,3% pour les extraits de café et les cafés solubles.

La décaféination n'altère pas le goût du café et se fait avant la torréfaction, sur les grains de café verts.

La caféine que l'on extrait du café est vendue à des fabricants de sodas ou d'autres aliments dans lesquels on ajoute de la caféine ou encore à des laboratoires pharmaceutiques pour la production de médicaments à base de caféine.

Il existe trois méthodes pour décaféiner le café. Aucune loi n'oblige les fabricants à mentionner la méthode de décaféination utilisée sur l'emballage.

4.6.1 Par solvants organiques

C'est la première méthode mise au point pour extraire la caféine au début du XX^e siècle. D'abord l'extraction se faisait avec du benzène, puis du trichloréthylène. Ces deux solvants sont toxiques et potentiellement cancérogènes. Voilà pourquoi on utilise plutôt du chlorure de méthylène (aussi potentiellement toxique) ou de l'acétate d'éthyle (considéré comme peu toxique).

D'abord les grains de café verts sont rendus perméables grâce à un jet de vapeur d'eau, ce qui les fait gonfler.

Ensuite, dans les extracteurs, la caféine sort des pores créés dans les grains et est éliminée par diffusion liquide à l'aide du solvant organique.

Un nouveau jet de vapeur d'eau va éliminer les résidus de solvant jusqu'à un certain degré, l'élimination totale est quasi impossible. Les grains sont séchés pour retrouver la teneur normale en eau puis soumis à la torréfaction.

Cette méthode est abandonnée de plus en plus au profit du CO₂ supercritique qui a l'avantage de ne laisser aucun résidu de solvant dans le produit final.

4.6.2 Par CO₂ supercritique

On fait passer du dioxyde de carbone supercritique, qui a donc une viscosité proche d'un gaz mais la densité d'un liquide et une diffusivité élevée, sur les grains de café. Le CO₂ supercritique va emporter avec lui toute la caféine. Le CO₂ est ensuite lavé à l'eau pour enlever la caféine. Les grains de café sont séchés pour la suite des transformations.

4.6.3 Par l'eau

Il y a deux méthodes possibles pour l'extraction de la caféine à l'eau. Il faut avoir une connaissance très précise de la composition du café.

- Les grains de café sont mis dans l'eau dans un système à contre-courant. Tout composant hydrosoluble contenu dans les grains de café va passer dans l'eau. Voilà pourquoi il faut passer l'eau par un filtre à charbon activé qui est spécialement conçu pour ne retenir que la caféine. Ensuite, l'eau avec les constituants solubilisés est remise dans les grains de café qui sont séchés par après.
- Les grains de café sont trempés dans une solution isotonique, contenant les mêmes constituants que le café vert à part la caféine. De cette façon uniquement

la caféine va être extraite. Il faut de nouveau procéder à un séchage avant de torréfier.

Ce procédé est plus coûteux en argent et en temps que les deux autres, en plus l'arôme du café peut en pâtir.

4.7 La fabrication de café soluble^{[10][15][17][37]}

Depuis le début du XX^e la fabrication de café soluble est possible. En 1901 le japonais Sartori Kato a mis au point un procédé pour obtenir du café instantané.

On utilise du café torréfié qui est alors moulu grossièrement.

- Dans un premier temps, il faut obtenir un extrait de café concentré. A cette fin a été mis au point un extracteur très efficace qui est constitué de cinq à huit colonnes à des températures différentes décroissantes, de 180 à 100°C, des constituants spécifiques étant extraits à chaque température. L'extrait ainsi obtenu est refroidi à 40°C et contient entre 20 et 30% de particules solides.

- On procède alors à une filtration suivie d'une concentration de l'extrait de façon à obtenir une solution qui contient 40% de solide. Ceci se fait par centrifugation, évaporation partielle ou par congélation et élimination des cristaux d'eau.

- On doit restituer les arômes volatiles qui se sont évaporés lors de la production et que l'on a récupérés soit lors de la production de l'extrait, soit que l'on recrée par d'autres méthodes.

- On enlève le dioxygène de l'extrait avant de le déshydrater pour conserver autant d'arômes et de saveurs que possible. Pour cela on va faire passer de l'azote ou du dioxyde de carbone sur l'extrait.

- La déshydratation peut se faire par deux procédés :

1) L'atomisation ou « spray process »

On pulvérise le café concentré sous pression dans un courant d'air à une température de 250°C. De cette façon l'eau s'évapore et on peut recueillir les particules de café soluble. L'inconvénient de cette méthode est que l'on perd beaucoup d'arômes.

2) La lyophilisation à froid ou « freeze drying »

Cette méthode, plus récente et moins agressive pour les arômes, consiste à porter l'extrait de café à -40°C et, congelé, à le réduire en paillettes. Ces paillettes sont alors mises dans la chambre de lyophilisation sous vide. On envoie de l'air à 50°C dans la chambre et l'eau contenue dans les paillettes sublime pour ne laisser plus que les granulés de café soluble.

Pour la fabrication de café instantané, on utilise *C. canephora*, très corsé.

4.8 La préparation du café^{[5][15][17][38]}

4.8.1 La mouture

La règle de base pour une bonne préparation du café est que plus le temps d'extraction de la méthode choisie est long, plus le café devra être moulu gros. A l'inverse, pour une méthode de préparation rapide, il faut choisir un café à mouture fine. Exception faite pour la décoction.

Tableau 4 : La mouture à choisir en fonction de la méthode de préparation

Méthode de préparation	Mouture
Café à la turque ou décoction	Extra fine
Espresso	Très fine
Italienne à pression de vapeur	Fine
A filtre	Moyenne
A dépression de type Cona	Moyenne
A piston	Grosse

Les arômes désirés ainsi que la caféine seront extraits en premier lors de la préparation du café, par conséquent si le café est fin mais le temps de contact trop long, il y aura extraction d'autres composants et le café sera amer. A l'inverse, si le café est moulu grossièrement et que le temps de contact avec l'eau est trop court, le café va manquer de goût vu que tous les arômes n'ont pas pu être extraits.

4.8.2 L'eau

Le café étant constitué majoritairement d'eau, la qualité de cette dernière est essentielle pour avoir un bon café. Une eau faiblement minéralisée, avec peu de calcium, de magnésium, de sodium et de chlore, est idéale pour la préparation de café. Une eau trop dure va donner un café amer et trop de chlore va également altérer le goût du produit final. On peut soit filtrer l'eau du robinet ou alors prendre de l'eau minérale pour la préparation du café. L'eau devrait être de préférence fraîche, chaude mais non bouillante quand elle entre en contact avec le café, autour de 85 à 96°C, excepté pour la méthode turque où l'eau est obligatoirement bouillante.

4.8.3 Les différentes méthodes de préparation

4.8.3.1 Le café turc ou la décoction

C'est probablement la méthode la plus ancienne de préparation de café. Le café doit être très fin type farine. La cafetière est un « ibrik », un petit pot en cuivre muni d'une longue poignée.



Figure 15 : L'« ibrik »^[17]

Une cuillère à soupe bombée par tasse de café préparée est utilisée. Ensuite de l'eau froide sera ajoutée et le tout sera porté à ébullition, on retire du feu et on laisse reposer pendant deux minutes. Après trois à cinq répétitions, le café est prêt, on ajoute une cuillère d'eau froide pour favoriser la précipitation du marc et on peut servir le café. Certains ajoutent du sucre ou de la cardamome.

4.8.3.2 L'espresso

Il faut une machine spéciale, la machine à espresso. Elle est composée d'un réservoir d'eau, d'une pompe, d'un système de chauffage, d'un groupe distribution ainsi que d'un porte-filtre. Sur certains modèles on peut également trouver un réservoir pour les grains de café ainsi qu'un moulin intégré ou encore une buse pour mousser du lait. De plus en plus, les consommateurs optent également pour des machines à dosettes, pour l'usage domestique.



Figure 16 : La machine à espresso^[39]

Pour faire un espresso la dose normale est de sept grammes par tasse, la température de l'eau doit être constante et comprise entre 92 et 96°C. Lors de la préparation l'eau chaude est forcée avec une pression d'au moins neuf bars à travers le café moulu très fin. Le temps de passage de l'eau est très court, de l'ordre de 20 à 30 secondes. Contrairement au café normal, l'espresso est non seulement une solution, mais également une suspension de solide ainsi qu'une émulsion.

La « crema », émulsion caractéristique de l'espresso est due à la pression de l'eau qui passe par le café et qui libère ainsi le dioxyde de carbone contenu dans les grains de café. Cette mousse, la « crema », est constituée à côté du CO₂ de protéines, de sucres, d'huiles et d'eau.

4.8.3.3 La cafetière italienne à pression de vapeur

Cette cafetière, entièrement en métal est composée de trois parties : celle en-dessous dans laquelle on verse de l'eau froide, le filtre avec un tube pour laisser passer l'eau qui va contenir le café moulu et la partie supérieure qui va recueillir le café.



Figure 17 : Cafetière italienne « Bialetti »^[39]

Par tasse il faut compter environ 12 grammes de café moulu.

La cafetière est chauffée soit par un système de chauffage intégré, soit en la posant directement sur la cuisinière. L'eau dans la partie inférieure est portée à ébullition et va diffuser par le tube à travers le café moulu.

4.8.3.4 La cafetière à filtre

La mouture du café doit être moyenne. Il faut compter 65 à 100 grammes de café par litre d'eau selon le type du filtre.

La cafetière est constituée de deux parties, la partie supérieure avec un filtre, souvent en papier, qui contient le café moulu et la partie inférieure, la verseuse qui recueille le café.



Figure 18 : Cafetière à filtre « Melitta »^[39]

De l'eau chaude, non bouillante est versée dans la partie supérieure, traverse le café moulu et passe par le filtre pour tomber dans la verseuse.

Il existe des cafetières électriques qui ont un réservoir d'eau, une résistance chauffante, un filtre pivotant et la verseuse. Souvent la verseuse est posée sur une plaque chauffante, pour garder le café au chaud.

4.8.3.5 Cafetière à dépression de type Cona

La mouture du café doit être moyenne. Il faut 85 grammes de café moulu pour 1 litre d'eau.

Cette cafetière est constituée de deux globes en verres superposés, sur un support. Une tige en verre relie les deux globes, elle dépasse des deux côtés dans les globes. En-dessous il y a généralement un brûleur à alcool ou alors un chauffage électrique.



Figure 19 : La cafetière type « Cona »^[17]

L'eau est versée dans le globe inférieur, dans le globe supérieur on met la mouture, ensuite la source de chaleur est mise en route. L'eau et l'air vont chauffer et donc la pression va faire passer l'eau dans le globe supérieur à travers la tige en verre. Une fois toute l'eau en haut, on coupe la source de chaleur. Le globe inférieur refroidit, l'air se rétracte et aspire le café du haut vers le bas. Dans la tige en verre entre les globes se trouve un filtre qui retient la mouture.

4.8.3.6 La cafetière à piston ou « French Press »

La mouture doit être grosse pour ce type de préparation. On va mettre entre 60 et 65 grammes de café par litre d'eau.

Cette cafetière est constituée d'un récipient en verre type béccher, d'un couvercle avec un piston sur lequel est fixé un filtre, une fine grille métallique.



Figure 20 : La cafetière à piston^[40]

La mouture est placée au fond du pot et on verse l'eau chaude dessus. On met le couvercle avec le piston relevé. Il faut attendre deux à quatre minutes. Avant de pousser le piston avec le filtre vers le bas pour séparer le marc du café.

5 Les constituants du café^{[41][42]}

La composition chimique du café dépend, dans une majeure partie, de la génétique de l'espèce. Il existe des différences entre *C. arabica* et *C. canephora*. S'ajoutent après les spécificités qu'affère le terrain sur lequel poussent les caféiers ainsi que d'autres facteurs environnementaux.

Pour comparer les constituants d'une espèce de café avec une autre on dit qu'il faut analyser les échantillons d'au moins trois récoltes consécutives pour tenir compte des fluctuations dans la composition du café.

De plus, il y a une variation de la composition si on analyse du café vert, du café torréfié ainsi que selon la méthode utilisée pour préparer le café.

Tableau 5 : La composition du café vert et du café torréfié en matière sèche (MS)

Composants	Concentration (en g/100g) en MS			
	<i>C. arabica</i> vert	<i>C. canephora</i> vert	<i>C. arabica</i> torréfié	<i>C. canephora</i> torréfié
Glucides et fibres				
Saccharose	6,0-9,0	0,9-4,0	4,2	1,6
Oses réducteurs	0,1	0,4	0,3	0,3
Polysaccharides	34,0-44,0	48,0-55,0	31,0-33,0	37,0
Lignine	3,0	3,0	3,0	3,0
Pectine	2,0	2,0	2,0	2,0
Composants azotés				
Protéines et peptides	10,0-11,0	11,0-15,0	7,5-10	7,5-10
Acides aminés libres	0,5	0,8-1,0	ND	ND
Caféine	0,9-1,3	1,5-2,5	1,1-1,3	2,4-2,5
Trigonelline	0,6-2,0	0,6-0,7	0,2-1,2	0,3-0,7
Lipides				
Huile de café	15,0-17,0	7,0-10,0	17,0	11,0
Diterpènes	0,5-1,2	0,2-0,8	0,9	0,2
Acides et esters				
Acides chlorogéniques	4,1-7,9	6,1-11,3	1,9-2,5	3,3-3,8
Acides aliphatiques	1,0	1,0	1,6	1,6
Acide quinique	0,4	0,4	0,8	1,0
Acide nicotinique	0	0	0,016-0,026	0,014-0,025
Minéraux	3,0-4,2	4,4-4,5	4,5	4,7
Mélanoïdines	0	0	25	25

ND : non détecté

Source : [41]

5.1 La caféine^{[43][44][45][36][46][47][48]}

La caféine est le principe actif le plus connu dans le café, mais on la retrouve également dans d'autres aliments comme le thé, le chocolat, le cacao, le coca et dans d'autres boissons énergisantes.

Pendant la torréfaction, la concentration en caféine reste plus ou moins stable, le goût de la caféine est plutôt amer, mais elle ne compte que pour 10% dans l'amertume totale du café.

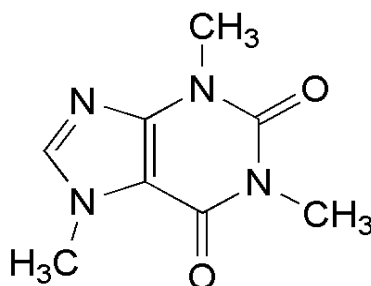
Tableau 6 : Teneur en caféine

Produit	Caféine en mg		
	Dose standard	Dans 100 mL	Dans 100 g
Café filtre	250 mL	50,0-190,0	20,0-76,0
Espresso	30 mL	40,0-75,0	133,3-250,0
Café décaféiné	250 mL	2,0-5,0	0,8-2,0
Thé noir	250 mL	14,6-63,5	5,8-25,4
Thé vert	250 mL	25,0-41,7	10,0-16,7
Coca Cola®	330 mL	33,0	10,00
Coca Cola light®	330 mL	42,2	12,80
Red Bull®	250 mL	80,0	32,00
Chocolat chaud	250 mL	8,5	3,4
Chocolat au lait	28 g	7	25,0
Chocolat noir	28 g	19	67,9

NB : Les valeurs sont approximatives à part pour les produits de marques bien définis. La teneur en caféine varie considérablement selon la dose et la sorte de café ou de thé utilisées.

5.1.1 La structure

La caféine est une base purique de la famille des méthylxanthines, c'est la 1,3,7-triméthylxanthine. La formule brute est $C_8H_{10}N_4O_2$ avec une masse moléculaire de 194,19 g/mol.



Caféine

Figure 21 : La caféine

5.1.2 La pharmacocinétique

L'absorption de la caféine se fait assez rapidement et complètement par voie orale, dans le tractus digestif. Le pic plasmatique est atteint après 15 à 120 minutes et est de l'ordre de 8 à 10 mg/L pour 5 à 8 mg/kg ingérés.

Par voie rectale, la résorption est plus lente.

La demi-vie de la caféine est d'environ 4,9 heures. Dans certaines circonstances la demi-vie peut varier :

- Chez la femme enceinte elle passe à 9 à 11 heures.
- Avec une contraception orale elle est de 5 à 10 heures.
- Chez le nouveau-né elle est de 50 à 100 heures.
- L'activité physique augmente son métabolisme d'environ 60%, le tabagisme raccourcit également la demi-vie à environ 2h.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 10 à 30%.

La caféine passe la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la barrière fœtoplacentaire ; on la retrouve également dans le lait maternel.

La caféine est métabolisée dans le foie majoritairement par le cytochrome P450 (CYP) 1A2 (>95%), par déméthylation, et ceci presque entièrement ; moins de trois pour cent de caféine sont excrétés de façon inchangée. Le métabolite primaire majoritaire est la paraxanthine (>80%), la théobromine et la théophylline sont formées dans de moindres quantités.

L'élimination se fait par voie urinaire majoritairement sous forme d'acide 1-méthylurique.

5.1.3 La dose journalière^[49]

Chez les enfants de moins de 12 ans, la dose maximale, recommandée par la Santé Canadienne^[43], est de 2,5 mg/kg. Ce qui fait selon la moyenne du poids dans les tranches d'âge respectives environ :

- 45 mg pour les enfants de 4 à 6 ans
- 62,5 mg pour les enfants de 7 à 9 ans
- 85 mg pour les enfants de 10 à 12 ans

Pour la femme la dose maximale journalière est de 300 mg, pour l'homme elle est de 400 mg.

La dose létale pour la caféine est estimée à 150 mg/kg de poids corporel ce qui équivaut à 12 grammes pour un individu de 80 kg. Pour ingérer une telle dose par le seul biais de boissons, il faut boire entre 50 et 200 tasses de café.

Avec un métabolisme ralenti, la dose mortelle est naturellement plus basse, pour les enfants une dose de 35 mg/kg de poids est toxique.

5.1.4 Les effets^{[50][51]}

La caféine est de par sa structure avec son noyau purique très proche de l'adénosine. Elle agit dans le corps en tant qu'antagoniste des récepteurs à adénosine A₁, A_{2A}, A_{2B} et A₃.

La stimulation du récepteur A₁ :

- Inhibe l'adénylcyclase
- Diminue la concentration en adénosine monophosphate cyclique (AMPC) intracellulaire
- Favorise l'ouverture des canaux potassiques
- Réduit la pénétration de calcium à l'intérieur de la cellule
- A un effet bradycardisant
- A un effet bronchoconstricteur chez l'asthmatique
- A un effet sédatif et anticonvulsivant
- Diminue la libération d'acétylcholine (ACh) et d'acide glutamique
- A un effet vasoconstricteur

La stimulation des récepteurs A₂ :

- Active l'adénylcyclase
- Entraîne une dégranulation mastocytaire
- Augmente la libération de neurotransmetteurs
- A un effet antiagrégant plaquettaire
- Résulte en une vasodilatation
- Inhibe les sécrétions intestinales

Les effets des récepteurs A₃ sont encore mal connus, mais leur stimulation entraînerait une dégranulation mastocytaire et aurait un effet pro-inflammatoire.

Les effets des différents récepteurs à l'adénosine sont complexes et parfois contraires. La caféine a des effets antagonistes plus ou moins prononcés sur ces différents récepteurs.

La caféine inhibe également certaines phosphodiésterases ce qui augmente l'AMPC intracellulaire qui active la protéine kinase A (lipolyse, production de glucose entre autres) et diminue la réaction inflammatoire.

Elle favorise le relargage de Ca²⁺ intracellulaire et interfère avec les récepteurs à l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) ce qui explique l'effet psychostimulant.

Dans les effets de la caféine, on trouve notamment :

- L'effet stimulant et psychostimulant
- L'augmentation du rythme cardiaque
- La bronchodilatation
- L'augmentation de la lipolyse
- Un léger effet diurétique avec excrétion de calcium

Il y a d'autres effets encore mal connus qui sont sujets de nombreuses recherches.

Tous ces effets seront présentés et discutés dans les chapitres suivants.

5.2 La trigonelline^{[52][53][54]}

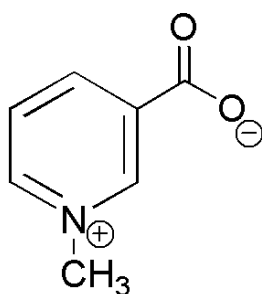
La trigonelline est, comme la caféine, un composé amer du café, mais lors de la torréfaction, il peut y avoir une perte de 85% en trigonelline, dépendant du degré de torréfaction et donc de la chaleur de torréfaction. Une torréfaction plus rapide produit un café avec plus de trigonelline.

Une grande partie de la trigonelline est alors transformée en produits volatils comme des pyrroles et des pyridines. Il y a également formation d'acide nicotinique aussi appelé vitamine B₃ ou PP ou niacine, au-delà de 160°C, par déméthylation de la trigonelline. Par perte de la fonction carboxylate, il y a formation de l'*N*-méthylpyridinium (NMP).

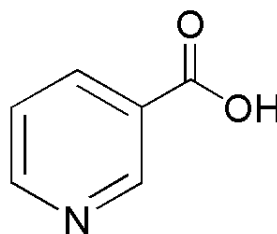
On retrouve la trigonelline dans d'autres plantes comme le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*), les pois, l'avoine ou la tomate.

5.2.1 La structure

La trigonelline ou *N*-méthyl-nicotinate est un alcaloïde à noyau pyridinique. La formule brute est C₇H₇NO₂ avec une masse moléculaire de 137,14 g/mol.



Trigonelline



Acide nicotinique

Figure 22 : La trigonelline et l'acide nicotinique

5.2.2 Le métabolisme

Même si la concentration en trigonelline dans le café peut être minime, les concentrations retrouvées dans les urines peuvent être plus importantes car la trigonelline est un métabolite de la niacine.

5.2.3 La dose journalière

Chez le rat, on a pu déterminer une dose létale* 50 (DL₅₀) de 5 g/kg par voie orale. Pour les humains il n'y a pas de données.

5.2.4 Les effets

La trigonelline possède un effet hypocholestérolémiant, un effet anticancéreux, et régénérateur de neurites ce qui peut avoir des bienfaits sur la mémoire.

Des préparations contenant de la trigonelline peuvent être utilisées pour renforcer les cheveux et les ongles.

L'acide nicotinique formé lors de la torréfaction est également bioactif, il protège notamment de la pellagre (lésions cutanées notamment). Une tasse de 100 mL de café peut apporter 20% des AJR en vitamine PP.

Le NMP, formé lors de la torréfaction, diminue les sécrétions acides de l'estomac.

5.3 Les acides chlorogéniques^{[52][55]}

Les acides chlorogéniques (ACGs) contribuent à l'astringence, l'amertume et l'acidité du café. Ce sont des précurseurs de phénol et de catéchols qui se forment pendant la torréfaction et peuvent donner un goût désagréable au café.

Plus la torréfaction est poussée, plus les ACGs seront dégradés donnant un café moins acide, mais l'effet bénéfique des ACGs sera également moindre.

Les ACGs sont également retrouvés dans l'artichaut, les graines de tournesol, l'endive et le thé.

5.3.1 La structure

Les ACGs sont des esters composés d'un acide hydroxycinnamique (comme l'acide caféique, férulique et para-coumarique) et de l'acide quinique.

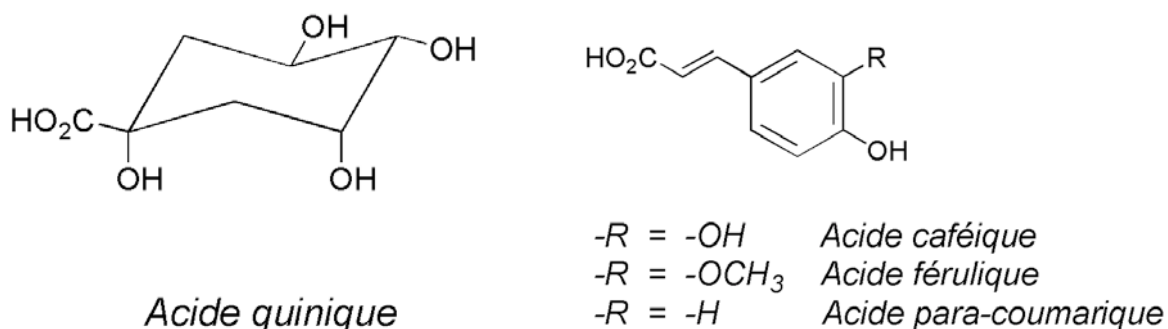


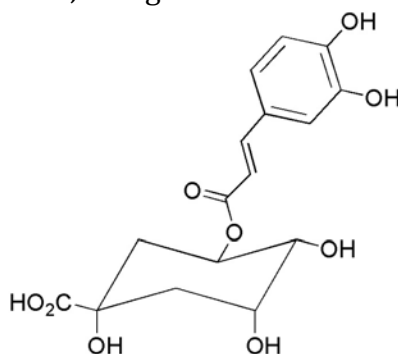
Figure 23 : Les acides chlorogéniques

Les principales sous-classes de ACGs dans le café sont :

- Les acides caféylquiniques
- Les acides dicaféylquiniques
- Les acides férulylquiniques
- Dans une moindre concentration, les acides para-coumarylquiniques et les acides caféylférulylquiniques

Toutes ces sous-classes sont composées d'un certain nombre d'isomères. La majeure part des ACGs dans le café est représentée par les acides caféylquiniques (±80%).

Quand on parle de l'acide chlorogénique, on parle d'un ester spécifique qui compte pour près de 60% des ACGs dans le café, il s'agit de l'acide 5-caféylquinique (5-CQA).



Acide 5-caféylquinique

Figure 24 : L'acide 5-caféylquinique

5.3.2 Le métabolisme

Dans l'intestin grêle les ACGs sont métabolisés et transformés de façon importante ; dans le côlon la flore bactérienne procède à d'autres transformations, notamment l'hydrolyse de la liaison ester et les métabolites peuvent alors être absorbés.

Très peu d'ACGs sont retrouvés dans les urines de façon non altérée (<3%), la majeure partie est excrétée sous forme d'acide hippurique.

5.3.3 Les effets

Avec leur structure phénolique, les ACGs sont de puissants antioxydants. Ils ont un effet bénéfique dans les maladies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson ainsi que dans le diabète de type II et le cancer du foie.

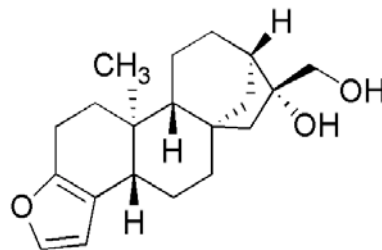
Les acides caféylquiniques et dicaféylquiniques ont une activité antivirale et immunostimulante. Certains dérivés synthétiques des acides dicaféylquiniques ont même été rapportés avoir une activité anti-VIH-1.

5.4 Le cafestol et le kahweol^[56]

5.4.1 La structure

Il s'agit ici de deux alcools diterpéniques et pentacycliques.

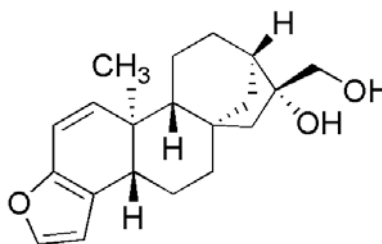
La formule brute du cafestol est $C_{20}H_{28}O_3$ et le poids moléculaire de 316,44 g/mol.



Cafestol

Figure 25 : Le cafestol

La formule brute du kahweol est $C_{20}H_{26}O_3$ et le poids moléculaire de 314,42 g/mol.



Kahweol

Figure 26 : Le kahweol

Ils représentent presque 20% de la fraction lipidique du café. Le cafestol est moins sensible face à la chaleur, à la lumière, à l'oxygène et aux acides et est donc plus abondant que le kahweol.

Un café préparé par une méthode à filtre papier retient presque l'entièreté de ces deux composés.

5.4.2 Le métabolisme

Les deux produits ne sont que très peu solubles dans l'eau, leur excrétion se fait exclusivement par voie fécale, on retrouve 4-26% sous forme inchangée.

5.4.3 Les effets

On leur a trouvé une action anticancéreuse et protectrice hépatique.

Une consommation importante fait augmenter l'homocystéine ainsi que les lipoprotéines de basse densité (LDL) ce qui peut donc aggraver une pathologie cardiovasculaire.

5.5 Les fibres^{[57][58]}

Ce sont des polysaccharides de haut poids moléculaire. Ils jouent un rôle important dans la viscosité du café et dans la stabilité de la *crema* dans l'espresso.

Dans les grains de café, trois types de polysaccharides prédominent :

- La cellulose : polymère constitué de molécules de glucose reliées par des liaisons $\beta(1\rightarrow4)$.
- L'arabinogalactane de type II : polymère d'arabinose et de galactose (ratio 0,4/1). Les galactoses sont liés par des liaisons $\beta(1\rightarrow3)$; sur l'oxygène du C₆ se greffent des résidus d'arabinose et/ou de galactose.
- Le galactomannane : polymère constitué de molécules de mannose reliées par des liaisons $\beta(1\rightarrow4)$, sur l'oxygène du C₆ est greffé un galactose par une liaison $\alpha(1\rightarrow6)$ environ tous les 100 résidus de mannose.

Dans le café on ne retrouve presque plus que les deux derniers.

Ces fibres ne sont pas digérées par l'organisme humain, elles arrivent intactes dans le colon où les bactéries intestinales peuvent les métaboliser. Les effets bénéfiques entraînés sont du type hypocholestérolémiant, modulateur du taux de glucose et d'insuline dans le sang. En plus, la flore intestinale est renforcée et restreint la croissance de bactéries pathogènes.

5.6 Les autres constituants

5.6.1 Les glucides

Les glucides sont la classe majoritaire dans le café vert (parfois plus de 50% de la MS), il y a des mono-, di-, oligo- et polysaccharides.

Lors de la torréfaction ces oses participent aux réactions de Maillard*. Ils contribuent également pour une part à l'acidité du café après torréfaction.

Le saccharose est essentiel pour le goût du café, plus important dans *C. arabica*. Il est une des raisons de la qualité, de la saveur et de l'arôme supérieur de ce café.

5.6.2 Les protéines, peptides et acides aminés libres

Ils contribuent également au goût et à l'odeur du café car participant aussi à la réaction de Maillard. Les mélanoidines ainsi formées, suite à condensation de sucres aldéhydiques et d'acides aminés, ont un léger pouvoir antioxydant.

En tant que source de protéines le café n'est pas utilisable, ne contenant pas d'acides aminés essentiels.

5.6.3 Les minéraux

Le minéral principal du café est le potassium (40%), suivi du phosphore. Il y a environ encore 30 autres minéraux dont le sodium, le magnésium, le calcium et le soufre, mais aussi des traces de zinc, de strontium, de silicium, de manganèse, de fer, de cuivre, de baryum, de bore et d'aluminium.

Le profil minéral varie en fonction de la provenance du café et est une sorte d'empreinte digitale.

5.6.4 Les lipides^[52]

La fraction lipidique du café n'est que très peu altérée par la torréfaction. Elle est constituée de triglycérides (75%), d'esters d'alcools diterpéniques et d'acides gras (18,5%), d'esters de stérols et d'acides gras (3,2%), de stérols (2,2%), d'alcools diterpéniques – cafestol et kahweol – (0,4%), de tocophérols et d'autres produits mineurs (0,7%).

La majorité des acides gras sont non saturés et donc bons pour la santé. Le tocophérol ou vitamine E est un puissant antioxydant.

5.6.5 Les composants volatils

Ils ne sont que très minoritaires dans les grains de café vert, environ 100 constituants volatils ont été identifiés.

Pendant la torréfaction, d'autres composés volatils sont formés par différentes réactions dont la pyrolyse et les réactions de Maillard. Plus de 950 différents constituants volatils ont été identifiés après torréfaction.

Les classes de molécules trouvées sont très variées :

- Les glucides produisent des furanes, des aldéhydes, des cétones et des phénols.
- Les protéines, peptides et acides aminés génèrent des cétones, des pyrroles et des pyrazines.
- Les lipides ne sont que peu transformés en composants volatils, ils sont à l'origine de quelques aldéhydes et cétones.
- Les ACGs peuvent être dégradés en des phénols volatils.
- La trigonelline donne des pyrroles, des pyridines et des pyrazines.
- Des oxazoles, thiazoles, thiophènes, lactones, esters, alcools, acides et amines font également partie de la fraction volatile du café après torréfaction.

Ces composants volatils sont essentiels pour l'arôme du café. Ils peuvent conférer au café un goût de beurre, de champignon, de noisette, de pomme de terre au four, de tabac, de fumée, de caramel, de clou de girofle, de terre, de fruits etc. Le jeu de ces nombreux arômes fait que les différents cafés, tout comme le vin, ont une empreinte propre et caractéristique.

5.6.6 Les autres acides^[52]

A côté des ACGs et de l'acide quinique, d'autres acides sont retrouvés dans le café.

Tableau 7 : Les autres acides retrouvés dans le café

Acide	Café vert (% de MS)	Café torréfié (% de MS)
Acide formique	Traces	0,06-0,15
Acide acétique	0,01	0,25-0,34
Acide lactique	Traces	0,02-0,03
Acide citrique	0,7-1,4	0,3-1,1
Acide malique	0,3-0,7	0,1-0,4

Le taux des différents acides varie différemment lors de la torréfaction, alors que la teneur en acide citrique et malique a tendance à baisser, celle des autres acides va augmenter.

5.7 Les constituants de la boisson

Différents facteurs influencent la composition de la préparation finale. Elle varie avec la sorte de café, la taille de la mouture, l'eau utilisée, sa dureté et sa température, le temps de contact de l'eau avec la mouture et également avec le mode de préparation.

En utilisant un filtre pour la préparation du café, la majeure partie de la fraction lipophile est retenue puisque l'on procède à une extraction avec de l'eau. Ceci veut dire que tout ce qui est lipophile ne sera pas solubilisé et reste donc dans le filtre.

Une petite partie est tout de même extraite, ce qui est dû à la température élevée de l'eau.

Par contre, dans la préparation de l'espresso aucun filtre n'est utilisé et l'eau passe la mouture sous pression. Beaucoup plus de constituants initiaux de la mouture vont passer dans le café (on retrouve le cafestol et le kahweol).

La quantité de solides solubles dans un café est de 2-6 g/100mL.

Quatre-vingt à cent pour cent des ACGs seront extraits, mais si le café préparé est gardé au chaud plus longtemps, ces acides sont peu à peu dégradés. Les grands consommateurs peuvent ainsi ingérer jusqu'à 2 mg d'ACGs par jour.

L'acidité du café est due à la présence des acides mentionnés dans le tableau de la page précédente, son pH varie entre 5,2 et 5,8 selon le degré de torréfaction.

Comme minéraux on retrouve surtout du potassium, entre 0,3-0,7 g dans 100 mL de café, très peu de sodium (3 mg/100 mL). En fait, la majeure partie des minéraux est hydrosoluble et passe dans la boisson, mais l'extraction est la plus complète dans l'espresso.

Les fibres solubles passent également dans le café. On retrouve la quantité la plus importante de fibres dans l'espresso avec jusqu'à 800 mg/100 mL.

La caféine, la trigonelline et l'acide nicotinique sont solubles dans l'eau et vont être également extraits.

5.8 Conclusion

Le café contient de nombreux composants qui sont essentiels au goût, mais certains de ces constituants ont un réel potentiel médical.

Selon la sorte de café, le degré de torréfaction et le mode de préparation, ces principes bioactifs sont plus ou moins présents. Pour avoir un café fonctionnel, il faut veiller à avoir des grains de bonne qualité, de préférence une torréfaction moyenne à moyennement poussée obtenue à températures basses. De cette façon le café contient le plus grand nombre de produits antioxydants possibles.

6 La maladie d'Alzheimer

6.1 Considérations sur la maladie^{[41][59][60][61][62][63]}

La maladie d'Alzheimer (MA) est décrite pour la première fois par Alois Alzheimer en 1901, c'est une maladie neurodégénérative.

Ces dernières années, la MA est devenue un véritable problème de santé publique ; avec une population qui vit de plus en plus âgée, le nombre de patients atteints de la MA augmente sans cesse.

En 2010 selon les chiffres de l'INSERM, la prévalence de la MA est de 860 000 patients en France. L'incidence s'élève à environ 225 000 nouveaux cas par an. Selon des estimations le nombre de patients atteints de la MA sera de 2 millions en 2020.

Sur une échelle mondiale, la prévalence de cette maladie est de 25-30 millions et on estime que ce nombre va tripler dans les 30 ans à venir.

Avant 65 ans la prévalence est d'environ 0,5%, après 65 ans elle est de 4% et après 85 ans elle atteint les 30%.

La MA touche 1,5 à 2 femmes pour 1 homme.

Il faut distinguer deux types de la MA, d'un côté on a la forme familiale, à transmission autosomale dominante, qui compte pour moins de 10% des cas ; dans plus de 90% des cas on est en présence de formes sporadiques avec de possibles facteurs génétiques favorisants. La forme familiale apparaît plus précocement que la forme sporadique.

6.1.1 Les symptômes

On peut considérer trois stades de la MA, le stade initial, intermédiaire et avancé.

- Dans le premier stade, les symptômes restent relativement peu handicapants. On assiste à des troubles de la mémoire à court terme, des troubles du langage ainsi que du comportement qui peuvent se traduire par de l'apathie, de l'anxiété, de la nervosité et par un retrait. L'autonomie du malade reste quasi intacte.
- Dans le deuxième stade, prédéméntiel, les troubles du premier stade vont s'accroître, avec des oublis d'histoire personnelle et la non-reconnaissance de l'entourage. On est en présence d'un syndrome aphaso-apraxy-agnostique, il y a donc des troubles du langage, du geste et de la perception. Il y a également une désorientation spatio-temporelle. Dans cette phase, le patient peut manifester un comportement agressif, des sautes d'humeur fréquentes, une désinhibition et une nervosité prononcée.

Le malade est de moins en moins autonome avec des troubles du langage ainsi que des troubles dans l'exécution de tâches simples de la vie quotidienne comme l'habillage et la toilette.

- Dans la troisième phase, démentielle, terminale, le patient devient amnésique et perd toute capacité de se souvenir. Il lui est impossible de traiter des informations, les difficultés d'expression sont très prononcées ainsi que la désorientation spatio-temporelle.

Le retrait et le renfermement s'accroissent sévèrement. Le patient dort souvent et beaucoup, il reste immobile, il peut perdre la capacité de parler, de manger et d'avaler et il devient incontinent.

Il n'y a plus aucune autonomie.

6.1.2 La physiopathologie

Il y a deux mécanismes physiopathologiques essentiels dans la MA : l'amyloïdogénèse, qui contribue à la formation des plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) mettant en jeu la protéine Tau.

D'autres modifications cérébrales ont également lieu telles que l'atrophie du cerveau, la dilatation ventriculaire, la perte neuronale, l'altération des microvaisseaux et des réactions inflammatoires, mettant en jeu la microglie.

Au niveau de la neurotransmission s'ajoute un déficit en choline acétyltransférase, enzyme qui transforme la choline en ACh en ajoutant un groupement acétyl. De ce fait on aura un déficit en ACh.

6.1.2.1 L'amyloïdogénèse

Le peptide β -amyloïde ($A\beta$) est formé à partir d'un précurseur transmembranaire le « amyloid protein precursor » (APP). Le clivage consécutif de l'APP par la β -sécrétase et la γ -sécrétase génère le $A\beta$, long de 40 à 42 acides aminés. Ces $A\beta$ vont s'accumuler pour former des dépôts, les plaques amyloïdes ou plaques séniles. Les dépôts se font dans tout le cortex cérébral, essentiellement dans la substance grise, ils sont également présents dans l'hippocampe. On parle d'angiopathie amyloïde si les $A\beta$ se déposent dans les parois des artérioles et des vaisseaux sanguins.

On a pu démontrer que les plaques séniles ne sont pas constituées que de $A\beta$ mais également d'une trentaine d'autres protéines telles que l'apolipoprotéine E, l' α 1-antichymotrypsine, des héparanes sulfates protéoglycanes et des facteurs du complément. Certains de ces autres composants témoignent d'une réaction inflammatoire.

6.1.2.2 La dégénérescence neurofibrillaire

La DNF a lieu quand les protéines Tau, normalement associées à des microtubules, sont hyperphosphorylées. Les protéines Tau contribuent au bon assemblage et à la stabilisation des microtubules dans le système nerveux central (SNC). Hyperphosphorylées, les protéines Tau perdent leur affinité pour les microtubules et composent des paires de filaments appariées en hélice qui forment des fibrilles. Les fibrilles s'accumulent dans l'espace intraneuronal et interrompent le transport chimique ce qui conduit à la dégénérescence de l'axone et du neurone.

La DNF des neurones commence toujours dans la région hippocampique et semble être liée à l'âge (systématiquement observée dans la population normale de plus de 75 ans). Néanmoins cette DNF peut s'étendre aux régions avoisinantes comme la région temporale inférieure et moyenne sans manifestation clinique. On commence à avoir des manifestations si la DNF atteint la région temporale supérieure, la région frontale et le cortex pariétal. La finalité de la MA est l'envahissement du cerveau entier par la DNF. Selon l'envahissement de certaines régions cérébrales, on peut classer la progression de la MA.

6.1.2.3 Autres causes secondaires

Il y a une perte neuronale ainsi qu'une gliose réactionnelle. Les astrocytes, cellules de soutien dans le cerveau, sont hypertrophiques, leur rôle est de phagocyter les neurones morts. Des cellules microgliales, les macrophages du système nerveux, sont également présentes en nombre important, elles participent à la réaction inflammatoire.

La microglie est notamment activée par la présence de $A\beta$; une fois que les macrocytes adhèrent aux $A\beta$, ils libèrent des espèces réactives de l'oxygène (ERO) ainsi que des cytokines pro-inflammatoires (interleukine (IL)-1 β , IL-6) et du facteur de nécrose

tumorale α (TNF α). Une concentration accrue de ERO est nocive pour les neurones et va induire l'apoptose.

Le déficit cholinergique, évoqué précédemment, est corrélé directement à l'apparition de la MA. Néanmoins les autres systèmes de neurotransmission vont aussi être touchés quand la maladie progresse. C'est notamment le cas pour le système glutaminergique, monoaminergique et GABAergique.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, les systèmes de neurotransmission se dégradent.

Un facteur génétique a été identifié, il s'agit de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E, gène prédisposant les individus qui en sont porteurs à développer une MA.

6.1.3 Les traitements

A ce jour, on ne dispose d'aucun traitement curatif, les médicaments ne vont que retarder un peu le déclin des fonctions cognitives ce qui permet un gain en qualité de vie et pour le patient et pour son entourage.

On a deux classes de médicaments à disposition :

- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
 - o Donepezil (Aricept®), rivastigmine (Exelon®) et galantamine (Reminyl®)
 - o Ces trois médicaments vont donc augmenter la concentration en ACh en inhibant l'acétylcholinestérase.
- La mémantine (Ebixa®)
 - o Il s'agit ici d'un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate. Dans la MA la concentration en glutamate dans le cerveau augmente, or une concentration trop importante est neurotoxique. On parle d'excitotoxicité, l'hyperactivation des récepteurs NMDA sur les neurones conduit à une altération et finalement à la destruction neuronale.

6.2 Le café^{[41][64][65][66][67]}

6.2.1 Des études épidémiologiques^{[68][69][70]}

6.2.1.1 L'étude canadienne de Lindsay et al.^[70]

L'étude canadienne de Lindsay et al. publiée en 2002 avait comme but d'identifier les facteurs de risque dans la MA. Il s'agissait d'une étude prospective.

L'étude était conduite sur un plan national et comprenait deux phases : en 1991 on faisait une première batterie de tests et en 1996 on refaisait les mêmes tests.

Tous les candidats étaient normaux sur le plan cognitif en 1991 et avaient 65 ans ou plus. En 1996, des 6 434 candidats initiaux seulement 4 615 étaient encore en vie. Sur les 4 615 candidats, 194 avaient développé une MA et 3 894 figuraient comme groupe de contrôle, les 527 restants avaient soit un autre type de démence, soit n'étaient plus aptes sur un plan neurologique à refaire les tests.

Le premier test que passaient les candidats était un *Modified Mini-Mental State* (3MS). Le 3MS est en fait une version plus fiable, spécifique et sensible du *Mini-Mental State Examination** (MMSE). Le 3MS est coté sur 100 au lieu de 30. Les domaines testés restent les mêmes que pour le MMSE, mais on a ajouté et affiné certaines questions. En-dessous d'un résultat de 78 sur 100 dans le 3MS, on considère que le patient est

dément. En 1991 les candidats avec un résultat en dessous de 78 ont été exclus, en 1996 ce test servait d'aide au diagnostic de la MA.

On a recueilli ensuite l'histoire médicale et familiale du patient ainsi que les habitudes dans la vie de tous les jours. Les candidats, après avoir été examinés par un médecin, ont passé des tests neurophysiologiques. En 1996 on procédait de la même façon.

Les résultats :

- La médiane d'âge dans le groupe des patients avec MA était de 87 ans (69-105 ans), contre 78 ans (70-100 ans) dans le groupe de contrôle.
- Le niveau d'éducation était en moyenne de 10 ans dans le groupe des malades contre 11 ans dans le groupe de contrôle.
- L'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E est un facteur prédisposant à développer une MA.
- Dans les facteurs protecteurs, on trouve les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), la consommation de vin, la consommation de café avec un OR* de 0,69.
- On a également trouvé que le thé, qui contient également de la caféine ne serait pas protecteur face à la MA.

Cette étude peut être biaisée parce qu'elle teste beaucoup de variables en même temps et les personnes atteintes de la MA sont beaucoup plus âgées que les personnes du groupe de contrôle. Néanmoins le café ressort comme facteur protecteur contre la MA.

6.2.1.2 L'étude portugaise de Maia et al.^[69]

L'étude portugaise de Maia et al. publiée en 2002 est une étude cas-témoins, avec 54 couples patients avec MA probable et témoins. Les couples avaient le même sexe et le même âge (\pm trois ans). Les candidats devaient donner leur consommation de caféine pour les 20 ans précédant le diagnostic de la maladie (on considérait la même période pour les témoins). En pratique, les candidats devaient donner leur consommation de boissons contenant de la caféine et on a calculé les quantités de caféine pour estimer la consommation moyenne journalière.

On s'intéressait également à la consommation de boissons caféinées dans la période de l'âge de 25 ans jusqu'à 20 ans avant le diagnostic ainsi qu'à la période après le diagnostic de la MA.

D'autres facteurs de risques pour développer la maladie étaient pris en compte, tels que l'alcool, la nicotine, des antécédents familiaux, un traumatisme crânien et également le niveau d'éducation.

Les résultats trouvés étaient que dans le groupe des malades la consommation de boissons caféinées par jour était inférieure à celle du groupe témoin :

- $73,9 \pm 97,9$ mg contre $198,7 \pm 135,7$ mg 20 ans avant le diagnostic.
- $69,6 \pm 94,1$ mg contre $184,5 \pm 137,2$ mg de l'âge de 25 ans jusqu'à 20 ans avant le diagnostic.
- $36,3 \pm 64,1$ mg contre $177,1 \pm 123,7$ mg après le diagnostic de la maladie.

L'OR pour la caféine est de 0,40.

Après le diagnostic la consommation de boissons caféinées régresse sensiblement dans le groupe des malades, ceci peut être dû au fait qu'ils n'arrivent plus à préparer eux-mêmes leur café ou qu'ils sortent moins pour en consommer dans des cafés. Mais souvent la personne qui s'occupe du malade a rapporté avoir restreint la consommation de café pensant qu'il avait un effet néfaste.

Les limites que l'on peut trouver à cette étude sont que les doses de café sont approximatives car l'étude est rétrospective. Tout est construit sur la mémoire des candidats et ce pour 20 ans et plus. Pour les patients atteints de MA, des proches ont répondu aux questions.

Les auteurs ne peuvent pas exclure que la relation inverse entre consommation de caféine et MA peut être biaisée par le fait qu'un facteur environnemental ou génétique pourrait à la fois inciter à boire plus de café et protéger contre la MA.

Néanmoins les auteurs concluent qu'il existe une relation inverse entre la consommation de caféine et l'apparition de la MA.

6.2.1.3 Méta-analyses et commentaires

L'étude ibérique de Santos et al.^[68] publiée en 2010 est une méta-analyse de 11 études sur la caféine et la démence entre 1989 et 2009.

Dans les études analysées, certaines ne considèrent que la consommation de café, d'autres que du thé ou des deux et certaines incluent même d'autres sources de caféine.

Les auteurs ont trouvé une tendance vers un effet protecteur de la caféine vis-à-vis d'une démence, mais à cause d'une hétérogénéité méthodologique, il serait difficile d'émettre un propos définitif. En plus le nombre d'études serait assez limité.

Néanmoins, en ne considérant que les études menées sur la caféine et la MA, quatre trouvent un effet protecteur de la caféine (RR entre 0,40 et 0,69) et une un effet plus ou moins neutre (RR de 1,03)

Dans le livre de Chu^[41] les conclusions sont semblables, avec une hétérogénéité entre les différentes études.

On ne considère pas que les cafés soient plus ou moins concentrés en caféine dans les différentes études. Par exemple si on estime qu'une tasse de café contient 80 mg de caféine, ceci n'est vrai que pour 25% des cafés préparés, dans 39% des cas la consommation de caféine est sur-estimée, dans 36% des cas elle est sous-estimée.

En plus en ne considérant que la consommation de café, on sous-estimerait la consommation de caféine d'au moins un équivalent de tasse de café, puisqu'on ne tient pas compte des autres sources de caféine.

Certaines études ne trouvent qu'un effet protecteur pour les femmes ; ceci peut avoir plusieurs raisons :

- Le fait de fumer réduit l'absorption de la caféine et comme plus d'hommes fument, l'effet bénéfique de la caféine est réduit car les bonnes doses protectrices ne sont pas atteintes.
- En général les hommes ont plus de surface corporelle que les femmes ce qui nécessiterait une consommation plus élevée de caféine pour avoir le même effet.

L'effet protecteur de la caféine est possible mais seulement en consommation modérée en admettant qu'une consommation excessive est néfaste.

La consommation de café et de produits caféinés ne compte que pour une fraction de notre régime alimentaire, d'autres facteurs entrent également dans l'équation et doivent être considérés.

6.2.2 Des études au niveau cellulaire et sur des animaux^[41]

Pour étudier la MA, on utilise majoritairement des rongeurs dont le fonctionnement et le processus de vieillissement du cerveau sont très semblables à celui des humains. Néanmoins, aucun rongeur ne développe naturellement la MA, on injecte donc des substances exogènes comme des oligomères d'Aβ ou de la scopolamine (pour bloquer l'activité cholinergique). A ce jour aucun modèle animal qui développe tous les aspects de la MA n'est disponible.

On utilise des souris qui ont un vieillissement accéléré pour faire les recherches, ainsi que des souris transgéniques qui expriment dans leur ADN certains des gènes prédisposant à développer la maladie ; il existe des lignées qui ont plusieurs gènes mutés.

La recherche utilise donc majoritairement des rongeurs, mais il existe d'autres modèles animaux, allant du ver et de la mouche au chien et au primate non-humain.

6.2.2.1 Le café *in toto*^{[71][72]}

Chu et al.^[71] ont testé au niveau cellulaire l'ORAC*, « Oxygen Radical Absorbance Capacity », donc la capacité d'absorption des radicaux oxygénés du café normal et du décaféiné, vert et torréfié.

Entre café normal et décaféiné les chercheurs n'ont pas trouvé une différence flagrante de l'ORAC ce qui suggère que la caféine ne joue pas un rôle majeur dans la neutralisation des radicaux d'oxygène.

Les composés majeurs antioxydants dans le café sont les composés phénoliques ainsi que les mélanoidines (formés lors de la torréfaction), ces classes de molécules sont plus ou moins lipophiles selon leur structure.

Les chercheurs ont comparé l'action des extraits hydrophiles et lipophiles.

Entre les fractions hydrophiles du café vert et du café torréfié les ORAC ne diffèrent pas significativement. Pour la fraction lipophile, l'ORAC est 30 fois supérieure pour le café torréfié par rapport au café vert. En effet, les composés lipophiles (à propriétés antioxydantes) sont quasi absents dans le café vert. Leur formation a lieu lors des réactions complexes qui se déroulent à la torréfaction (notamment formation de lactones à partir des ACGs)

On a ensuite traité, pendant deux heures, des lignées de cellules corticales avec les extraits de café (concentrations allant de 0 à 50 ng/mL). Puis on les a mises en présence d'un puissant dérivé réactif de l'oxygène qu'est le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Il y a survie cellulaire pour tous les extraits à 50 ng/mL, mais la survie est supérieure pour les extraits de café torréfié avec un taux maximal pour le café non-décaféiné.

Le peroxyde d'hydrogène augmente la phosphorylation de certaines protéines-kinases qui sont impliquées dans l'apoptose des cellules neuronales. Les deux kinases sont les « extracellular signal-regulated kinases » 1 et 2, ERK1/2 ainsi que les « c-Jun N-terminal kinases » 1 et 2, JNK1/2.

La phosphorylation des ERK1/2 est atténuée par les extraits de café, seuls les cafés torréfiés diminuent la phosphorylation des JNK1/2.

Vu que le cerveau est un organe riche en lipides, l'effet neuroprotecteur du café est probablement dû en majeure partie à la fraction lipophile, pour laquelle la distribution est plus facile, ainsi qu'à l'atténuation de la phosphorylation de ERK1/2 et de JNK1/2.

Une étude de 1977^[72], pendant laquelle des souris âgées entre deux et six mois n'ont eu à boire que du café, a montré que ce régime est néfaste. On a constaté des signes de vieillissement et une mortalité prématurée par rapport à des souris avec un régime

normal. Pour avoir les effets bénéfiques, il faut que la part de café dans le régime soit comprise entre un et cinq pour cent.

A été démontré par Tse et al.^[73] que le café contient, en dehors de la caféine, des composants à action cholinomimétique qui ne sont pas retrouvés dans le thé et le cacao. Cette piste peut être intéressante pour des traitements vu qu'il existe un déficit en ACh dans la MA.

6.2.2.2 La caféine

Dans une étude de Querfurth et al.^[74] en 1997, les auteurs concluent que la caféine peut éventuellement augmenter le taux de A β au niveau cellulaire. Entre temps cette hypothèse a été infirmée par d'autres études notamment sur des animaux.

En 2003 Dall'Igna et al.^[75] ont étudié le blocage des récepteurs à l'adénosine ce qui est potentiellement neuroprotecteur. On a testé différents antagonistes des récepteurs A₁ et A_{2A} à l'adénosine. L'expérience a été conduite sur des cellules en grain du cervelet. Les cellules ont été mises en présence ou non d'A β ainsi que de caféine, de 8-cyclopentyltheophylline (CPT) ou de 4-(2-[7-amino-2-(2-furyl)(1,2,4)triazolo(2,3-a)(1,3,5)triazin-5-yl-amino]éthyl)phénol (ZM241385). Ce dernier bloque sélectivement les récepteurs A_{2A}, le CPT bloque les récepteurs A₁. La caféine est un antagoniste des deux types de récepteurs.

Après 48h d'incubation, on a évalué le nombre de cellules viables. L'A β fait doubler le nombre de cellules mortes.

Pour l'antagoniste des récepteurs A₁ il n'y a pas de protection des cellules vis-à-vis de l'A β , la survie est la même qu'avec l'A β seul.

Avec l'antagoniste des récepteurs A_{2A} ainsi que la caféine, le taux de cellules viables est supérieur.

Il est donc très probable que la caféine puisse protéger contre l'effet neurotoxique de l'A β via blocage des récepteurs A_{2A} dans le cerveau.

Prediger et al.^[76] ont conduit une étude sur l'effet de la caféine sur le vieillissement de la reconnaissance olfactive et de l'interaction sociale chez des rats.

Ils ont utilisé des rats de 3, 6, 12 et 18 mois et leur ont injecté respectivement une solution physiologique, de la caféine (à des doses de 3, 10 ou 30 mg/kg), un antagoniste des récepteurs A₁ ou un antagoniste des récepteurs A_{2A}, le ZM241385.

Après 30 minutes, les rats ont été soumis à un test de discrimination olfactive : on leur a présenté deux chambres identiques, une dans laquelle ils ont passé 48h et l'autre qui était nettoyée et avait de la paille fraîche. Les deux chambres étaient reliées par une porte ouverte pendant cinq minutes.

Les rats de 3 et 6 mois non-traités passaient plus de temps dans la chambre nettoyée alors que les rats de 12 et 18 mois n'avaient pas de préférence. Ceci témoigne sûrement d'un déclin de la fonction olfactive chez les rats âgés.

Les rats de 12 mois traités par 10 ou 30 mg/kg de caféine et l'antagoniste des récepteurs A_{2A} avaient un comportement semblable à celui des jeunes rats.

Une deuxième expérience sur les mêmes rats avec les mêmes produits injectés a testé la reconnaissance sociale des rats. Les rats avaient le choix d'interagir avec un rat connu ou non. La conclusion était la même, les jeunes rats non traités passaient moins de temps avec le rat connu alors que les vieux rats ne faisaient pas de différence. Les rats de 12 mois traités par le ZM241385 et la caféine à 10 et 30 mg/kg se comportaient comme les jeunes rats.

La conclusion est donc que la caféine et tout autre antagoniste des récepteurs A_{2A} , mais non les antagonistes des récepteurs A_1 , retardent des déficits de la mémoire olfactive et la reconnaissance sociale.

Cao et al.^[77] ont testé l'effet de la caféine (à court et à long terme) sur le taux d'A β chez des souris génétiquement modifiées pour produire l'A β .

Le résultat a montré qu'une injection de caféine réduisait le taux d'A β dans le plasma des souris transgéniques trois heures après.

Pour le long terme, le taux d'A β était également réduit mais revenait à la normale 9 jours après l'arrêt du traitement.

Ceci suggère que la caféine bloque l'activité de la γ -sécrétase et de la β -sécrétase qui clivent l'APP pour former l'A β plutôt que de dégrader l'A β déjà formé.

Prasanthi et al.^[78] ont conduit une étude sur des lapins. Ils ont induit une maladie semblable à la MA chez l'homme en soumettant les lapins à un régime riche en cholestérol. La conséquence de cette alimentation était une augmentation du taux d'A β , de la β -sécrétase, du taux de phosphorylation de la protéine Tau ainsi qu'une augmentation du stress oxydatif avec entre autres l'élévation des ERO et la diminution du glutathion. De plus on a observé une diminution du taux d'« insulín dégradant enzyme » (IDE), cette enzyme dégrade à côté de l'insuline également l'A β .

Les lapins ont ensuite reçu soit 0,5 mg soit 30 mg de caféine par jour, ceci pendant 12 semaines.

Les deux dosages de caféine ont diminué le taux d'A β , seule à 30 mg/j le taux de β -sécrétase est abaissé et uniquement pour le dosage de 0,5 mg/j on observe une augmentation en IDE.

La phosphorylation de la protéine Tau est augmentée d'un facteur 10 par le régime enrichi en cholestérol. Seul le dosage de 30 mg/j en caféine réduit de façon sensible l'hyperphosphorylation.

Seule la dose de 30 mg/j de caféine a réduit significativement le taux de ERO et contré la déplétion en glutathion, un des principaux agents antioxydants de l'organisme.

La caféine agit donc par une variété de mécanismes pour contrer la production d'A β , de protéine Tau et de ERO, les principales causes de la MA.

6.2.2.3 Les constituants phénoliques

Le café contient du 5-CQA et ses dérivés. Le 5-CQA et son dérivé l'acide caféique (AC), sont les principaux sujets de recherche en ce qui concerne les constituants phénoliques du café.

Kim et al.^[79] ont travaillé sur des cellules de glioblastome traitées avec du 5-CQA pendant deux heures avant de les mettre en présence de peroxyde d'hydrogène. Les auteurs ont noté 50% de survie cellulaire, ce qui est supérieur par rapport à des cellules non traitées par du 5-CQA. L'apoptose des cellules est induite par la caspase-3. En plus ils ont trouvé que dans les cellules prétraitées, le stock en glutathion est plus important. Les deux effets sont dose-dépendants.

Le 5-CQA protégerait donc les neurones des dommages oxydatifs en augmentant la concentration de glutathion ainsi qu'en bloquant l'apoptose induite par la caspase-3.

Cho et al.^[80] ont utilisé des cellules de phéochromocytome de rat pour les soumettre à un stress oxydatif par de l'H₂O₂. Les cellules ont été prétraitées par du café soluble décaféiné (1 ou 5 µg/mL d'eau) ou du 5-CQA (1 ou 5 µM).

La survie cellulaire après 24h d'exposition au H₂O₂ était de 30%. Avec 5 µg/mL de café soluble ou 1 µM de 5-CQA elle est augmentée à 65% et même à 85% avec 5 µM de 5-CQA. La fragmentation de l'ADN, caractéristique de l'apoptose, a été réduite considérablement. L'activation de la caspase-3 était moindre et l'accumulation intracellulaire de ERO était également moins importante.

En plus d'être antioxydant, le 5-CQA possède également une activité anti-inflammatoire^[81].

Au niveau du modèle murin, Bouayed et al.^[82] ont démontré un effet anxiolytique du 5-CQA via les récepteurs aux benzodiazépines. Cet effet est donc bénéfique si on sait que le stress peut favoriser l'apparition d'Aβ et de protéines Tau. L'effet antioxydant a également été démontré dans cette étude.

Kwon et al.^[83] ont découvert que le 5-CQA peut réduire l'activité de l'ACh-estérase dans l'hippocampe et dans le cortex frontal ce qui pourrait donc contrer la diminution cholinergique dans la MA.

L'effet de l'AC a été étudié par Nardini et al.^[84], ils ont démontré un effet antioxydant ainsi qu'épargneur d'α-tocophérol, une forme de vitamine E, vitamine à propriétés antioxydantes.

6.2.2.4 Les autres constituants

Tohda et al.^[85] ont découvert que la trigonelline favorise l'excroissance des neurites ce qui peut avoir un effet bénéfique sur la mémoire en créant de nouvelles connexions entre les neurones.

Les mêmes auteurs^[86] ont fait une expérience sur des souris auxquelles on a injecté de l'Aβ. Les souris qui ont eu en même temps de la trigonelline *per os* étaient beaucoup plus performantes dans la résolution d'un labyrinthe que les souris qui n'ont eu que de l'eau.

Le kahweol et le cafestol sont deux autres constituants très intéressants que l'on retrouve dans le café.

Lee et Jeong^[87] ont découvert que kahweol et cafestol inhibent la production intracellulaire de ERO et les dommages oxydatifs sur l'ADN.

Kim et al.^[88] leur ont trouvé des vertus anti-inflammatoires.

Antonelli et al. ont traité des cochons d'Inde avec du pyroglutamate ce qui a eu comme conséquence un relargage accru d'ACh et de GABA. L'intérêt est surtout dans la libération accrue de ACh, déficitaire dans la MA.

6.3 Conclusion

Dans les études épidémiologiques le café a été identifié comme facteur protecteur contre la MA en réduisant le déclin cognitif des candidats. Néanmoins aucune dose précise ne peut être conseillée eu égard à l'hétérogénéité des études. Mais il semble que des doses trop importantes de café peuvent avoir des conséquences néfastes.

Au niveau cellulaire ainsi que sur des expériences animales, certains mécanismes et constituants bénéfiques ont pu être identifiés.

- L'action de la fraction antioxydante lipophile du café.
L'effet anxiolytique du café peut réduire considérablement le stress, facteur favorisant dans l'apparition de protéines Tau et d'A β .
- La caféine est un possible protecteur contre l'effet neurotoxique de l'A β via blocage des récepteurs A_{2A} dans le cerveau. Elle semble bloquer l'activité de la γ -sécrétase et de la β -sécrétase qui clivent l'APP pour former d'A β . Elle aurait également un effet sur la formation de ERO et de protéines Tau.
- Le 5-CQA protégerait les neurones des dommages oxydatifs en augmentant la concentration de glutathion ainsi qu'en bloquant l'apoptose induite par la caspase-3. La fragmentation de l'ADN est réduite considérablement et l'accumulation intracellulaire de ERO est également moindre. Le 5-CQA possède également une activité anti-inflammatoire.
Le 5-CQA peut également réduire l'activité de l'ACh-estérase dans des parties du cerveau ce qui pourrait donc contrer la diminution cholinergique dans la MA.
- L'AC aurait un effet antioxydant ainsi qu'épargneur d' α -tocophérol.

D'autres constituants du café sont potentiellement intéressants d'un point de vue thérapeutique, mais il est nécessaire de faire d'autres études pour en être certain. Parmi ces principes, on compte notamment la trigonelline qui semble favoriser l'excroissance de neurites et protéger contre l'A β .

Le kahweol et le cafestol seraient protecteurs contre les ERO et anti-inflammatoires.

Le pyroglutamate augmente la libération d'ACh.

On n'est qu'au début des recherches sur l'intérêt du café dans la MA et il est donc probable que dans les années à venir les chercheurs vont découvrir d'autres constituants du café pouvant avoir des vertus thérapeutiques. Et même le développement de médicaments à base de composés du café est envisageable étant donné que les traitements dont on dispose aujourd'hui pour combattre la MA sont plutôt des médicaments de confort et non pas curatifs. Il y a donc un réel besoin de trouver de nouveaux remèdes pour cette maladie qui se répand de plus en plus dans le monde.

7 La maladie de Parkinson

7.1 Considérations sur la maladie^{[41][89][90][91][92][93]}

La maladie de Parkinson (MP) a été décrite pour la première fois en 1817 par le britannique James Parkinson, c'est la deuxième maladie neurodégénérative la plus commune après la MA.

Comme pour la MA, le nombre de patients parkinsoniens ne cesse d'augmenter, avec une population qui vit de plus en plus vieille.

En France, la prévalence de la MP est d'environ 100 000 personnes avec une incidence de 8 000 nouveaux cas par an.

Sur une échelle mondiale, l'OMS estime en 2004 la prévalence à 5 millions de cas avec des prévisions qui voient ce nombre doubler jusqu'en 2040.

La prévalence dans la population générale est d'environ 0,3%, quasi inexistante avant l'âge de 45 ans, la prévalence au-delà des 65 ans est de 1%.

L'âge moyen de début de la maladie est situé entre 58 et 62 ans. Les hommes sont très légèrement plus touchés que les femmes.

Tout comme pour la MA, il y a deux types de MP, la MP sporadique majoritaire pour 90-95% des cas et la MP familiale pour 5-10% des cas. Le tableau clinique reste le même.

7.1.1 Les symptômes

La MP est caractérisée par la triade : tremblement au repos, hypertonie musculaire et akinésie.

- Le tremblement au repos est au début asymétrique c'est-à-dire qu'il est plus prononcé d'un côté du corps. Les bras sont davantage sujets au tremblement que les jambes.

Le tremblement disparaît généralement quand le patient fait un mouvement conscient et quand il y a une forte tension musculaire dans le membre qui tremble.

- L'hypertonie musculaire ou rigidité musculaire se caractérise notamment par deux signes. Le premier est le mouvement en roue dentée, à l'initiation d'un mouvement, par exemple lever le bras, l'hypertonie va céder par à-coups, le mouvement ne sera pas fluide. Le deuxième signe est la posture générale, le parkinsonien est toujours « penché vers l'avant ».
- L'akinésie (*a-* privatif et du grec : *kinêsis* : le mouvement) est une rareté et une lenteur des mouvements (bradykinésie).

Le parkinsonien a souvent un visage sans expression, la marche se fait à petits pas, traînants et il ne balance plus les bras. Il y a une microphonie, il parle moins fort et a des problèmes d'écriture, il a de plus en plus de difficultés à écrire et l'écriture est très petite.

D'autres symptômes peuvent apparaître au cours de l'évolution, comme des troubles du sommeil, une dépression et une démence.

On peut considérer 5 stades dans la progression de la maladie :

- Stade I : premiers signes unilatéraux, pas de gêne dans la vie de tous les jours
- Stade II : on commence à avoir une gêne dans les gestes quotidiens
- Stade III : les signes touchent les deux côtés du corps, le patient modifie sa posture, l'autonomie est intacte
- Stade IV : la maladie devient handicapante, mais la marche reste possible, l'autonomie est restreinte

- Stade V : le patient est incapable de marcher, l'autonomie devient nulle

7.1.2 La physiopathologie

Même si la MP est connue depuis des années, des recherches sont encore nécessaires pour élucider les étiologies.

Néanmoins on pense qu'il y a une prédisposition génétique (six gènes potentiels ont été décrits), mais que le déclenchement vient plutôt de l'environnement. L'HAS préconise de rechercher systématiquement les facteurs suivants :

- Proximité industrielle avec exposition à des métaux lourds tels que le mercure, le plomb et le cadmium et au manganèse
- Exposition aux pesticides organochlorés
- Consommation d'eau de puits

Sur le plan cérébral, la cause de la MP est une dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la voie nigro-striée.

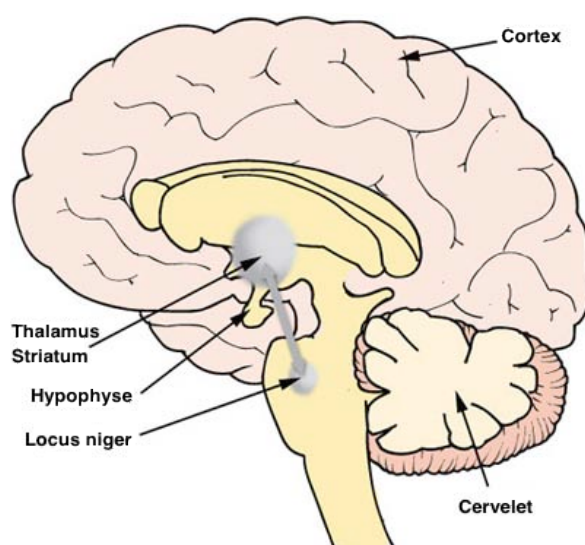


Figure 27 : La voie nigro-striée^[94]

La voie entre le *locus niger* et le *striatum* est impliquée dans la motricité. La perte des neurones dopaminergiques conduit à un déficit en dopamine dans le *striatum* et à des perturbations dans la bonne conduite des mouvements. Une perte d'environ 60% des neurones marque le début de la MP. Cette perte est probablement due au stress oxydatif qui conduit à l'apoptose des neurones.

D'autres systèmes de neurotransmission peuvent être affectés, le système noradrénergique, sérotoninergique (dépression) et cholinergiques (troubles cognitifs).

7.1.3 Le traitement^[95]

Le traitement vise à combler le déficit en dopamine.

La L-dopa est le traitement de référence ; précurseur de la dopamine, elle passe la BHE et est métabolisée en dopamine active. Le problème majeur est que la L-dopa est fortement métabolisée au niveau périphérique et seule une petite quantité peut atteindre le cerveau. Pour remédier à cela, on ajoute des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique comme la bensérazide et la carbidopa.

Les agonistes de la dopamine sont une autre approche thérapeutique. Ces produits, comme la bromocriptine ou l'apomorphine, agissent comme la dopamine dans le cerveau.

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase B (MAO-B) vont empêcher le catabolisme de la dopamine (par exemple sélégiline). Ils peuvent être utilisés seuls au début de la maladie quand la production endogène de dopamine est encore suffisante ou en combinaison avec la L-dopa pour avoir un effet plus prolongé.

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) (par exemple antacapone), diminuent également le catabolisme de la dopamine mais ne sont utilisés qu'en association avec la L-dopa.

L'amantadine est un antiviral dont le mécanisme dans la MP reste inconnu, mais qui est efficace au début de la maladie ou comme adjuvant de la L-dopa.

Les anticholinergiques (par exemple tropatépine, bipéridène) sont utilisés pour diminuer les effets périphériques dus au déséquilibre ACh-dopamine, c'est-à-dire les tremblements et l'hypertonie, ils n'ont aucun effet sur l'akinésie et sont donc utilisés en association avec la L-dopa.

Avec le temps, les médicaments perdent leur efficacité et les doses doivent être augmentées, pour éviter les périodes dites « off » où le patient reste bloqué et n'arrive plus à bouger. Une solution est l'implantation d'un stimulateur cérébral qui va améliorer les troubles.

7.2 Le café^{[41][96][97]}

7.2.1 La méta-analyse ibérique^[96]

Costa et al. ont analysé 26 études menées (1968-2008) sur la relation entre consommation de café et notamment de caféine et l'apparition de la MP.

Les résultats des différentes études ne sont pas homogènes, les RR vont de 0,17 à 1,26 donc d'un effet très protecteur du café à un effet inducteur.

Après analyse et pondération des différentes études, Costa et al. trouvent que la caféine réduit de 25% le risque de MP. L'effet protecteur est linéaire c'est-à-dire que des doses plus importantes de caféine baissent proportionnellement le risque d'apparition de la maladie, par tasse de 150 mL le risque est baissé d'à peu près 10%.

D'autres sources de caféine comme le thé ont également été associées à une baisse du risque de MP. Par contre le café décaféiné n'a pas cet effet ce qui identifie clairement la caféine en tant que protecteur principal.

Cette analyse révèle également que les fumeurs ont moins de risques de devenir parkinsonien ce qui aurait pu interférer avec les résultats, mais les auteurs assurent que les résultats des études analysées ont tenu compte de ce problème et que les résultats sont donc fiables en ce qui concerne l'effet de la caféine.

Une étude d'Ascherio et al.^[98] est spécialement citée. Cette étude a révélé que l'effet protecteur de la caféine chez la femme n'est pas linéaire mais sous forme d'« U », des doses modérées en caféine sont les plus efficaces pour avoir l'effet protecteur. On a poussé les analyses plus loin et Ascherio et al. ont trouvé que les femmes sous traitement hormono-substitutif postménopausique par œstrogènes n'ont eu aucun effet protecteur avec la caféine. Il y a donc une interaction entre les œstrogènes et la caféine,

il est possible que les œstrogènes eux-mêmes exercent déjà un effet protecteur, ce qui pourrait expliquer que les hommes sont un peu plus touchés par la MP que les femmes.

7.2.2 La caféine

On pense que c'est surtout la caféine qui est protectrice par rapport à la MP puisque d'autres produits comme le thé, le chocolat et des sodas caféinés présentent également la corrélation négative avec l'apparition de la MP.^[97]

Tan et al.^[99] ont démontré que le thé noir, mais non le thé vert, a un effet protecteur contre la MP, alors que les deux boissons contiennent de la caféine. Ceci suggère que d'autres molécules à côté de la caféine ont également un effet neuroprotecteur. Que ce soit la caféine ou une autre molécule présente dans le café, l'effet neuroprotecteur peut venir du fait que ces molécules exercent un effet antioxydant ce qui réduit le stress oxydatif qui joue un rôle majeur dans la mort neuronale.

Une autre piste explorée est l'action antagoniste de la caféine sur les récepteurs à l'adénosine.

Comme déjà mentionné dans le chapitre sur les composants du café (chapitre 5), il existe quatre types de récepteurs à l'adénosine, seuls les récepteurs A₁ et A_{2A} sont présents dans le SNC, les A₁ se retrouvent distribués dans tout le cerveau, les A_{2A} sont surtout dans des régions innervées par la dopamine (*striatum*, *globus pallidus* et le noyau subthalamique).

L'effet neuroprotecteur de la caféine peut être simulé par plusieurs antagonistes des récepteurs A_{2A}, mais non par des antagonistes des récepteurs A₁.^[100]

Prediger^[101] a trouvé un mécanisme possible par lequel l'antagonisme des récepteurs A_{2A} est protecteur. La stimulation de ces récepteurs entraîne une augmentation de l'excrétion de glutamate. Or le glutamate est excitotoxique via l'ouverture des récepteurs NMDA et l'entrée excessive de Ca²⁺ dans le neurone ce qui peut induire la mort neuronale.

Dans la MP, la déplétion en dopamine dans la voie nigro-striée désinhibe le *striatum* qui augmente le relargage de glutamate. Dans une situation potentiellement nocive, comme lors du stress oxydatif, les récepteurs A_{2A} stimulent également l'excrétion de glutamate.

Le blocage des récepteurs A_{2A} par la caféine fait donc que moins de glutamate se trouve dans les synapses neuronales et prévient ainsi l'excitotoxicité et la mort neuronale.

Pour tester l'efficacité d'une molécule dans la MP sur des animaux, on induit une toxicité des neurones dopaminergiques par de la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP). Xu et al.^[102] ont ainsi testé sur des souris la caféine, la théophylline et la paraxanthine donc deux métabolites principaux de la caféine. L'injection de ces deux produits dix minutes avant le traitement par MPTP a diminué de façon significative l'effet délétère de la MPTP tout comme la caféine. Les auteurs pensent que deux à trois doses de caféine par jour pourraient suffire pour bloquer de façon continue le récepteur A_{2A}. En plus avec leur découverte que les métabolites de la caféine sont également actifs en tant qu'antagoniste A_{2A}, les asthmatiques sous traitement par de la théophylline pourrait bénéficier malgré eux de cet effet protecteur contre la MP.

L'industrie pharmaceutique a également manifesté un intérêt particulier dans l'antagonisation des récepteurs A_{2A}. Kyowa-Kirin ont développé une molécule, l'istradefylline, un analogue de la caféine. Dans un essai clinique^[103] chez des patients traités par de la L-dopa on a comparé l'effet de l'istradefylline (40 mg/j) contre placebo

sur une période de 12 semaines. On a observé une diminution des périodes « off » de 18% ce qui correspond à une réduction de 1,2 heures par jour dans le groupe istradefylline par rapport au placebo avec 6 heures de période « off » en moyenne. La molécule n'a pas entraîné d'effets secondaires supplémentaires.

En monothérapie^[104] Fernandez et al. n'ont pas pu mettre en évidence un quelconque effet de l'istradefylline contre placebo.

Une piste privilégiée par certains est celle de développer une molécule à la fois antagoniste des récepteurs A_{2A} et inhibiteur de l'IMAO-B, ce sont des (E,E)-8-(4-phénylbutadien-1-yl)caféines^[105], cela permet de diminuer les doses des médicaments et d'avoir moins d'effets indésirables.

Ribeiro et al.^[50] préfèrent être prudents, un blocage des récepteurs A_{2A} pourrait également être néfaste dans les stades précoces de la MP. En effet un facteur de croissance, le GDNF, qui favorise la survie cellulaire, donc ralentit la MP, pourrait dépendre de l'activation des récepteurs A_{2A} .

7.3 Conclusion

Le lien entre la consommation de café ou d'autres aliments caféinés et une diminution du risque de MP est indéniable. Néanmoins la MP est une maladie complexe et certaines variables n'ont pas encore pu être suffisamment étudiées pour tirer des conclusions finales et définitives.

L'antagonisation des récepteurs A_{2A} semble jouer un rôle clé dans l'effet bénéfique qu'a le café dans la MP.

Certains laboratoires pharmaceutiques développent et testent des molécules basées sur le squelette de la caféine. Ces médicaments seront probablement utilisés en tant qu'adjuvant à un traitement par de la L-dopa.

Dans les premiers stades de la MP, un blocage des récepteurs A_{2A} est même potentiellement néfaste vu qu'il peut entraver l'action d'un facteur de croissance qui est neuroprotecteur.

L'antagonisme des récepteurs A_{2A} doit donc être davantage étudié, mais semble être très prometteur dans la prévention et dans le traitement de la MP.

8 Le diabète de type 2

8.1 Considérations sur la maladie^{[41][106][107][108][109][110]}

Le diabète de type 2 (DT2) est une autre maladie qui affecte de plus en plus de gens dans notre société.

En France, la prévalence du DT2 traité pharmacologiquement a été estimée en 2009 à 4,04%, ce qui fait au moins 2,7 millions de diabétiques de type 2. L'accroissement de la prévalence a été estimé à +6% entre 2000 et 2009.

Les hommes sont, avec 6,4%, plus touchés que les femmes (4,5%). Un pic de prévalence se trouve dans la tranche d'âge des 75-79 ans avec 19,7% chez les hommes et 14,2% chez les femmes.

Survenant le plus souvent après l'âge de 50 ans, la moyenne d'âge des patients traités est de 65,1 ans.

L'incidence en 2006 était de 289 nouveaux cas pour 100 000 habitants ce qui correspond à plus ou moins 178 000 nouveaux cas par an en France.

Dans le monde, en 2010, la prévalence était de 285 millions et pourrait atteindre les 439 millions en 2030.

Le coût généré par le DT2 est non seulement dû au traitement, mais aussi aux complications pouvant survenir comme des neuropathies et des angiopathies qui peuvent entraîner des amputations et de la cécité.

8.1.1 Définition du DT2

Le diagnostic d'un DT2 est basé soit sur la glycémie à jeun qui dépasse 1,26 g/L (7mM) deux fois de suite, soit sur la glycémie à un moment quelconque de la journée ou deux heures après ingestion de 75 g de sucre qui dépasse les 2 g/L (11mM) accompagnée de signes cliniques comme amaigrissement, polyurie et polydipsie.

Un élément de confirmation de diagnostic et de suivi du traitement du DT2 est l'hémoglobine glyquée ou A1c (HbA1c) qui doit être inférieure à 6,5%.

8.1.2 La physiopathologie

La prédisposition génétique joue un rôle dans l'apparition du DT2 ; on est plus sujet à en développer si un des parents en souffre. Trente à quarante pour cent des sujets diabétiques de type 2 ont ou auront un parent atteint.

Mais également des facteurs environnementaux jouent un rôle avec surtout l'obésité, la consommation trop importante de graisses saturées, de sucres rapides et trop peu d'exercice physique.

Tout cela va avoir comme conséquence d'abord une insulino-résistance avec une diminution de l'utilisation du glucose par les muscles et une augmentation de la néoglucogenèse par le foie ce qui aboutit à une hyperglycémie. Pour combler cette hyperglycémie, le pancréas augmente sa production d'insuline, or après quelques années d'hyperinsulinémie, la production d'insuline va décroître et le patient devient insulino-déficient et diabétique.

8.1.3 Les traitements

Le traitement comprend plusieurs classes de molécules avec différents mécanismes d'action.

- Les médicaments insulinosécréteurs qui stimulent l'excrétion d'insuline par le pancréas.
 - o Les sulfamides hypoglycémiantes
 - o Les glinides
- Les médicaments insulino-sensibilisateurs
 - o Les biguanides qui augmentent l'utilisation périphérique du glucose et diminuent la production hépatique de glucose.
 - o La glitazone qui augmente l'utilisation périphérique du glucose.
- Les inhibiteurs des α -glucosidases qui diminuent l'absorption du glucose au niveau intestinal.
- Les nouvelles classes
 - o Les analogues du « Glucagon-like peptide-1 » (GLP-1) ou incrétine
 - L'incrétine stimule la sécrétion d'insuline, diminue la sécrétion de glucagon (effets opposés à l'insuline), augmente la sensibilité à l'insuline et diminue la prise alimentaire.
 - o Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) qui elle dégrade le GLP-1, ce sont les gliptines.
- L'insuline en traitement de dernier recours.

8.2 Le café

8.2.1 La méta-analyse de Huxley et al.^[111]

Huxley et al. ont analysé 18 études différentes entre 1966 et 2009 sur la relation entre le DT2, le café, le café décaféiné et le thé. La taille des différentes études allait de 910 à 88 259 avec 517 325 personnes au total pour cette méta-analyse.

Pour la consommation de café, on a pu mettre en évidence une relation inverse avec l'apparition de DT2, chaque tasse de café consommée par jour baisserait de 7% le risque de développer un DT2.

La consommation de trois à quatre tasses de café est associée à une diminution d'environ 25% du risque de DT2 par rapport à deux tasses ou moins par jour. Comme pour les méta-analyses discutées dans les chapitres précédents, les auteurs constatent également une certaine hétérogénéité dans les études analysées.

Même le café décaféiné diminue le risque relatif de DT2. Le thé aussi serait protecteur, trois à quatre tasses de thé par jour sont nécessaires pour baisser le risque de DT2 d'à peu près 20% par rapport aux non-consommateurs de thé.

Il semble donc que ce n'est pas la caféine seule qui est responsable de cet effet bénéfique, mais qu'une variété de constituants que l'on retrouve dans le café et le thé agissent en synergie pour baisser le risque de DT2.

8.2.2 Le type de préparation du café et le mode de vie

Chu et al.^[41] parlent dans leur livre de deux études, l'une néerlandaise l'autre finlandaise, qui ont trouvé des résultats qui ne concordent pas. L'étude néerlandaise a mis en évidence une diminution du risque de DT2 de 50% si on consomme sept tasses de café par jour, l'étude finlandaise n'a trouvé aucun effet ni protecteur ni favorisant aux mêmes doses. Il est donc possible que la différence vienne du mode de préparation. En effet aux Pays-Bas, le mode de préparation du café par prédilection est avec un filtre en papier. En

Finlande, on n'utilise pas de filtre. On pense donc que les composés diterpéniques comme le cafestol et le kahweol qui sont retenus dans le filtre annulent cet effet bénéfique en favorisant l'augmentation du LDL.

Dans des études finlandaises plus récentes – entretemps plus de gens consomment du café filtre – les résultats étaient cohérents avec ceux de l'étude néerlandaise (45% de réduction du risque avec une consommation de sept tasses de café et plus par jour).

Van Dam et al.^[112] n'ont pas trouvé de différence entre l'effet protecteur du café normal et du café soluble, les RR étant autour de 0,85 pour les deux.

Greenberg et al.^[113] par contre, avec des échantillons plus petits, n'ont pas trouvé d'effet protecteur au café soluble, pour eux il faut consommer du café normal, non soluble pour avoir un effet bénéfique. Il en est de même pour une étude française de 2010^[114] avec aussi un échantillon plus petit que celui de l'étude de Dam et al. La question du type de café à utiliser n'est donc pas évidente.

En ce qui concerne l'ajout de sucre ou de lait dans le café, un certain nombre d'études ont également été conduites. Une étude chinoise^[115] n'a pas trouvé de différence entre les cafés avec lait, sucre, sucre artificiel ou sans, l'effet bénéfique reste le même. Van Dam et Feskens^[116] trouvent la même conclusion tout comme d'autres études menées à ce sujet.

Une étude prospective finlandaise^[117] a analysé s'il y a un éventuel changement de l'effet de la consommation de café si on tient compte d'autres facteurs associés tels l'obésité et l'activité physique. Cette étude confirme encore une fois l'effet positif du café sur le DT2 et ce indépendamment du mode de vie que l'on mène. Chez les personnes obèses sans activité physique, le risque de DT2 était également diminué de moitié avec une consommation de sept tasses ou plus de café par jour contre deux et moins. Donc ni l'indice de masse corporelle (IMC), ni l'activité physique, ni même la consommation d'alcool ne changent quoi que ce soit à la diminution du risque relatif de DT2 par le café. Néanmoins la baisse du risque n'est en aucun cas absolue c'est-à-dire que les personnes qui mènent une vie plus saine ont dès le début moins de risque de finir diabétique de type 2. La diminution du risque est relative, il y a donc une baisse par rapport aux personnes qui ont le même risque de par leur IMC et leur activité physique.

8.2.3 Les signes précurseurs du DT2

Certaines études se sont intéressées à l'influence du café sur le test oral de tolérance au glucose (TOTG) et sur l'insulino-résistance.

Van Dam et al.^[118] ont fait passer des TOTG aux candidats. Ce test consiste donc à administrer 75 g de glucose et mesurer la glycémie capillaire deux heures après (un non-diabétique doit être en-dessous de 2 g/L ou 11mM ; entre 1,4 et 2 g/L on parle d'intolérance au glucose).

Une consommation de cinq tasses de café baisse le taux de glucose dans le TOTG de 8,8% par rapport à celle de deux tasses et moins par jour, trois à quatre tasses diminuent la glycémie de 0,52 mM, quatre à cinq de 0,76 mM et plus de sept de 0,87 mM. Toujours pour cinq tasses de café par jour, l'insulinémie du TOTG baisse de 19,7%, à jeun la glycémie diminue de 0,8% et l'insulinémie de 5,6%.

D'autres études trouvent des résultats semblables telle celle de Bidet et al.^[119].

En ce qui concerne la sensibilité à l'insuline, Arnlöv et al.^[120] l'ont mesurée avec une pince hyperinsulinémique*. Dans l'échantillon, la médiane de la sensibilité à l'insuline

était de 5,2 unités (minimum : 0,8 et maximum : 15,4). Les chercheurs ont trouvé que chaque tasse de café augmente de 0,16 unités la sensibilité à l'insuline ce qui veut donc dire que plus de glucose est résorbé par les tissus.

Loopstra-Masters et al.^[121] ont également trouvé une diminution du taux de glucose dans le TOTG et une augmentation de la sensibilité à l'insuline, cette dernière seulement pour le café normal et non pas pour le décaféiné.

La consommation de café réduit donc l'apparition des signes précurseurs du diabète qui sont la non-tolérance du glucose et la résistance à l'insuline.

8.2.4 Les mécanismes possibles^[41]

8.2.4.1 Augmentation des dépenses énergétiques

Le café est connu pour augmenter transitoirement les dépenses énergétiques. Koot et Deurenberg^[122] ont mesuré ce surplus d'énergie consommée chez des jeunes hommes après ingestion d'un café décaféiné contre un café avec 200 mg de caféine. Ils ont pu mettre en évidence une augmentation de la température corporelle qui dure environ trois heures après consommation de la caféine. L'augmentation de la dépense énergétique était en moyenne de $0,3 \pm 0,2$ kJ/min ce qui fait une augmentation du métabolisme de base de $7 \pm 4\%$ pendant trois heures.

Bracco et al.^[123] ont également fait des recherches dans ce domaine sur dix femmes minces et dix femmes obèses. Ils ont conduit des observations sur 24h, après consommation de café sans ou avec 250 mg de caféine cinq fois par jour. Les femmes obèses augmentent leurs dépenses caloriques de 98 kcal/j (± 410 kJ), les femmes minces atteignent même une augmentation de 174 kcal/j (± 729 kJ).

Même si cette perte supplémentaire en énergie est mesurable, elle reste minime et les preuves d'une relation inverse entre consommation de café et IMC ne sont pas données.

8.2.4.2 Modulation de l'absorption de glucides et GLP-1

Les inhibiteurs de l' α -glucosidase font partie de l'arsenal thérapeutique du DT2. Les ACGs pourraient exercer un effet semblable.

Narita et Inouye^[124] ont étudié l'effet du 5-CQA, de l'AC et de l'acide quinique sur des α -amylases porcines. La concentration inhibitrice médiane* (CI_{50}) pour le 5-CQA était de 0,07-0,08 mM, pour l'AC de 0,37-0,40 mM et de 25,3-26,5 mM pour l'acide quinique. L'ester est donc un plus puissant inhibiteur que les deux molécules qui le composent prises séparément.

Le 5-CQA et ses dérivés synthétiques sont également des inhibiteurs de la glucose-6-phosphatase. Cette enzyme est pensée jouer un rôle dans l'absorption intestinale des glucides par les entérocytes. La CI_{50} du 5-CQA trouvée est de 0,23 mM^[125]. En retardant l'absorption du glucose dans l'intestin, le 5-CQA induit également une augmentation de la sécrétion de GLP-1.^[126] En augmentant notamment la sensibilité à l'insuline, le GLP-1 retarde voire protège du DT2.

Des concentrations proches des CI_{50} peuvent être atteintes avec un café normal.

Le 5-CQA peut donc protéger contre un DT2 par le même mécanisme qu'une classe de médicaments proposée dans le traitement, c'est-à-dire en diminuant l'absorption du glucose au niveau intestinal.

8.2.4.3 Modulation de la production hépatique de glucose

La glucose-6-phosphatase est également retrouvée dans le foie où elle hydrolyse le glucose-6-phosphate pour donner du glucose exporté dans la circulation sanguine en cas de besoin.

Une hypothèse est donc que le 5-CQA et les autres ACGs inhibent également cette enzyme au niveau hépatique pour ainsi diminuer la glycémie.

In vitro, cet effet a pu être démontré par Henry-Vitrac et al.^[127] à des concentrations de 0,2-0,6 mM d'ACGs.

Or *in vivo*, Monteiro et al.^[128] trouvent des taux plasmatiques pas suffisamment importants d'ACGs pour un effet sur la production de glucose par le foie (ACG de l'ordre de 0,01 mM).

Bassoli et al.^[129], dans des expériences sur des rats, n'ont pas trouvé d'effet sur la glycémie en injectant les ACGs directement dans le foie. Ils pensent donc que le seul effet peut être obtenu par voie orale où les ACGs inhibent la glucose-6-phosphatase et diminuent l'absorption intestinale de glucose.

8.2.4.4 Modulation de la sensibilité à l'insuline

Certaines hypothèses ont été avancées pour expliquer l'effet retardateur sur l'insulinorésistance du café.

8.2.4.4.1 Les effets anti-inflammatoires

L'inflammation est un élément clé dans le développement d'une insulino-résistance. Les adipocytes expriment le TNF- α , un facteur impliqué dans les réactions inflammatoires. Ce facteur perturbe notamment le bon fonctionnement de l'insuline et diminue indirectement la sensibilité à l'insuline.^[130]

Kim et al.^[131] ont découvert que le kahweol peut diminuer les effets du TNF- α sur des cellules endothéliales et serait donc un agent protecteur et anti-inflammatoire.

Un des marqueurs classiques du phénomène inflammatoire chronique est la protéine C réactive (PCR). Un certain nombre d'études ont donc cherché une corrélation entre la PCR et la consommation de café.

Dans le cadre de l'étude grecque ATTICA^[132], une augmentation (de 30% chez l'homme et de 54% chez la femme) du taux de PCR a été trouvée avec une consommation de 200 mL de café par jour, d'autres marqueurs de l'inflammation ont également été plus élevés. Ici l'effet du café serait donc négatif.

D'autres études trouvent des résultats contraires.

Lopez-Garcia et al.^[133] par exemple ont analysé les effets du café normal et du café décaféiné sur des femmes diabétiques et non diabétiques. Leur conclusion est qu'il n'y a pas d'effet délétère du café que ce soit du café décaféiné ou normal. Au contraire, chez les diabétiques et les non diabétiques consommatrices de café, la PCR est abaissée. Pour les diabétiques, on a même mesuré un taux diminué en E-sélectine, une glycoprotéine des cellules endothéliales qui joue un rôle dans la diapédèse des leucocytes et contribue donc à la réponse inflammatoire.

Les auteurs donnent une explication possible quant à leur conclusion contradictoire avec celle de l'étude ATTICA : dans cette dernière, tous les types de préparation de café ont été inclus, aussi celle sans filtre, c'est-à-dire qui laisse passer les composés diterpéniques qui augmentent le taux de LDL.

Williams et al.^[134] se sont intéressés à un marqueur du diabète, l'adiponectine. Il s'agit d'une hormone sécrétée par le tissu adipeux ayant un effet sensibilisateur insulinaire sur les organes. De façon générale, son taux est plus bas chez le diabétique, une augmentation de ce taux a un effet positif. Dans cette étude, les auteurs ont mis en évidence une augmentation d'environ 20% des taux d'adiponectine pour une consommation de quatre tasses et plus de café par jour par rapport à une consommation moins importante. Pour le café décaféiné et le thé, on n'a pas trouvé cet effet.

Accessoirement, les auteurs reconfirment la diminution de la PCR et de l'E-sélectine. Imatoh et al.^[135] ont aussi testé la consommation de café contre celle du thé vert et leur influence respective sur l'adiponectine. L'effet trouvé est également bénéfique, avec une augmentation de l'adiponectine de façon dose dépendante. Pour le thé vert, ils n'ont pas pu démontrer un effet sur le taux d'adiponectine.

Chu et al.^[136] ont fait des expériences au niveau cellulaire, avec du café normal et décaféiné. Les deux sortes de café ont eu un effet sur la signalisation inflammatoire, en inhibant l'activation du « nuclear factor-kappa B » (NF- κ B), facteur de transcription nucléaire qui joue un rôle dans la réponse immunitaire. En l'inhibant, on diminue la transcription de nombreux facteurs de l'inflammation tels que le TNF- α , l'IL-6, la PCR mais également la cyclooxygénase-2 (COX-2). L'inhibition du NF- κ B est proportionnelle au taux de 5-CQA dans le café. Mais l'effet est nettement moins prononcé avec le 5-CQA seul, il y a donc d'autres constituants du café qui accentuent l'effet.

A côté de cela, Chu et al. ont également démontré que grâce au café, les adipocytes absorbent plus rapidement le glucose circulant dans le plasma ce qui aurait un effet hypoglycémiant, positif.

Néanmoins, les auteurs mettent en garde devant le fait que les concentrations utilisées dans leurs expériences sont assez élevées. Par rapport à des taux plasmatiques de 5-CQA trouvés chez l'homme (8 μ mol/L 2 heures après ingestion), les doses utilisées pour inhiber le NF- κ B sont 12 à 14 fois plus élevées et 4 à 6 fois pour obtenir l'absorption accélérée par les adipocytes.

Paur et al.^[137] ont mis en évidence, au niveau cellulaire, une corrélation entre le degré de torréfaction et l'activité anti-NF- κ B ; plus le café est torréfié, plus cet effet devient sensible.

8.2.4.4.2 Les effets antioxydants

Comme mentionné dans l'article de Bihan^[138], les scientifiques pensent qu'une des causes pour développer un DT2 est entre autres le stress oxydatif. Les cellules β du pancréas, sécrétant l'insuline, sont particulièrement sensibles aux ERO (métabolisme élevé, peu d'activité anti-oxydative et peu de glutathion). A terme, cette constante agression se termine dans l'apoptose de la plupart des cellules β et dans un DT2. Avec le stress oxydatif, on diminue l'insulinosécrétion et on augmente également l'insulinorésistance des tissus.

Or le café contient une famille de puissantes molécules antioxydantes, les ACGs^[139]. Si ces produits arrivent intacts dans l'organisme, ils peuvent agir contre le stress oxydatif, à des doses retrouvées dans le café.

Certaines études, dont celle de Higgins et al.^[140], ont trouvé au café des propriétés stimulant la voie « nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 – antioxidant response element » (Nrf2-ARE). La mission de cette voie de signalisation est la détoxification et la protection cellulaire en induisant la transcription de protéines anti-oxydatives. Les deux

diterpènes, kahweol et cafestol, sont à la base de cette réponse et sont donc de façon indirecte des agents antioxydants.

Comme pour l'effet anti-inflammatoire, Paur et al.^[137] ont démontré qu'une torréfaction poussée est positive, en effet, l'effet du café sur la voie Nrf2-ARE est supérieur à des degrés de torréfaction plus élevés.

8.2.4.4.3 Effet sur les récepteurs à œstrogène

Récemment, on a découvert que les récepteurs à l'œstrogène jouent un rôle dans la sensibilité à l'insuline et l'absorption du glucose par les tissus.^[141] Mais seul le récepteur α et non le récepteur β aurait un effet positif, effectivement ces deux types de récepteurs ont des rôles antagonistes dans l'insulinosensibilité.

Dans le café, on retrouve la trigonelline, qui est un phytoœstrogène. Yoshinari et al.^[142] ont fait des essais sur des rats auxquels ils ont donné de la purée de potiron qui contient également de la trigonelline et de l'acide nicotinique, comme le café. Ils ont trouvé un effet positif sur l'insulinosensibilité.

Néanmoins au niveau humain cet effet n'a pas encore été étudié sur une période de temps assez longue pour tirer des conclusions.

8.2.4.4.4 Inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase ciblée est celle de type 1 (11 β -HSD1). En effet, cette enzyme transforme la cortisone en son métabolite actif, le cortisol. Un taux constamment élevé en cortisol conduit à une obésité, une insulino-résistance, une hypertension artérielle et une dyslipidémie^[143]. L'inhibition de la 11 β -HSD1 peut donc être une cible pour augmenter la sensibilité à l'insuline.

Atanasov et al.^[144] ont pu démontrer avec du café espresso un effet inhibiteur de la 11 β -HSD1 de cellules rénales humaines embryonnaires. Les auteurs n'ont pas pu identifier la ou les molécules responsables de l'inhibition, mais ils ont exclu par des expériences, la caféine, la trigonelline, le 5-CQA et l'AC. Selon eux, le principe actif est thermostable et polaire, ils tendent donc vers une substance structurellement apparentée aux polyphénols ou aux flavonoïdes.

8.2.4.4.5 Fer et magnésium

Un stock important en fer est pensé être une cause du développement d'une insulino-résistance.^[145] En effet, le fer est un agent pro-oxydant qui joue un rôle dans la formation de ERO et il augmente donc indirectement le stress oxydatif.

La sécrétion insulinaire du pancréas et la sensibilité à l'insuline des tissus sont diminuées. On a trouvé une corrélation positive entre la consommation de viande rouge, riche en hème et donc en fer, et le développement du DT2.

Une étude en 1983 de Morck et al.^[146] a montré que le café diminue l'absorption de fer. Les mesures ont été faites après ingestion d'un hamburger, le café a diminué l'absorption de fer de 39% et le thé, puissant chélateur du fer, de 64%. Une consommation importante de café pourrait donc diminuer l'absorption du fer et donc prévenir une surcharge.

Le magnésium, quant à lui, a plutôt des effets positifs sur l'insulinosensibilité. Le magnésium favorise ou restaure la sécrétion d'insuline et peut réduire l'insulino-résistance.^[147] A côté de cela, une carence en magnésium favorise également les complications du diabète comme la micro- et macroangiopathie, ainsi que la neuropathie.

L'espresso contient le plus de magnésium avec 24 mg pour 30 mL contre 7 mg pour une tasse de café filtre de 250 mL.^[148] La dose journalière recommandée de magnésium est de 300-400 mg. En fonction de la consommation de café, ce dernier peut figurer en tant qu'importante source en magnésium.

8.3 Conclusion

Des études épidémiologiques ont clairement montré une corrélation négative entre la consommation de café et l'apparition du DT2. Comme le café décaféiné ainsi que le thé ont eu le même effet, on pense qu'un certain nombre de constituants du café, caféine incluse ou non, agissent en synergie dans la diminution du risque de DT2.

Le mode de préparation du café semble influencer l'effet sur le DT2. En effet, la préparation du café avec un filtre retient les diterpènes, le cafestol et le kahweol qui font monter le taux de LDL, LDL qui favorise le DT2.

Il n'est pas évident que le café soluble ait les mêmes effets que le café normal, les études étant contradictoires. L'ajout de sucre, d'édulcorant ou de lait ne semble pas influencer l'effet positif du café.

En ce qui concerne les paramètres tels que l'IMC, l'activité physique ou la consommation d'alcool, ils ne modifient pas les bienfaits du café.

La consommation de café réduit l'apparition des signes précurseurs du diabète qui sont la non-tolérance du glucose et la résistance à l'insuline.

Les hypothèses de mécanismes par lesquels le café agirait sont nombreuses, certaines plus probables que d'autres :

- Dans les moins probables on retrouve notamment une dépense supplémentaire en énergie et une diminution de la production hépatique de glucose.
- Les mécanismes plus probables sont la diminution de l'absorption du glucose au niveau intestinal, l'augmentation de la sécrétion en GLP-1 et l'augmentation de la sensibilité à l'insuline ou du moins une diminution de l'insulinorésistance avec un certain nombre de voies d'action proposées.

Le café peut donc jouer un certain rôle dans la prévention du DT2 qui menace notre société sédentaire, mais il convient d'y ajouter une alimentation saine et de l'activité physique pour ainsi prévenir l'obésité qui reste le facteur majeur favorisant le DT2.

9 Les maladies cardiovasculaires

9.1 Considérations sur les maladies^{[41][149][150][151]}

Le terme maladies cardiovasculaires (CV) englobe plusieurs maladies relatives au cœur et aux vaisseaux sanguins :

- Les cardiopathies coronariennes, donc les maladies des vaisseaux autour du cœur et qui l'alimentent
- Les maladies vasculaires cérébrales, pour les vaisseaux sanguins du cerveau
- Les artériopathies périphériques, pour les vaisseaux sanguins des bras et des jambes
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires
- Les malformations cardiaques congénitales
- Les arythmies cardiaques

Dans le monde les maladies CV sont la première cause de mortalité avec 30% des décès, ce qui correspondait à 17,3 millions de morts en 2008.

Les deux maladies CV les plus mortelles sont l'infarctus du myocarde (IDM) et l'accident vasculaire cérébral (AVC). En effet, l'IDM a tué 7,3 millions de personnes et l'AVC compte pour 6,2 millions de décès.

Selon des projections, on estime le nombre de décès par maladies CV à 23,6 millions.

En France, le taux de mortalité annuelle est d'environ 147 000, ce qui fait des maladies CV la deuxième cause de décès après les cancers. Le nombre d'IDM est d'environ 120 000 et celui des AVC se situe autour de 130 000, mais tous ces cas ne sont pas mortels.

Les facteurs de risque sont nombreux :

- L'âge
- Le sexe, avec une prévalence chez les hommes
- Les antécédents familiaux
- Le tabac
- L'alimentation riche en graisses et en sel
- L'hypertension artérielle (HTA)
- Les dyslipidémies
- Le diabète
- L'obésité
- L'inactivité physique
- Le stress

9.2 Le café

9.2.1 L'influence sur certains facteurs favorisant les maladies CV

9.2.1.1 La pression artérielle

Pour un des effets de risque des maladies CV, l'hypertension, il faut distinguer les effets aigus qu'a le café et les effets après accoutumance et à long terme. Il y a une différence entre les gens qui sont accoutumés à boire du café et ceux qui ne le sont pas. La méta-analyse de Nurminen et al.^[152] met en évidence une augmentation de la pression artérielle (PA) systolique allant de 2 à 12 mm de Hg et de 0 à 11 mm de Hg pour la diastolique, à des doses de caféine allant de 100 à 400 mg. Cette augmentation est

obtenue avec une dose unique de caféine. On peut ajouter que le café décaféiné n'a aucun effet sur la pression artérielle.

L'élévation de la PA survient dans les 30 minutes après ingestion du café et peut persister deux à quatre heures. Les sujets qui n'ont pas l'habitude de boire du café montrent une augmentation plus importante de la PA.

Certains mécanismes sont proposés pour expliquer l'élévation de la PA :

- L'antagonisme des récepteurs A_{2A} qui exercent un effet vasodilatateur.
- La caféine augmente la concentration en catécholamines et surtout en adrénaline ce qui entraîne une augmentation de la PA.
- Comme en situation de stress, la caféine entraîne une élévation du taux plasmatique en adrénocorticotrophine (ACTH) et en cortisol. Il y a une augmentation de la résistance périphérique des vaisseaux sanguins et une augmentation de la PA.
- Un effet mineur est l'inhibition des phosphodiésterases, une augmentation de l'AMPc et de la guanosine monophosphate cyclique (GMPC) ; ces deux composés provoquent la contraction des muscles lisses et entraînent une vasoconstriction. Mais la part que joue cet effet n'est probablement qu'accessoire car la caféine n'est qu'un inhibiteur faible des phosphodiésterases.

On s'est aperçu qu'au bout d'un certain temps, le corps ne réagit plus de la même façon à la caféine. Riksen et al.^[153] citent une étude^[154] dans laquelle on n'a plus retrouvé l'augmentation de la PA après trois jours d'ingestion de 250 mg de caféine, les taux de catécholamines étant normaux également. Une autre étude confirme l'accoutumance après cinq jours^[155].

Or dans des études plus récentes, comme dans celle de Farag et al.^[156], les chercheurs ont trouvé que l'accoutumance à la caféine n'a pas lieu pour tout le monde. Lovallo et al.^[157] ont fait la même découverte, néanmoins tous les candidats ont développé une certaine tolérance, pour certains totale, pour d'autres partielle.

L'hypothèse émise est donc celle d'un polymorphisme génétique qui fait que certaines personnes sont plus sensibles aux effets négatifs du café comme l'élévation de la PA. En effet, Cornelis et al.^[158] ont trouvé un polymorphisme pour les récepteurs A_{2A} à l'adénosine. Le polymorphisme consiste en une substitution dans le gène qui code pour ces récepteurs en position 1 083 d'une cytosine par une thymine. L'étude a montré que les personnes avec ce polymorphisme consomment plus de café et le supportent mieux. De plus, le CYP 1A2 qui métabolise la caféine dans le foie peut être sujet à un polymorphisme qui substitue une adénosine à une cytosine en position -163 de l'intron du gène codant pour ce CYP. Les personnes ayant ce polymorphisme ont un CYP 1A2 moins inductible et donc ils métabolisent moins rapidement la caféine ce qui peut en augmenter les effets indésirables.

Pour les études à long terme, citées dans la méta-analyse de Wu et al.^[159], les résultats sont divergents, certaines ont mesuré une persistance de l'élévation de la PA que d'autres n'ont pas trouvée et il y a même eu des études qui ont constaté une baisse de la PA.

On a pu mettre en évidence une différence entre la consommation de café et la consommation de comprimés à caféine^[160]. Pour des doses équivalentes en caféine, les comprimés augmentent plus la PA (de 2-3 fois), ce qui pourrait donc montrer que d'autres composants du café freinent l'effet hypertenseur de la caféine.

Malgré toutes les études menées sur le café et la PA, on ne peut pas tirer une conclusion en ce qui concerne la PA et la consommation régulière du café. La seule certitude que l'on a est qu'il existe des métaboliseurs plus ou moins rapides avec des répercussions sur la PA plus ou moins prononcées. Il semble également clair qu'en aigu, le café est hypertenseur.

9.2.1.2 L'athérosclérose^[161]

L'athérosclérose est un autre facteur favorisant l'AVC, les cardiopathies coronariennes et l'IDM. L'athérosclérose est définie par l'OMS comme l'« association variable de remaniements de l'*intima* des artères, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques ». La formation de la plaque d'athérome est complexe, mais un des facteurs clés est le dépôt de LDL et l'inflammation de la paroi artérielle.

La finalité de l'athérosclérose est un rétrécissement du diamètre des artères avec augmentation de la pression, il peut y avoir hémorragie ou rupture de la plaque avec une possible obstruction de l'artère et ischémie des organes alimentés.

Van Woudenberg et al.^[162] ont conduit une étude sur 1 570 personnes âgées, hommes et femmes, pour étudier s'il y a une relation entre la consommation de café et la calcification des coronaires. Ils ont mis en évidence une relation inverse chez les femmes mais pas chez les hommes. Les hypothèses pour cet effet bénéfique sont la présence d'agents antioxydants dans le café qui préviennent l'inflammation due à l'oxydation du LDL dans les vaisseaux sanguins. Une autre piste est l'apport en phytoœstrogènes par le café qui sont protecteurs. Ceci semble d'autant plus probable si on sait que l'effet bénéfique est encore plus prononcé pour le thé, source plus importante en ces phytoœstrogènes.

Comme déjà mentionné dans des chapitres précédents, il reste le problème des deux diterpènes majeurs du café qui sont le cafestol et le kahweol. Ces deux composés semblent être responsables de l'élévation sérique du LDL.

Jee et al.^[163] ont révisé un certain nombre d'études dans leur méta-analyse. Ils ont trouvé, pour une consommation de six tasses de café par jour, des augmentations moyennes du cholestérol total de 11,8 mg/dL, du LDL de 6,5 mg/dL et des triglycérides de 5,9 mg/dL, les valeurs des lipoprotéines de haute densité (HDL) restent inchangées. Ils ont également trouvé que l'effet de l'élévation de ces valeurs est nettement moins important si on considère le café filtré seul.

En effet, les résultats trouvés varient en fonction du pays. Les études conduites au sein de populations qui préparent leur café selon la méthode turque trouvent une corrélation positive entre la consommation de café et le LDL. Par opposition, dans les pays où la consommation de café filtre est dominante on ne trouve pas de corrélation significative.^[41]

Le café agit également de façon positive sur l'inflammation qui intervient dans l'athérosclérose, avec une diminution mesurable des marqueurs de l'inflammation. Grâce aux polyphénols contenus dans le café, il exerce également un effet antioxydant et prévient ainsi l'agression des tissus par des ERO.

Des découvertes récentes laissent supposer que le café et plus particulièrement ses composants polyphénoliques favorisent l'évacuation du cholestérol contenu dans les macrophages.

Au niveau physiologique, on sait que le HDL est responsable du transport inverse de cholestérol (TIC) des tissus périphériques vers le foie.^[164] Ce mécanisme est utilisé pour garder un équilibre en cholestérol ; un apport important va entraîner le stockage du cholestérol dans les tissus périphériques, à l'inverse une diminution en cholestérol exogène va mettre en route le TIC.^[165]

Un déséquilibre de ce TIC, c'est-à-dire un transport trop peu important, accélère le phénomène d'athérosclérose. Les macrophages, en tant que cellules nettoyeuses du corps, sont très chargés en cholestérol. Une fois la capacité de stockage atteinte, ils se transforment en cellules spumeuses, composés essentiels de la plaque athérosclérotique. Uto-Kondo et al.^[166] ont analysé l'effet des acides phénoliques majeurs du café, c'est-à-dire l'AC et l'acide férulique.

Le transporteur à « ATP Binding Casette » (transporteur ABC) de type G1 ainsi que le « scavenger receptor » B1 (SR-B1) jouent un rôle essentiel dans le TIC en reconnaissant le HDL et en facilitant l'évacuation du cholestérol vers le foie *via* le HDL.

Sur une culture *in vitro* de macrophages, les chercheurs ont pu mesurer une augmentation de 40% de l'évacuation de cholestérol par HDL pour les deux acides à une concentration de 1µM.

Ils ont en effet détecté une augmentation en ARN messenger pour l'ABC-G1 de 70% et pour le SR-B1 de 220% pour l'AC. Pour l'acide férulique les augmentations étaient respectivement de 140% et de 180%. En conséquence, les protéines associées étaient également plus exprimées dans les macrophages. L'élévation s'est faite de façon dose dépendante.

Les chercheurs voulaient s'assurer qu'*in vivo*, après consommation de café, on retrouve bien ces deux acides dans la circulation sanguine, ce qui était bien le cas. Pour une à deux tasses de café consommées, on a pu détecter une concentration de 0,22 µM en acide férulique, concentration qui suffit déjà pour avoir une augmentation sensible dans l'évacuation du cholestérol.

L'expérience ultime était faite sur des souris avec un groupe contrôle, un groupe café (de l'eau avec 10 mg/mL de café soluble) et un groupe acide férulique (5 mg/kg par jour).

Comparé au groupe contrôle, le groupe café a une augmentation de 14% d'excrétion en cholestérol dans les selles et le groupe acide férulique a une élévation de 37%.

Ceci démontre clairement que la stimulation du TIC a comme conséquence une élimination accrue de cholestérol dans les fèces.

Cette découverte pourrait résulter dans le développement de médicaments anti-athérosclérotiques à base d'acides phénoliques.

9.2.1.3 L'homocystéine^[167]

L'homocystéine est un acide aminé. Le métabolisme de l'homocystéine dépend notamment des vitamines B9 et B12. Une accumulation de l'homocystéine a des conséquences néfastes et est souvent mise en relation avec les maladies CV. L'oxydation de l'homocystéine libre des ERO, entraîne des lésions dans l'endothélium vasculaire et favorise le relargage de médiateurs pro-inflammatoires. Elle diminue la production de NO, responsable de la vasodilatation, et promeut l'oxydation du LDL. La valeur normale d'homocystéine se situe autour de 9 µg/L.

Une des premières études à s'intéresser à ce sujet est celle de Nygard et al.^[168]. Cette étude norvégienne inclut 7 589 hommes et 8 585 femmes âgés entre 40 et 67 ans. Par rapport aux non-consommateurs de café, le taux d'homocystéine augmente de 13,7% pour les hommes qui boivent plus de neuf tasses de café par jour et de 17,7% pour les femmes avec la même consommation. Seuls 2,4% des participants ont déclaré boire du

café non-filtré, ce qui signifierait que le cafestol et le kahweol peuvent être mis hors cause dans l'élévation de l'homocystéinémie.

Grubben et al.^[169] tirent la même conclusion, ils ont pu mesurer une augmentation plasmatique de 10% de l'homocystéine après ingestion de six tasses de café par jour.

Nieto et al.^[170], par contre, pour la population américaine, ne trouvent aucune corrélation entre la consommation de café et l'augmentation de l'homocystéinémie. Les auteurs disent que cette différence par rapport à l'étude norvégienne ne peut être expliquée par le mode de préparation (presque exclusivement par filtration pour les deux études). Par contre une différence dans le plan alimentaire des norvégiens et des américains pourrait expliquer la divergence. En effet, aux Etats-Unis, de nombreux participants ont déclaré manger au petit-déjeuner des céréales, riches en vitamine B9, qui contribue à la dégradation de l'homocystéine. Néanmoins en ne considérant que les participants qui ne mangent pas de céréales le matin, Nieto et ses collaborateurs n'ont pas pu mettre en évidence une relation entre l'homocystéinémie et la consommation de café. Une explication possible pourrait se trouver dans la taille de l'échantillon (sans céréales) qui n'est que de 140 personnes, donc potentiellement trop petit pour dégager un résultat significatif.

Christensen et al.^[171] ont appliqué une méthode inverse, ils ont considéré une population de consommateurs quotidiens de café. Après six semaines d'abstinence, ils ont mis en évidence une diminution de 10% des taux d'homocystéine pour les personnes consommant habituellement plus de quatre tasses de café par jour. A noter également une baisse du LDL.

Les ou les composés qui sont responsables de l'augmentation de l'homocystéine sont encore à déterminer. Mais il est probable que la caféine ainsi que l'ACG jouent un rôle dans cette hausse, il est également possible que le cafestol et le kahweol y contribuent dans une certaine mesure.^[41]

9.2.1.4 Diabète

Le diabète favorise également les maladies CV, le lien entre le café et cette pathologie a été discuté dans le chapitre qui lui est consacré (chapitre 8).

9.2.2 L'insuffisance cardiaque (IC)

Wilhelmsen et al.^[172] ont suivi 7 495 hommes entre 1970 et 1996 pour connaître les facteurs de risque de l'IC. Pour une consommation de plus de cinq tasses de café, ils ont calculé un OR de 1,17, le café est donc un facteur favorisant l'IC à ces doses. Pour une consommation modérée d'une à quatre tasses, l'OR est de 0,94 et donc neutre voire protecteur face à l'IC.

Ahmed et al.^[173] ont fait leur étude sur la même population que Wilhelmsen et al, mais avec un résultat différent. La majeure différence entre ces deux études qui utilisent pourtant le même échantillon est que celle d'Ahmed a pris en compte dans ses calculs le fait que certaines personnes n'ont pas été suivies aussi longtemps que d'autres soit parce qu'elles sont décédées (pas d'une IC) soit parce qu'elles ont été perdues de vue. Wilhelmsen et al., avec leur méthode de la régression logistique, n'ont pas tenu compte de cette variable. Avec leur ajustement, Ahmed et ses collaborateurs ont donc trouvé, pour une consommation de cinq tasses de café et plus, un RR de 0,99 voire de 0,89 si on enlève d'autres facteurs de risque tels que l'alcool, l'IMC, le cholestérol etc.

Une étude plus récente, celle de Wang et al.^[174], a été conduite de 1972 à 2002 avec 2 020 hommes et 1 807 femmes. Leur conclusion est qu'il n'y a pas d'association positive entre la consommation de café et l'IC. Pour les femmes la relation est même inverse pour des consommations basses à modérées (RR de 0,68 pour 5-6 tasses de café par jour).

Seule une consommation de plus de 10 tasses de café par jour chez l'homme dépasse le RR de 1 avec une valeur de 1,02.

9.2.3 L'AVC

Une étude de 1990^[175] a analysé la corrélation entre la consommation de café et l'AVC. L'étude était conduite aux Etats-Unis avec 45 589 participants mâles entre 40 et 75 ans, tous avaient un métier dans le domaine de la santé. Les participants ont été suivis pendant deux ans (1986-1988) et ils devaient rapporter leurs habitudes alimentaires ainsi que leur consommation de boissons. En 1988, le deuxième questionnaire avait pour but de recenser l'incidence d'AVC et d'autres maladies CV. L'étude n'a pas trouvé une corrélation positive entre l'AVC et la consommation de café.

Une étude suédoise^[176] s'est penchée sur l'AVC chez des fumeurs mâles et la consommation de café et de thé.

Comme population étudiée, ils ont utilisé celle de la *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study* qui incluait 26 556 hommes finlandais, fumeurs entre 50 et 69 ans sans antécédent d'AVC préalable. L'étude suivait les participants entre 1985 et 2004. Après analyse des données, les chercheurs ont mis en évidence une relation inverse entre l'AVC et la consommation de café et de thé. En effet après ajustement pour d'autres facteurs de risque, le RR pour 2-3 tasses de café par jour est de 0,91 et devient de moins en moins élevé pour atteindre 0,77 pour plus de huit tasses de café consommées par jour. Cela équivaut à une diminution du risque de 23% par rapport aux non-consommateurs de café. On peut ajouter qu'on a une diminution de 21% du risque d'AVC avec déjà deux tasses de thé par jour. Les composants qui sont pensés responsables de cet effet protecteur sont les constituants phénoliques avec leur activité anti-oxydante. Un point faible de cette étude est que la population étudiée est constituée exclusivement d'hommes fumeurs. Aucune conclusion ne peut donc être tirée pour les femmes et les non-fumeurs.

Larsson et al.^[177] ont conduit une étude sur une population exclusivement féminine. Ils ont suivi 34 670 femmes pendant 10,4 ans pour trouver une corrélation inverse entre café et AVC. Ils ont démontré que déjà une tasse de café par jour baisse le risque d'AVC de 22% par rapport aux non-consommatrices. On atteint les 25% pour une consommation de plus de cinq tasses par jour.

Une étude japonaise ^[178] a analysé l'évolution du risque de mortalité d'AVC et de la consommation de café. Ils ont trouvé une relation en forme d'« U ». Pour une consommation modérée de café d'une à deux tasses de café par jour, l'effet protecteur est le plus important.

9.3 Conclusion

Les décès par des maladies CV sont de plus en plus fréquents dans une société sédentaire avec des tendances à l'obésité. Les maladies CV sont la première cause de mort dans le monde et la deuxième en France.

Le café peut influencer de façon positive ou négative ces maladies, en modifiant les facteurs de risque tels la PA, l'athérosclérose, l'homocystéinémie et le diabète.

Pour la PA, il faut distinguer l'effet aigu du café et celui à long terme. En effet, à court terme, le café va augmenter de façon sensible la PA selon différents mécanismes

possibles. Ensuite, à long terme et en fonction des prédispositions génétiques, cet effet va s'estomper.

En ce qui concerne l'athérosclérose, les effets du café varient en fonction du mode de préparation du café. Les diterpènes contenus dans le café ont tendance à faire augmenter le LDL, ce qui augmente le risque d'athérosclérose. Cet effet est presque entièrement effacé si on utilise du papier filtre qui retient le cafestol et le kahweol. D'autres composants du café préviennent l'athérosclérose en diminuant l'inflammation et en neutralisant les ERO. Il a également été montré que les acides phénoliques du café stimulent l'excrétion de cholestérol dans les selles *via* le TIC.

Le café est responsable d'une hausse en homocystéine qui produit des ERO et favorise les maladies CV.

Comme déjà vu précédemment, le café a des effets bénéfiques sur le diabète ce qui est protecteur des maladies CV.

En ce qui concerne l'IC, certaines études ne trouvent pas d'effet négatif du café, d'autres ont même mis en évidence un effet protecteur pour les femmes avec une consommation modérée de café.

Pour l'AVC la tendance est semblable, il n'y a pas de relation positive entre café et AVC. Déjà une tasse de café par jour diminue le risque d'AVC. En ce qui concerne la mortalité par AVC, il semble exister une relation en « U » avec un effet protecteur maximal pour la consommation d'une à deux tasses de café par jour.

L'effet du café sur les maladies CV est donc mixte, certains facteurs de risque sont augmentés, d'autres sont diminués. Mais la résultante semble être un effet protecteur du moins pour l'IC et l'AVC.

10 Le foie

10.1 Considérations générales^{[179][180][181]}

Le foie est le plus grand organe interne de l'homme, il compte pour deux pour cent du poids corporel total, chez un homme adulte il pèse environ 1,5 kg.

Il est divisé en quatre lobes et est constitué de deux types de cellules principalement, les hépatocytes (HC) et les cellules de Küpffer (CK). Les premières sont les cellules qui assurent les rôles physiologiques du foie, les secondes sont des macrophages résidents et assurent le rôle de détoxification et de protection du foie. Il existe un autre type de cellules, les cellules stellaires hépatiques (CSH) qui régulent le flux sanguin sinusoïdal grâce à leurs propriétés contractiles ; elles synthétisent des constituants de la matrice extracellulaire (dont le collagène) et stockent des rétinoïdes.

Le foie reçoit du sang par deux vaisseaux sanguins, d'une part l'artère hépatique apporte du sang oxygéné des poumons (30%) et d'autre part la veine porte amène tout ce qui est nutriments, toxines et autres substances provenant des intestins (70%). Le sang quitte le foie par la veine hépatique.

Les rôles du foie

- Dans la digestion
 - o Production de bile qui aide la digestion des lipides et l'absorption des nutriments hydrophobes
 - o Transformation de l'hème en bilirubine lors de la dégradation des globules rouges
- Dans le métabolisme
 - o Régulation de la production et du stockage du glucose ainsi que des graisses et du cholestérol
 - o Stockage des vitamines A, D, B9 et B12
 - o Réserve du fer et du cuivre
- Protéinogénèse
 - o Production d'enzymes
 - o Production d'hormones
 - o Production de facteurs de la coagulation
 - o Production de facteurs immunitaires
- Dans l'épuration et la détoxification
 - o Métabolisation des xénobiotiques y compris les médicaments
 - o Détoxification par conjugaison, méthylation, oxydation et réduction
 - o Elimination de l'ammoniac par conversion en urée

Les trois grands marqueurs de la fonction hépatique

- L'aspartate aminotransférase (ASAT) catalyse le transfert du groupement aminé du L-aspartate sur le 2-oxoglutarate. Une augmentation de cette enzyme témoigne d'une cytolysse hépatique.
- L'alanine aminotransférase (ALAT) catalyse le transfert du groupement aminé de la L-alanine sur le 2-oxoglutarate. Une augmentation de cette enzyme témoigne d'une cytolysse hépatique.

ASAT et ALAT sont deux transaminases.

- Les gamma-glutamyltransférases (GGT) sont des glycoprotéines qui catalysent le transfert d'un groupement gamma-glutamyl d'un gamma-glutamylpeptide sur un

autre peptide ou sur un acide aminé. Une élévation témoigne d'une cholestase. Elles sont également élevées en cas de consommation chronique d'alcool.

Les pathologies du foie

- La cholestase : diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire
- L'insuffisance hépato-cellulaire : diminution de l'activité physiologique du foie
- Les hépatites : inflammation aiguë ou chronique du foie due à un virus, l'alcool, un médicament, des toxines de champignons ou des solvants. Elle peut évoluer vers une cirrhose et un cancer.
- La fibrose : suite à une destruction des HC sans régénération, il y a remplissage de la zone lésée par du tissu conjonctif non fonctionnel
- La cirrhose : fibrose avec altération de la structure du foie, la partie atteinte est plus large que dans la fibrose
- Le cancer hépatocellulaire

10.2 Le café

10.2.1 L'effet sur les transaminases et les GGT

Tanaka et al.^[182] ont conduit une étude au Japon avec 12 687 participants (7 398 hommes et 5 289 femmes), âgés entre 40 et 69 ans dont étaient exclus tous les candidats ayant déjà eu un antécédent de maladie hépatique ainsi que ceux qui avaient des enzymes hépatiques trop élevées dès le départ.

Les participants devaient remplir un questionnaire qui s'intéressait à leur mode de vie avec entre autres la quantité de café et/ou de thé vert bue par jour ainsi que leur consommation d'alcool et la quantité de cigarettes fumées par jour.

Une prise de sang déterminait la concentration plasmatique en ASAT, ALAT et GGT.

Les GGT baissaient en moyenne de 4,5 UI/L chez l'homme et de 1,6 chez la femme par tasse de café consommée par jour. Contrairement au thé où la baisse n'était respectivement que de 0,9 et de 0,2 UI/L. Les auteurs ont également découvert que la baisse en GGT est d'autant plus sensible que la consommation d'alcool était importante.

La baisse des transaminases était moins importante mais néanmoins présente (ce qui n'était pas le cas pour le thé). Avec chaque tasse consommée les ASAT ont baissé en moyenne de 0,48 chez l'homme et de 0,12 chez la femme ; les ALAT ont respectivement diminué de 0,42 et de 0,14.

On pourrait donc assister à un effet protecteur du foie par le café face à l'alcool. Les effets protecteurs chez la femme sont moins prononcés ce qui pourrait être expliqué par le fait qu'elles consomment moins d'alcool et que la baisse des enzymes par le café est en relation inverse avec la quantité de boissons alcoolisées bue.

Ruhl et Everhart^[183] ont basé leur étude sur des candidats à haut risque hépatique tels que les consommateurs de plus de deux boissons alcoolisées par jour, les patients atteints d'hépatite B et C, ceux qui présentent une surcharge en fer, un IMC élevé ou un DT2. Ils ont ainsi trouvé 23 258 participants âgés de plus de 20 ans. Ils ne se sont intéressés qu'au taux d'ALAT.

Il y a une corrélation inverse entre la consommation de café et l'élévation des ALAT ; pour 1-2 tasses de café on atteint un OR de 0,83 et 0,56 pour plus de 2 tasses par jour. Ils ont également considéré, dans la mesure du possible, la caféine seule et ont trouvé la même corrélation inverse (même un peu plus prononcée).

Il semble donc que la caféine contribue pour une majeure partie à la diminution des ALAT.

Klatsky^[184] a étudié, sur un échantillon de 125 580 participants, l'effet du café sur les transaminases et sur la cirrhose. Au début aucun des candidats n'avait une maladie hépatique et lors des 22 ans de l'étude, certains en ont développée. Il a trouvé la même corrélation inverse entre la consommation de café et le taux des transaminases que les autres études menées.

10.2.2 L'effet sur la cirrhose

Le résultat pour la cirrhose dans l'étude citée ci-dessus^[184] était une relation inverse entre la consommation de café et l'apparition d'une cirrhose. Mais cet effet n'est flagrant que pour la cirrhose d'origine alcoolique. En effet, le RR par tasse de café consommée est de 0,78 pour la cirrhose alcoolique alors qu'il n'est que de 0,92 pour les cirrhoses avec d'autres étiologies. En plus il faut déjà boire quatre tasses et plus par jour pour avoir un RR de 0,7 ; pour trois tasses et moins le RR est de 1,2 pour la cirrhose non-alcoolique. Pour la cirrhose d'origine alcoolique, le RR est de 0,7 pour moins de quatre tasses de café par jour et de 0,2 pour quatre tasses et plus.

Corrao et al.^[185] ont recruté 732 candidats dont 274 cirrhotiques et les 458 restants en tant que contrôles. Ils ont trouvé une corrélation négative entre l'apparition d'une cirrhose et la consommation de café ; l'OR va de 0,47 pour une tasse, à 0,23 pour deux, à 0,21 pour trois et il arrive à 0,16 pour quatre tasses et plus. Ils ont également recherché une corrélation entre la caféine contenue dans d'autres boissons que le café, l'OR le plus bas était de 1,29 pour plus de 201 mg de caféine par jour.

Il semble donc que la caféine seule ne peut pas protéger contre la cirrhose, mais qu'il faut l'entièreté des composants du café pour avoir un effet protecteur.

Gallus et al.^[186], avec une étude similaire, ont retrouvé les mêmes résultats : la corrélation inverse entre la consommation de café, mais non d'autres boissons caféinées, et l'apparition d'une cirrhose. L'effet protecteur est également corrélé à la durée totale de consommation de café avec un OR de 0,8 pour moins de 30 ans de consommation, 0,5 pour 30 à 39 ans et 0,4 pour plus de 40 ans.

Tverdal et Skurtveit^[187] se sont penchés sur la corrélation entre le café et le décès par cirrhose. D'un échantillon de 51 306 candidats suivis pendant 17 ans, 53 sont morts d'une cirrhose dont 36 d'une cirrhose alcoolique. Le taux de mortalité par cirrhose était plus faible pour les personnes consommant trois tasses de café et plus par jour par rapport aux personnes qui en consommaient moins. Le RR pour les consommateurs de café est de 0,7 toutes catégories confondues (1 à 9 tasses et plus par jour). Contrairement à l'étude ^[184] Tverdal et Skurtveit ont trouvé le même effet chez les cirrhotiques alcooliques et les autres.

10.2.3 L'effet sur la fibrose sur des modèles animaliers

Shi et al.^[188] ont testé sur des rats l'effet du café soluble (Nescafé pure®). Une fibrose hépatique a été induite en administrant une solution de CCl₄ deux fois par jour pendant huit semaines.

Il y avait quatre groupes de rats, un groupe de contrôle (le seul groupe qui n'a pas reçu du CCl₄), un groupe qui a reçu 150 mg/kg de café par jour en plus du CCl₄ et un qui a reçu 300 mg/kg ainsi qu'un groupe qui n'a reçu que le CCl₄.

Après huit semaines, tous les rats ont été euthanasiés et les chercheurs ont fait une analyse histologique du foie, un Western blot et une transcription inverse suivie d'une

réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) pour définir les protéines exprimées dans les différents groupes.

Lors de l'analyse histologique, on a classé les foies selon un score de fibrose hépatique. Ce score comporte cinq catégories allant de zéro à quatre avec aucune fibrose pour le stade zéro et une fibrose très avancée avec beaucoup de scarification pour le stade quatre.

Le groupe contrôle a naturellement eu une moyenne de 0, le groupe CCl₄ a eu une moyenne de 3,3, le groupe CCl₄ + 150 mg/kg de café une moyenne de 2,7 et celui avec CCl₄ + 300 mg/kg une moyenne de 2,4. Le café a diminué la nécrose hépatique ainsi que l'infiltration par des lymphocytes.

Le café a également diminué la quantité de certaines molécules qui contribuent à la fibrose ; on a par exemple une diminution de 60% de collagène I et de 23% de collagène II, de 35% du « Vascular endothelial growth factor » (VEGF) et de 36% du « Transforming growth factor β 1 » (TGF- β 1).

Dans la fibrose, il y a une accumulation de collagène. Le VEGF est un facteur de croissance vasculaire qui intervient notamment dans le développement de tumeurs et on a pu démontrer dans des études antérieures sur des animaux qu'un blocage de ce facteur de croissance diminue également la progression de la fibrose. Le TGF- β 1 est un facteur pro-fibrotique important. Ainsi la diminution de tous ces facteurs peut freiner de façon considérable la progression de la fibrose chez le rat.

Arauz et al.^[189] ont conduit leur étude sur des souris. Ils ont induit la fibrose par du thioacétamide, un produit hautement cancérigène. Les chercheurs ont administré du café normal ou du café décaféiné (dose de 200 mg/kg par jour) et du thioacétamide à 2 groupes, il y a eu deux groupes qui n'ont reçu que le café sans le thioacétamide, un groupe n'a reçu que le thioacétamide et il y a eu un groupe contrôle. L'étude a été conduite sur huit semaines avec euthanasie à la fin.

L'élévation des ALAT et des GGT a été considérablement moindre avec le café et le café décaféiné par rapport au groupe thioacétamide seul. La peroxydation lipidique qui contribue aux lésions hépatiques a été freinée par le café. La quantité de collagène a également été diminuée par le café.

Ils ont également mis en évidence la diminution de TGF- β 1 ainsi que d'IL-10 qui contribue à l'inflammation hépatique.

Les hépatocytes dans le foie lésé synthétisent le « connective tissue growth factor » (CTGF), ce facteur semble être pro-fibrinogénique et pro-fibrotique. La production de CTGF par les hépatocytes est stimulée par le TGF- β 1. L'AMPc inhibe la production de CTGF. Or la caféine, par inhibition de l'activité phosphodiésterasique, augmente la concentration en AMPc.

Les effets positifs ont été présents pour le café normal et le décaféiné, un peu moins pour ce dernier, ce qui suggère que non seulement la caféine, mais également d'autres composés tels que le cafestol, le kahweol et des composants antioxydants jouent un rôle dans l'hépatoprotection.

Furtado et al.^[190] reconfirment l'effet protecteur du café face à la fibrose et ils concluent également que l'effet du café normal est plus prononcé que celui du café décaféiné ce qui prouve bien que la caféine joue un rôle central, mais que ce n'est pas le seul composant actif.

10.2.4 Les mécanismes possibles

Même si l'effet hépatoprotecteur du café semble être bien prouvé par les expériences et études menées, les mécanismes qui en sont responsables ne sont pas encore clairement identifiés. Mais un certain nombre de pistes sont privilégiées par les chercheurs.

10.2.4.1 L'effet antioxydant

Le foie, en tant qu'organe majeur de la détoxification et de l'élimination du corps, est potentiellement très exposé au stress oxydatif. En effet, les mitochondries et les CYP des hépatocytes produisent des ERO en cas d'agression en aigu ou en chronique par des toxiques tels que les métaux lourds, les médicaments, l'alcool ou un virus.^{[191][192]} Mais il y a aussi les CK qui produisent également des ERO. Dans des conditions normales, ces ERO aident dans des réactions physiologiques et dans la défense de l'organisme. Mais en cas de déséquilibre entre les agents oxydants et les agents antioxydants, une accumulation de ces ERO va avoir comme conséquence une agression des cellules avec perturbation du métabolisme et de l'activité normale ce qui peut entraîner des dégâts persistants et irréversibles.

On entre dans un cercle vicieux vu qu'une cellule agressée ne peut plus fonctionner normalement et produire des agents antioxydants (épuisement du pool de glutathion par exemple). Au contraire, elle va libérer des cytokines et des facteurs de croissance (dont le TGF- β 1) qui peuvent favoriser la production de DRO. Certains de ces produits comme les cytokines, notamment de la famille des IL, sont également pro-inflammatoires. L'inflammation résultante va encore amplifier la production de ERO.

Comme déjà mentionné dans les chapitres précédents, le café possède bon nombre de composants à potentiel antioxydant. Parmi ces molécules, tous les dérivés phénoliques tels que les ACGs et les mélanoïdines à léger pouvoir antioxydant.

Sánchez-González et al.^[193] ont testé le pouvoir antioxydant de différentes méthodes de préparation du café *in vitro*.

L'activité antioxydante est la plus importante pour le café filtre, ensuite vient l'espresso suivi de la cafetière italienne à pression de vapeur et du café soluble.

L'activité antioxydante du café filtre que l'on laisse sur la plaque chauffante (à 85°C) de la cafetière varie en fonction du temps d'attente entre la préparation et la consommation. Cette activité diminue d'abord dans les 60 minutes qui suivent la préparation, après elle réaugmente pour atteindre 34% de plus que sa valeur initiale au bout de quatre heures. Les chercheurs pensent que cette augmentation est due à la production de mélanoïdines par la réaction de Maillard à 85°C.

Sánchez-González et al. ont également testé l'effet du lait qu'on peut ajouter dans le café. Ce test a été mené uniquement sur l'espresso (45 mL). Ils ont trouvé une diminution proportionnelle de l'activité antioxydante, 17 mL de lait ont diminué l'activité de 62% et 100 mL de 95%.

En plus cette étude a été conduite *in vitro* ; *in vivo*, les composés sont métabolisés partiellement et doivent traverser la paroi intestinale. On assiste donc forcément à une diminution du pouvoir antioxydant.

Devasagayam et al.^[194] ont testé le potentiel antioxydant de la caféine sur des microsomes hépatiques de rats. Ils ont utilisé le radical hydroxyle (\cdot OH), le radical peroxy ($\text{ROO}\cdot$) et l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$). Ils ont testé la caféine contre le glutathion et l'acide ascorbique. La caféine réagissait le plus avec l' \cdot OH, moyennement avec l' $^1\text{O}_2$ et le moins avec le $\text{ROO}\cdot$.

L'acide ascorbique était le moins antioxydant, la caféine atteignait sensiblement les mêmes valeurs que le glutathion, l'agent antioxydant par excellence du corps humain. Ce qui est intéressant en cas de déplétion en glutathion car celui-ci n'est que très mal absorbé *per os*, contrairement à la caféine.

Avec le café, on est donc en présence d'une boisson très riche en composés à activité antioxydante qui peuvent potentiellement protéger le foie en cas d'agression par des xénobiotiques ou des virus comme ceux des hépatites.

10.2.4.2 Les effets du cafestol et du kahweol sur le métabolisme hépatique des xénobiotiques

Le métabolisme hépatique des xénobiotiques comporte deux phases.^{[195][196]} Lors de la première phase, on assiste à une oxydation, une réduction ou une hydrolyse du xénobiotique, cette étape pouvant engendrer des métabolites actifs ou inactifs à partir de produits actifs ou inactifs.

Lors de la seconde phase, on assiste à la conjugaison du métabolite, produit lors de la phase I, à un groupement ionisé (acide glucuronique, sulfate, méthyl, glutathion, acétyl). Cette étape vise à rendre le xénobiotique assez polaire pour qu'il puisse être éliminé par les urines ou par la bile.

Souvent le cancérigène arrive en tant que pro-cancérigène dans le corps et il nécessite une activation par la phase I. Il y a donc deux possibilités pour influencer le pouvoir cancérigène de ces produits, soit on diminue l'activité des enzymes intervenant dans la phase I, soit on stimule les enzymes de la phase II pour inactiver et éliminer le cancérigène.

Cavin et al.^[197] ont analysé les effets des deux diterpènes cafestol et kahweol du café et leur effet sur les deux phases du métabolisme hépatique des xénobiotiques.

Des rats qui ont reçu une alimentation enrichie en cafestol et kahweol pendant 28 jours ont une expression nettement diminuée du CYP 3A2 à partir de concentrations de plus de 2 300 ppm en diterpènes. La diminution de l'expression du CYP 3A2 était également corrélée à une diminution de l'activité de cette enzyme. On a également observé une diminution en CYP 2C11. Ces deux enzymes sont par exemple responsables de l'activation de l'aflatoxine AFB1 (mycotoxine produite par *Aspergillus flavus* et *parasiticus*) en la transformant en sa forme époxyde, génotoxique.

On assiste à une inhibition du CYP 1A1 et 2B6 par le cafestol et le kahweol. Le premier est responsable de l'activation du benzopyrène (puissant mutagène et cancérigène), le second active l'aflatoxine AFB1.

Concernant la phase II, Cavin et ses collaborateurs mentionnent également une induction de la glutathion-S-transférase (GST) qui assure la conjugaison entre le xénobiotique et le glutathion en vue de l'élimination du produit résultant.

Une classe de GST, la GST-Pi a été spectaculairement induite par le cafestol et le kahweol. Déjà après quelques jours elle est induite, mais cette induction ne se fait qu'en présence continue des diterpènes (concentration minimale de 460 ppm), l'activité de GST-Pi est deux à trois fois plus importante avec un traitement de 2 000 ppm, mais revient à la normale après arrêt. La GST-Pi intervient dans la conjugaison du benzopyrène ainsi que de l'AFB1 sous sa forme époxyde, entre autres.

Higgins et al.^[140] ont trouvé que les diterpènes du café stimulent la voie Nrf2-ARE pour ainsi induire la transcription de protéines antioxydantes qui interviennent également dans la phase II (page 72).

Les mécanismes supposés du café sur le foie sont donc de deux natures ; il y a l'effet antioxydant, exercé par bon nombre de composants du café comme la caféine, les mélanoïdines et les polyphénols et il y a l'effet protecteur face à des xénobiotiques potentiellement nocifs pour le foie et le reste du corps par leur pouvoir cancérigène et toxique. Ce dernier effet est exercé, semble-t-il, par le cafestol et le kahweol qui influencent la biotransformation hépatique, mais il ne faut pas oublier qu'ils sont également responsables d'une élévation des taux de cholestérol.

10.2.5 L'effet anti- et pro-inflammatoire de la caféine

Comme déjà mentionné (chapitre 5.1), la caféine est un inhibiteur de certaines phosphodiésterases et fait, par ce biais, augmenter l'AMPc intracellulaire^[198]. Or l'augmentation de l'AMPc fait diminuer la réponse inflammatoire en inhibant l'activation des lymphocytes T (LT) et des granulocytes. Dans le LT, l'AMPc fait décroître certaines fonctions vitales comme la prolifération, la production de cytokines et la dégranulation.

En ce qui concerne les récepteurs à l'adénosine modulés par la caféine, c'est surtout le A_{2A} qui joue un rôle prépondérant dans le foie.

L'activation du récepteur A_{2A} hépatique par l'adénosine augmente notamment la réparation ainsi que la guérison tissulaire et diminue l'inflammation, surtout en aigu^[199]. L'A_{2A} active l'adénylcyclase qui transforme de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) en AMPc ce qui résulte en une modulation de l'inflammation.

Ohta et Sitkovsky^[200] ont induit une hépatite aiguë sur des souris, les unes déficientes en A_{2A}, les autres non. La conclusion était que pour les souris sans récepteurs A_{2A}, les dégâts hépatiques étaient beaucoup plus importants que pour les souris sans mutation. En effet, en cas d'agression, l'adénosine active les récepteurs A_{2A} qui régulent, vers le bas, la réponse inflammatoire pour limiter les atteintes tissulaires.

La conclusion logique serait donc de dire que la caféine, en tant qu'antagoniste des récepteurs A_{2A}, est pro-inflammatoire vu que la réponse anti-inflammatoire et la protection tissulaire sont diminuées.

Ohta et al.^[201] ont donc fait des expériences plus poussées dans ce domaine sur des souris. Ils ont induit une hépatite et ont administré de la caféine à 10, 20 et 100 mg/kg de poids corporel. Avec les doses basses de 10 et 20 mg/kg, ils ont pu mesurer une augmentation du phénomène inflammatoire ainsi que des cytokines pro-inflammatoires. A 100 mg/kg de caféine, le phénomène inflammatoire est bloqué. A des basses doses, les chercheurs pensent que ce sont les récepteurs A_{2A} qui sont antagonisés, à haute dose, la caféine agit en bloquant la phosphodiésterase qui dégrade l'AMPc et devient anti-inflammatoire.

L'effet pour une consommation chronique de café à basses doses était semblable, mais un peu moins prononcé comparé avec des souris naïves.

La conclusion des chercheurs est donc que pour des doses basses, normalement consommées par l'homme, la caféine est pro-inflammatoire, mais ils nuancent leurs propos car ils n'ont testé que la caféine isolée et des études épidémiologiques ont montré un effet protecteur. Ils pensent donc que le café peut avoir différents effets en

fonction du stade inflammatoire dans lequel le malade se trouve. Leur recherche n'a analysé que l'effet sur l'hépatite aiguë et non pas chronique ce qui peut changer l'effet. Chan et al.^[202] insistent sur le rôle protecteur de la caféine et de l'antagonisation des récepteurs A_{2A} . En effet dans les cellules stellaires hépatiques^[203], l'AMPc stimule la production de collagène ce qui entraîne notamment la fibrose en cas de stimulation excessive. Ici les doses basses de caféine sont donc protectrices.

10.3 Conclusion

Toutes les études épidémiologiques aboutissent à la même conclusion sur l'effet protecteur du café pour le foie. Il existe une corrélation inverse entre le taux de transaminases et de GGT et la consommation de café.

En ce qui concerne la cirrhose hépatique, il existe également un effet protecteur et surtout pour celle d'origine alcoolique ; pour les autres cirrhoses, les différentes études ne sont pas concordantes.

Pour la fibrose, les études mettent également en évidence un effet bénéfique sur modèle animalier, avec une diminution des facteurs pro-inflammatoires et de la production de collagène. La caféine semble jouer un rôle central, mais également d'autres constituants entrent en jeu.

Pour ce qui est du mécanisme d'action, les chercheurs privilégient quelques pistes :

- L'effet antioxydant de certains composants comme les polyphénols, les mélanoïdines et la caféine. Le pouvoir antioxydant est le plus important pour le café-filtre et est fortement diminué par l'ajout de lait dans la boisson.
- L'action des diterpènes cafestol et kahweol qui influencent fortement le métabolisme hépatique de xénobiotiques, en diminuant l'activation de produits pro-cancérogènes en phase I et en augmentant l'élimination de xénobiotiques par potentialisation de la phase II.

La caféine à basse concentration semble promouvoir l'inflammation en tant qu'antagoniste des récepteurs A_{2A} et à haute concentration elle est anti-inflammatoire en inhibant certaines phosphodiésterases.

L'effet protecteur hépatique semble être prépondérant si on considère le café en tant que mélange avec tous ses constituants, même si la caféine seule peut avoir un effet plutôt négatif notamment sur l'inflammation.

11 Le cancer

11.1 Considérations générales^{[204][205][206]}

Le terme cancer englobe un certain nombre de maladies qui répondent à la définition suivante : maladie dans laquelle un type de cellules se divise de façon anarchique, en échappant à tous les mécanismes de contrôle et de régulation du corps. Ces cellules sont devenues immortelles, elles échappent donc à l'apoptose et peuvent envahir d'autres tissus, on parle alors de métastases.

Le terme cancer regroupe plus de 100 cancers différents qui varient par leur localisation et les cellules touchées.

En France, le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. Dans le monde les cancers sont la deuxième cause de mortalité après les maladies CV. En 2005 l'âge moyen au diagnostic était de 67 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme. Entre 2004 et 2008, l'âge médian au moment du décès était de 72 ans pour l'homme et de 76 ans pour la femme.

Tableau 8 : Les cancers les plus fréquents dans le monde (2008)^[206]

La population mondiale en 2008 était d'un peu plus de 6,7 milliards.^[207]

Cancer	Incidence	Mortalité
Poumon	1 608 055	1 376 579
Sein	1 384 155	458 503
Colorectal	1 235 108	609 051
Estomac	988 602	737 419
Prostate	899 102	258 133
Foie	749 744	695 726
Col de l'utérus	530 232	275 008
Œsophage	481 645	406 533
Vessie	382 660	150 282
Lymphome non-Hodgkinien	356 431	191 599
Leucémie	350 434	257 161
Endomètre	288 387	73 854
Pancréas	278 684	266 669
Reins	273 518	116 368
Lèvres et cavité buccale	263 020	127 654
Cerveau et système nerveux	237 913	174 880
Ovaire	224 747	140 163
Thyroïde	213 179	35 383
Mélanome	199 627	46 372
Larynx	150 677	81 892
Vésicule biliaire	145 203	109 587
Pharynx (non naso)	136 622	95 550
Myélome multiple	102 826	72 453
Nasopharynx	84 441	51 609
Lymphome hodgkinien	67 919	29 902
Testicules	52 322	9 874
Tous les cancers sans les cancers de la peau non-mélanome	12 662 554	7 564 802

Le cancer du poumon est le plus fréquent et le plus mortel.

Ensuite viennent en incidence le cancer du sein, le cancer colorectal, celui de l'estomac et de la prostate.

Pour la mortalité, la deuxième place revient au cancer de l'estomac, suivi du foie, du colorectal et du sein.

Pour le classement par sexe, on a le top cinq suivant :

- Pour les femmes par incidence décroissante
 - o Le cancer du sein
 - o Le cancer colorectal
 - o Le cancer du col de l'utérus
 - o Le cancer du poumon
 - o Le cancer de l'estomac
- Pour les hommes par incidence décroissante
 - o Le cancer du poumon
 - o Le cancer de la prostate
 - o Le cancer colorectal
 - o Le cancer de l'estomac
 - o Le cancer du foie

Il y a une tendance générale, mondiale sur les 30 dernières années qui est l'augmentation de l'incidence des différents cancers, mais une diminution de la mortalité, ce qui témoigne d'une progression dans le domaine de la prise en charge thérapeutique et probablement aussi d'un dépistage plus précoce et plus efficace.

11.2 Le cancer du sein

Le cancer du sein est donc le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde et le premier chez la femme.

Baker et al.^[208] ont mené une étude cas-témoins qui incluait 1 932 femmes avec un cancer du sein et 1 895 qui n'étaient pas atteintes. Les deux groupes ont rempli le même questionnaire sur leur mode de vie ainsi que sur leur consommation de café normal ou décaféiné et de thé noir.

Pour les femmes pré-ménopausées, il existait une relation inverse entre la consommation de café normal et le risque de cancer du sein et surtout pour une consommation de plus de quatre tasses de café par jour avec une diminution de 38% du risque (OR= 0,62). En revanche pour la consommation de café décaféiné et de thé noir aucune relation significative n'a pu être mise en évidence. Pour les femmes ménopausées les trois types de boissons ne montraient pas de lien significatif entre le cancer et leur consommation.

L'étude prospective de Vatten et al.^[209] a suivi 14 593 femmes norvégiennes pendant 12 ans. 152 cancers du sein se sont déclarés. Ils ont mis en évidence une relation entre le cancer et la consommation de café, mais qui varie en fonction de l'IMC. En effet, pour les femmes avec un IMC de moins de 24, cinq tasses et plus de café par jour diminuaient de 50% le risque de cancer du sein par rapport à moins de trois tasses par jour. En revanche, pour les femmes à IMC égal ou plus de 24, le risque de cancer du sein augmentait d'un facteur deux.

Nkondjock et al.^[210] ont évalué l'effet du café chez des femmes qui, de par leurs gènes, ont un risque élevé de développer un cancer du sein. Le risque génomique est la mutation du gène *Breast Cancer 1* (BRCA1) ou du BRCA2, l'incidence du cancer du sein est cinq fois plus importante avec la mutation.

La conclusion de l'étude est qu'une consommation importante de café diminue le risque de cancer du sein chez les femmes avec une mutation de BRCA1 et/ou BRCA2. L'effet est surtout significatif pour les femmes diagnostiquées avant 50 ans ; avec plus de six tasses de café par jour le risque chute de 70% et pour quatre à cinq tasses la diminution est d'environ 30%.

La diminution du risque n'a pu être mesurée que pour le café normal, contenant de la caféine.

Li et al.^[211] se sont intéressés au cancer du sein non hormono-dépendant, avec des participantes ménopausées. Ils ont trouvé que le café diminuait le risque du cancer du sein qu'il soit hormono-dépendant ou non. Toutefois la régression la plus sensible était pour les cancers négatifs pour les récepteurs à l'œstrogène (RE) avec une diminution de près de 60% du risque pour cinq tasses et plus de café consommées par jour. Tous types de cancer confondus, le risque diminuait de 20% pour cinq tasses et plus.

En 2009, Tang et al.^[212] ont procédé à une méta-analyse de 9 études de cohorte et de 9 études de cas-témoins. L'échantillon englobait 25 250 cas de cancer du sein et 375 169 contrôles. Ils n'ont pas réussi à dégager un résultat clair. En effet les RR des différentes études allaient de 0,70 à 1,70. Après avoir fait les ajustements nécessaires, la méta-analyse trouve un RR de 0,95.

Leur conclusion est donc qu'aucune tendance précise ne sort de leur méta-analyse et que le café n'influence pas le risque d'apparition du cancer du sein.

Il se peut que pour le cancer du sein en général, il n'y a pas de tendance claire, mais que pour certains sous-types, le café soit bénéfique.

Ceci semble être le cas pour les femmes pré-ménopausées ainsi que pour certains types de cancer comme ceux avec une mutation des gènes BRCA ainsi que pour ceux qui sont RE-négatifs.

11.3 Le cancer colorectal

Ce type de cancer vient en troisième place dans la fréquence sur l'échelle mondiale.

Tout comme dans le foie, le cafestol et le kahweol ont montré une activité anticancérogène.^[197] En effet avec une nourriture enrichie en ces deux diterpènes (250 ppm par jour) pendant 14 jours, les chercheurs ont pu montrer une augmentation d'un facteur 2,5 de l'activité de la GST. Ces deux composés sont pensés agir également par le biais de la voie Nrf2-ARE dans le colon ce qui confère une certaine protection antioxydante.

Un autre mécanisme protecteur proposé^[213] est que le café diminue l'excrétion d'acides biliaires qui, comme l'auteur l'affirme, sont de puissants promoteurs de substances cancérogènes du colon chez l'animal.

Merighi et al.^[214] ont analysé l'effet de la caféine sur des cellules cancéreuses du colon *in vitro*. En hypoxie, les cellules cancéreuses transcrivent le « hypoxia-inducible factor-1 » (HIF-1), ce facteur promeut l'angiogenèse *via* le VEGF et l'IL-8. L'effet de la caféine vient de l'antagonisation des récepteurs à l'adénosine qui sont responsables de la

transcription du HIF-1. De plus la caféine inhibe de façon significative la migration des cellules cancéreuses du colon. Ces résultats suggèrent donc que la caféine peut influencer fortement la croissance et la dissémination de cellules cancéreuses *in vitro*.

Néanmoins les études *in vivo* sont moins concluantes.

Giovannucci^[215] a fait une méta-analyse de toutes les études disponibles en 1998. Étaient incluses 12 études cas-témoins et 5 études de cohorte. Les études cas-témoins étaient très cohérentes entre elles, elles ont toutes trouvé une diminution du risque de cancer colorectal avec un RR moyen de 0,72 et avec un effet plus prononcé pour les grands consommateurs de café par rapport aux petits ou non-consommateurs de café. Les études de cohortes quant à elles ne trouvent qu'un RR moyen de 0,97 donc non significatif.

L'explication de l'auteur pour le risque diminué chez les consommateurs de café est que soit les individus à haut risque de cancer colorectal évitent la consommation de café (pour des raisons inconnues) soit qu'en effet le café protège par ses composants antimutagènes et par l'augmentation de la motilité du colon.

Une méta-analyse^[216] plus récente a réévalué 24 études cas-témoins réalisées entre 1998 à 2010. La conclusion était que le risque d'un cancer colorectal est diminué de 17% pour les consommateurs réguliers de café, avec pour les plus grands consommateurs une baisse de 30%. Chaque tasse de café supplémentaire consommée par jour diminue le risque de cancer colorectal de 6%. Pour le cancer du colon, la relation inverse est plus importante que pour le cancer rectal.

Même si un certain nombre d'études ne trouve pas d'effet bénéfique à la consommation de café quant au risque d'apparition d'un cancer colorectal, la plupart semble quand même dégager une légère relation inverse avec, comme mécanisme supposé, une protection face aux substances cancérigènes et un effet antioxydant, ainsi qu'un certain frein sur la progression et la multiplication des cellules cancéreuses colorectales.

11.4 Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cinquième cancer le plus fréquent et le deuxième chez l'homme à l'échelle mondiale.

Deux études, celle de Stocks^[217] en 1970 et celle de Ganmaa et al.^[218] en 2002 ont trouvé une association positive entre la consommation de café et l'apparition d'un cancer de la prostate. Ils ont considéré la consommation de café par pays et l'incidence du cancer de la prostate dans ces pays. Les pays avec la plus faible consommation de café avaient également le plus faible taux de cancers prostatiques.

Une méta-analyse de Yu et al.^[219] en 2011 a revu des études sur la consommation de café et les cancers en général dont 5 qui se sont intéressées au cancer prostatique. Les RR des différentes études varient entre 0,52 et 1,30. Mais la moyenne générale est de 0,79 dans la méta-analyse, donc une relation inverse entre cancer et café.

Sharpe et Siemiatycki^[220] quant à eux n'ont trouvé aucune corrélation entre le café et le cancer de la prostate.

Dans une étude de cohorte récente de 2012, Shafique et al.^[221] ont suivi 6 071 hommes de 1970 à 2007. L'étude consistait en un questionnaire sur le mode de vie des participants ainsi qu'en un examen médical.

Pour une à deux tasses de café par jour l'OR était de 0,95 et de 0,93 pour trois tasses ou plus. La corrélation inverse est donc très faible, quasi inexistante.

Ce résultat change si on classe les cancers en fonction de leur agressivité. Le cancer de la prostate peut être classé selon un score appelé score de Gleason^[222].

Sur la biopsie, on peut être en présence de différents stades cancérologiques. Pour trouver le score de Gleason, le médecin classe les deux stades les plus répandus et fait la somme de ces deux chiffres.

Entre 2 et 5 le cancer est peu agressif, entre 6 et 7 moyennement agressif et entre 8 et 10 très agressif.

Shafique et al. se sont aperçus que les hommes qui boivent plus de trois tasses de café par jour réduisent de 55% le risque d'avoir un cancer agressif (Gleason >7).

Le mécanisme proposé par les auteurs est l'effet antioxydant ainsi que anti-inflammatoire du café.

Pour le cancer de la prostate et la consommation de café, les résultats des études sont encore une fois mixtes. Une minime corrélation inverse peut exister, mais il semble que même si le café n'arrive pas à protéger du cancer de la prostate en général, il peut néanmoins prévenir les cancers les plus agressifs.

11.5 Le cancer de la vessie

Il s'agit du neuvième cancer le plus fréquent dans le monde.

Zeegers et al.^[223] se sont intéressés à la relation entre le café, le thé et la consommation totale de boissons et le cancer de la vessie dans une étude de cohorte néerlandaise.

L'incidence du cancer de la vessie a été enregistrée pendant 6,3 ans, entre 1986 et 1992 ainsi que les facteurs de risque à l'aide d'un questionnaire. Il y a eu 569 cas de cancer et 3 123 candidats non-atteints.

Dans leur analyse statistique, les RR ont été exprimés par rapport à la consommation moyenne qui était de quatre tasses de café par jour pour les hommes et de trois pour les femmes. Pour les hommes le RR augmente avec la consommation de café pour atteindre 1,25 pour plus de sept tasses par jour. Pour les femmes, on a assisté, par rapport à la référence, à une diminution de le RR à 0,37 avec une consommation de plus de 5 tasses par jour. Les auteurs ne livrent aucune explication pour la différence entre hommes et femmes.

Villanueva et al.^[224] diffèrent un peu dans leurs résultats. Pour les hommes ils trouvent un OR de 1,11 par litre de café consommé par jour, pour les femmes un OR de 0,93. Par rapport aux hommes qui consomment moins de six tasses de café par jour, l'OR monte à 1,26 pour six tasses et plus par jour. Pour les femmes, la valeur de l'OR monte à 1,31 par rapport à moins de six tasses. Leurs résultats constatent donc plutôt une relation positive entre le cancer de la vessie et la consommation de café et ceci pour les deux sexes.

Zhou et al.^[225] ont fait une méta-analyse de 23 études cas-témoins (7 690 cancers et 13 507 contrôles) et 5 études de cohorte (700 cancers pour 229 099 candidats).

Pour les études cas-témoins les RR varient entre 0,60 et 4,50 avec seulement deux études qui trouvent un OR inférieur à 1. Après ajustement, le RR donné par les auteurs est de 1,45.

La valeur de le RR pour une tasse par jour était de 1,07, de 1,15 pour deux, de 1,22 pour trois et de 1,29 pour quatre, une relation linéaire existe donc.

En ce qui est des deux sexes, la relation reste positive.

Pour les études de cohortes les résultats sont moins nets, en effet une tasse fait monter le RR à 1,09, à 1,13 pour deux, à 1,09 pour trois et à 1,01 pour quatre tasses. Ces études ne détectent donc pas de relation linéaire.

Les résultats des deux types d'études ne sont donc pas concordants sauf à ne pas trouver d'effet protecteur. Les auteurs pensent que les différents résultats peuvent être dus à un manque d'informations qui étaient par exemple le type de café (préparation et grains) ainsi que l'ajout de sucre ou de lait, lait qui fait considérablement baisser le pouvoir antioxydant du café (page 86).

Pour le cancer de la vessie et la consommation de café, en dépit de la non-concordance de certaines études, une tendance semble se dessiner qui est que le café favorise ce type de cancer, surtout à doses élevées (plus de cinq tasses par jour).

11.6 Le cancer de l'estomac

Le cancer gastrique est le quatrième cancer en terme d'incidence et le deuxième en terme de mortalité dans le monde.

Chow et al.^[226] ont analysé la relation entre le cancer gastrique en Pologne et certains facteurs dont le café.

Ils englobaient 464 cancers et 480 contrôles dans l'étude, menée entre mars 1994 et avril 1997.

Ils ont trouvé pour les deux sexes un OR de 1,1 quant à la consommation de café, ce qui n'est pas très significatif, mais tend plutôt vers un effet néfaste du café.

Larsson et al.^[227] se sont intéressés aux femmes suédoises qui ont une importante consommation de café à l'échelle mondiale. 61 433 femmes ont été suivies entre 1987 et 2005 avec 160 cas de cancers de l'estomac.

Les résultats ont été donnés par rapport à la consommation d'une tasse ou moins par jour. Pour deux à trois tasses, le RR est de 1,49 et de 1,89 pour quatre et plus. Les auteurs trouvent donc une relation positive entre le cancer gastrique et le café, mais ils relativisent néanmoins en affirmant qu'ils n'avaient pas de renseignements sur d'autres facteurs pouvant élever le risque de cancer de l'estomac comme *Helicobacter pylori*.

Gallus et al.^[228], avec un échantillon de 230 cancers et 547 contrôles, ont trouvé les résultats suivants : pour une tasse de café consommée par jour l'OR est de 0,94, de 1,03 pour deux, de 1,07 pour trois et de 1,24 pour plus de quatre tasses par jour. Pour le café décaféiné, les résultats sont semblables. Ils ne trouvent donc pas de relation significative et expliquent que pour les gens qui boivent beaucoup de café, il y a d'autres risques associés comme le fait de fumer. Ici également, comme dans l'étude suédoise, les auteurs n'ont pas eu d'informations quant à l'infection par *H. pylori*.

Botelho et al.^[229] ont revu 23 études dans leur méta-analyse. Les OR des différentes études vont de 0,61 à 2,2. L'OR moyen après ajustement est de 1,05. Il est intéressant de noter que les résultats d'OR moyen des différentes études varient en fonction des régions observées :

- Pour les Etats-Unis : 1,26
- Pour l'Europe : 0,98
- Pour le Japon : 0,97
- Pour l'Amérique du Sud : 0,64

Cette différence entre les régions pourrait être expliquée par les différents modes de préparation, les grains utilisés et le degré de torréfaction ainsi que l'hygiène de vie, comme la cigarette et la consommation de fruits et de légumes. Ces différences du mode de vie ne sont que très rarement renseignées dans les études, ce qui rend difficilement interprétable les variations selon la localisation géographique de l'étude.

Une étude très récente de septembre 2012^[230] ne trouve pas de forte relation entre le café et le cancer gastrique si ce n'est que le RR pour dix tasses de café et plus par jour est de 0,75.

Il est difficile de trouver une tendance claire pour le cancer gastrique, il semble y avoir une grande variabilité des résultats en fonction de l'origine de l'étude. Souvent on n'a pas considéré d'autres facteurs favorisant le cancer de l'estomac comme la cigarette et *H. pylori*. A priori, le café ne semble pas influencer le risque d'apparition du cancer gastrique.

11.7 Le cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est le septième en fréquence chez la femme dans le monde. Steevens et al.^[231] ont analysé dans une étude de cohorte la relation entre l'apparition du cancer de l'ovaire et la consommation de café. Dans l'échantillon de 2 589 femmes néerlandaises, 280 ont développé un cancer ovarien lors de la période de suivi. En plus de cette étude de cohorte, les auteurs ont présenté une méta-analyse de 16 études cas-témoins et 5 études de cohorte en plus de la leur.

Pour leur étude, ils ont pris comme référence la catégorie une à moins de trois tasses de café consommées par jour. Pour la catégorie de trois à moins de cinq tasses, le RR est de 1,00 et de 1,08 pour cinq tasses et plus. Dans la catégorie de moins d'une tasse, ils trouvent un RR de 0,73.

Avec la méta-analyse, les RR varient de 0,62 à 2,20 entre la plus haute et la plus faible consommation de café. Le RR moyen est de 1,18.

Il semble donc y avoir une relation positive entre le café et le cancer ovarien.

Twooroger et al.^[232] se sont basés sur la population suivie lors de la *Nurses' Health Study* entre 1976 et 2004. Dans l'échantillon de 80 253 femmes, 737 cas de cancer ovarien ont été découverts. Leur tasse de café standard contient 137 mg de caféine. Pour une tasse de café par jour le RR est de 1,01, de 0,87 pour deux et de 0,79 pour trois et plus. En ce qui est du café décaféiné les RR respectifs sont de 1,00, de 0,90 et de 0,86. Ils concluent donc sur un effet bénéfique du café légèrement plus prononcé pour le café contenant de la caféine.

Dans l'*Iowa Women's Health Study*^[233], entre 1986 et 2004, le RR pour moins d'une tasse de café par jour est de 1,06, de 1,05 pour une à deux tasses, de 0,96 pour trois à quatre tasses et de 1,28 pour cinq tasses et plus. Dans leurs analyses, la caféine est un facteur de risque avec tous les RR supérieurs à 1 et inférieurs à 1 pour le décaféiné.

Arab^[234] fait une analyse de tous les cancers et du café dans son travail *Epidemiologic Evidence on Coffee and Cancer*. Les articles qu'il a revus le laissent conclure qu'il n'y pas de relation entre le cancer de l'ovaire et le café.

Les études trouvent donc des résultats mixtes, aujourd'hui le consensus semble être de dire que pour le cancer ovarien et la consommation de café, il y a une corrélation nulle, en attendant une étude qui livre une explication quant à la divergence des différents articles.

11.8 Le cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est un des plus mortels, non pas en terme de morts par an mais en terme de survie avec un taux de survie de 20% à un an et de 4% à 5 ans. Ceci est dû au fait que la plupart des cancers pancréatiques sont déjà métastasés au moment du diagnostic et qu'une ablation chirurgicale est impossible. Cette ablation peut faire monter le taux de survie à 20% à 5 ans.^[235]

Une étude récente a fait des expériences sur des cellules cancéreuses pancréatiques^[236]. Les chercheurs ont inhibé la transcription du facteur Nrf2 grâce à la trigonelline contenue dans le café.

Le facteur Nrf2 protégeant les cellules cancéreuses de l'apoptose, son inhibition pourrait donc, selon les auteurs, diminuer la chimiorésistance.

Pourtant, même si les résultats *in vitro* ont montré cet effet, les études épidémiologiques sont loin de retrouver les mêmes résultats.

Genkinger et al.^[237] ont revu 14 études de cohorte avec 853 894 participants et 2 185 cancers pancréatiques. Les RR allaient de 0,81 à 1,48. Le RR moyen de leur analyse a été calculé à 1,10. Ils trouvent donc tout au plus une légère corrélation positive, mais concluent que l'association n'est pas significative et que la consommation de café n'influence pas l'apparition du cancer pancréatique.

Dans l'étude de Bidel et al.^[230], déjà citée dans le contexte du cancer gastrique (page 96), les auteurs ont également inclus le cancer pancréatique. Suivis pendant 18 ans, 235 participants sur 60 041 ont développé un cancer du pancréas.

Le RR trouvé pour une à deux tasses consommées par jour est de 0,86, de 0,86 pour trois à quatre, de 0,78 pour cinq à six, de 0,92 pour sept à neuf et de 0,82 pour dix tasses et plus.

Une légère relation inverse se dessine donc, mais les auteurs sont prudents et parlent plutôt d'une corrélation nulle.

Turati et al.^[238] ont analysé 37 études cas-témoins et 17 études de cohorte avec un total de 10 594 cas de cancer pancréatique. Les auteurs ont entre autres classé les études selon les dates de publication. Si on considère le RR « plus grands contre plus petits buveurs », on trouve pour 1981 un RR de 2,71, de 1,32 pour 1985, de 1,28 pour celles entre 1985 et 1990 et de 1-1,10 pour celles publiées après cette date.

Pour les études cas-témoins, les auteurs ont calculé un RR de 1,10 et pour les études de cohorte un RR de 1,04 ce qui fait pour toutes les études un RR de 1,08.

Les auteurs pensent que pour les études les plus anciennes, le RR élevé est dû à des faux positifs pour lesquels le facteur favorisant du cancer est le tabac ou l'alcool plutôt que le café.

La conclusion de cette méta-analyse est donc que le café n'est pas en relation avec l'apparition du cancer pancréatique.

Même si les résultats sont positifs *in vitro*, ils ne sont guère confirmés *in vivo*, avec des études qui ne trouvent qu'une relation neutre entre la consommation de café et ce cancer.

11.9 Le cancer du foie

Le cancer du foie est le sixième en terme de fréquence dans le monde.

Comme décrit dans le chapitre concernant le foie (chapitre 10), le café est protecteur par son action antioxydante, anti-inflammatoire et en promouvant l'élimination de produits cancérigènes. De plus il diminue l'incidence de la cirrhose, cirrhose qui est souvent le stade avant le carcinome hépatocellulaire (CHC).

Larsson et Wolk^[239] ont revu quatre études de cohorte et cinq études cas-témoins avec 2 260 cancers hépatiques et 239 146 contrôles.

Les RR des études allant de 0,29 à 0,74 pour une augmentation de la consommation de deux tasses par jour, le RR moyen est de 0,57 correspondant donc à une protection significative.

Quatre des études analysées ont comparé l'effet du café et le CHC chez les personnes avec et sans antécédent de maladie hépatique. Sans antécédent, deux tasses de plus par jour résultent en un RR de 0,69, contre 0,56 pour les personnes avec un historique de pathologie hépatique.

Donc deux tasses de café par jour diminuent le risque de CHC de 43% dans la population générale.

Bravi et al.^[240] se sont basés sur sensiblement les mêmes études que Larsson et Wolk ; logiquement ils trouvent des RR semblables. Pour les études de cohorte il est de 0,64, pour les études cas-témoins de 0,54 et de 0,59 en global.

Ils trouvent que par tasse consommée, le risque d'apparition de CHC baisse de 23% et que les grands consommateurs diminuent davantage leur risque que les petits et moyens consommateurs. Pour une consommation de trois tasses et plus le RR est de 0,42. On est donc en présence d'une relation inverse significative.

En 2009, Bravi et al.^[241] ont fait une mise à jour avec de nouvelles études. Ils ont pu rajouter quatre études de cohorte et une étude cas-témoins.

Le RR pour la consommation de café contre l'abstinence est de 0,57. Les résultats diffèrent donc à peine de ce que les auteurs ont calculé deux ans plus tôt.

Johnson et al.^[242] ont conduit une étude à Singapour où la population est selon les auteurs beaucoup plus à risque avec 21,2 CHC pour 100 000 soit cinq fois plus élevé qu'aux Etats-Unis. Ceci serait dû à une exposition importante à l'aflatoxine, mycotoxine qu'ils ingèrent avec de la nourriture qui commence à moisir, surtout des céréales mal stockées.

Ont été donc suivis 61 321 participants dont 362 qui ont développé un CHC.

Contre la catégorie de non-consommateurs, la catégorie avec moins d'une tasse de café par jour a un RR de 0,94, celle avec une à moins de deux un RR de 1,17, celle avec deux et moins de trois un RR de 0,78 et enfin celle avec trois tasses et plus un RR de 0,56.

Comme pour les autres maladies hépatiques, le café semble également protéger contre l'apparition du CHC et ceci de façon dose dépendante.

11.10 Les cancers de la tête et du cou

Les cancers de la tête et du cou englobent le cancer de la cavité buccale, du pharynx ainsi que du larynx. Dans certaines études, on englobe également le cancer de l'œsophage.

Tavani et al.^[243] ont conduit une étude cas-témoins dans des hôpitaux suisses et italiens. Pour le cancer buccal et pharyngé (CBP) ils avaient 749 cas et 1 772 contrôles, pour le cancer œsophagien 395 cas contre 1 066 contrôles. La collecte d'informations a eu lieu entre 1991 et 1997. Les OR ont été donnés contre la consommation d'une tasse de café ou moins par jour :

- Pour le CBP on trouve un OR de
 - o 0,9 pour plus d'une à deux tasses
 - o 0,9 pour plus de deux à trois tasses
 - o 0,6 pour plus de trois tasses par jour
 - o Une baisse de 10% par tasse consommée par jour
- Pour le cancer œsophagien
 - o 1,1 pour plus d'une à deux tasses
 - o 0,9 pour plus de deux à trois tasses
 - o 0,6 pour plus de trois tasses par jour
 - o Une baisse de 10% par tasse consommée par jour

Pour le café décaféiné avec une consommation de plus d'une tasse par jour l'OR pour le CBP est de 1,1 et pour l'œsophagien il est de 0,6.

Ils concluent donc que la consommation de café (caféiné) est protecteur surtout à des doses supérieures à trois tasses par jour. Pour le café décaféiné, ils préfèrent ne pas conclure, la consommation de ce type de café étant assez faible dans leur échantillon.

Naganuma et al.^[244] ont analysé les mêmes types de cancer dans la population japonaise avec une étude de cohorte. Ils ont suivi 38 679 candidats pendant 13,6 ans avec 157 cancers qui se sont déclarés.

Ils ont calculé l'OR pour tous les cancers combinés contre la non-consommation de café. Pour une ou plus de tasses de café par jour, l'OR est de 0,51, de 0,59 pour les hommes et de 0,17 pour les femmes.

Dans l'étude ARCAGE^[245], ont été analysés les cancers de la sphère aéro-digestive supérieure dans l'Union européenne. En tout 2 304 patients et 2 227 contrôles ont participé. L'OR est de 0,96 pour le troisième tercile contre le premier (donc grands consommateurs contre petits consommateurs).

Une étude brésilienne^[246] n'observe les effets protecteurs du café face à ces cancers qu'à partir d'une consommation cumulée de 9 litre-année (OR de 0,64 pour 9 à 18 litre-année et de 0,39 pour 18 et plus). Une consommation irrégulière ou peu importante ne serait donc pas protectrice.

Dans la méta-analyse de Turati et al.^[247] 17 études ont été revues. Pour les CBP les RR « grande consommation contre petite » varient entre 0,35 et 1,40, la moyenne étant de 0,64.

Pour les trois études sur le larynx, les RR varient entre 0,81 et 4,52 avec un RR moyen de 1,56.

La conclusion est donc qu'il existe une relation inverse palpable entre la consommation de café et les CBP, mais pas entre le cancer laryngé qui semble être favorisé.

Une autre méta-analyse^[248] reconfirme l'effet protecteur pour les CBP avec un OR de 0,96 par tasse consommée et de 0,61 pour plus de quatre tasses par jour.

Une étude norvégienne^[249] ne trouve pas les mêmes résultats ; le RR est de 1,01 par tasse de café pour les cancers buccaux et de 1,06 pour celui de l'œsophage. En ajustant avec la consommation d'alcool, les auteurs trouvent néanmoins un RR de 0,98 et ne peuvent pas formellement exclure une légère relation inverse.

Pour les cancers de la tête et du cou, les études suggèrent une relation inverse avec la consommation de café et surtout pour une consommation importante. Il semble que l'effet protecteur ne soit vraiment sensible que pour les CBP et le cancer de l'œsophage mais non pas pour celui du larynx.

11.11 Le cancer de l'endomètre

Le cancer endométrial est le sixième cancer en fréquence chez la femme.

Une étude japonaise^[250] a suivi entre 1990 et 2005 un peu moins de 54 000 femmes avec 117 cas de cancer.

Les RR ont été donnés par rapport à une consommation de deux tasses de café et moins par semaine. Une consommation de trois à quatre tasses par semaine donnait un RR de 0,97, une à deux tasses par jour un RR de 0,61 et pour trois tasses et plus par jour un RR de 0,38.

Les auteurs suggèrent deux mécanismes qui peuvent contribuer à cette relation inverse :

- Le café augmente la sensibilité à l'insuline et pare donc une hyperinsulinémie réactive. L'insuline est corrélée de façon positive à l'apparition du cancer endométrial.
- Une haute concentration en œstrogène libre, bioactif, est également corrélée positivement au cancer de l'endomètre. La caféine fait augmenter la « sex hormone binding globulin », globuline qui transporte et se lie aux hormones sexuelles dont l'œstrogène. Or cet œstrogène lié n'est pas bioactif, ainsi le risque de cancer endométrial est diminué. Les auteurs supposent que cet effet est plus visible chez la femme ménopausée, avec une concentration moins élevée en œstrogène.

McCann et al.^[251] ont conduit une étude cas-témoins entre 1982 et 1998 avec 541 cas et 541 témoins.

Les OR contre abstinence sont pour une demi-tasse par jour de 0,77, de 0,89 pour une à deux tasses et de 0,71 pour plus de deux tasses par jour.

Pour le café décaféiné, on a les OR respectifs de 0,94, de 0,83 et de 1,17.

Le café normal est donc en relation inverse avec l'apparition du cancer endométrial.

Friberg et al.^[252] se sont aperçus que l'effet protecteur du café est plus prononcé pour les femmes à IMC élevé. Contre la consommation d'une tasse de café et moins par jour les RR sont :

Tasses de café par jour	RR pour poids normal (IMC 20-25)	RR pour surcharge pondérale (IMC 26-30)	RR pour obésité (IMC >30)
≤1	1,00	1,00	1,00
2-3	1,21	0,65	0,50
≥4	1,13	0,72	0,54
Par tasse	1,00	0,88	0,80

Ici encore, c'est probablement la sensibilisation à l'insuline qui joue un rôle important, en effet l'hyperinsulinémie est souvent liée à l'obésité et au DT2.

Je et Giovannucci^[253] ont publié une méta-analyse de 16 études jusqu'en octobre 2011 : 10 études de cohorte et 6 études de cas-témoins.

Ils trouvent un RR de 0,71 en comparant les grandes et les petites buveuses de café et un RR de 0,92 par tasse consommée.

Pour les études menées en Europe le RR moyen est de 0,79, de 0,69 pour les Etats-Unis et le Canada et de 0,40 pour les études japonaises.

Les auteurs tentent d'expliquer cette différence flagrante entre le Japon et les autres régions par le fait que les femmes japonaises ont beaucoup moins recours au traitement hormonal substitutif par de l'œstrogène à la ménopause. De par ce fait, l'action de la caféine est beaucoup plus sensible.

Toutes les études sont donc d'accord que le café caféiné semble diminuer le risque d'un cancer endométrial, en influençant deux hormones, à savoir l'insuline et l'œstrogène.

Les femmes en surcharge pondérale et obèses, ainsi que celles avec un taux d'œstrogène bioactif libre bas, bénéficient le plus de cet effet protecteur.

11.12 Le cancer du rein

Choi et al.^[254] ont fait des expériences sur des cellules de la lignée Caki. Il s'agit ici de cellules cancéreuses rénales d'un homme de 49 ans type caucasien.

On a pu induire l'apoptose dans cette lignée cellulaire, immortelle, grâce à un traitement par du cafestol. Ce diterpène diminue l'activité de protéines anti-apoptotiques et la phosphorylation de la protéine kinase B qui inhibe également l'apoptose et peut induire la synthèse de protéine contribuant à la prolifération cancéreuse.

Par ce mécanisme le café pourrait donc augmenter l'efficacité d'une chimiothérapie.

Lee et al.^[255] ont revu 13 études prospectives sur tout type de boissons pour voir l'impact sur le cancer rénal, ceci entre 1980 et 2004.

Leur mesure d'une tasse est de 8 oz ou 237 mL. Les RR trouvés par rapport à la consommation de moins d'une tasse par jour sont de 0,86 pour une à moins de deux tasses, de 1,05 pour deux à moins de trois tasses et de 0,84 pour trois tasses et plus, avec un RR moyen de 0,97.

Les auteurs précisent également que la consommation de café est corrélée de façon positive avec le fait de fumer et que l'effet protecteur du café était dans l'étude plus prononcé pour les personnes qui n'ont jamais fumé.

Ils donnent des explications possibles quant à l'effet protecteur du café.

- Le café dilue la concentration d'un éventuel cancérigène, en plus il a un effet diurétique ce qui fait que le toxique est moins longtemps en contact avec les cellules rénales.
- L'effet antioxydant est également mis en avant.
- En plus, le café augmente la sensibilité à l'insuline ce qui diminue l'incidence d'un diabète, corrélé positivement au cancer rénal.

Montella et al.^[256] ont analysé les données recueillies entre 1992 et 2004 en Italie dans le cadre d'une étude cas-témoins. Comme les données viennent d'Italie, la consommation d'espresso et de cappuccino est plus élevée que dans d'autres pays. Ces deux types de café viennent de méthode de préparation sans filtre.

Pour les hommes, on trouve des OR de 1,19, de 1,58, de 1,54 et de 1,34 respectivement pour une à moins de deux tasses, deux à moins de trois tasses, trois à moins de quatre tasses et plus de quatre tasses de café par jour.

Pour les femmes les OR pour les mêmes catégories sont de 0,82, de 0,83, de 0,55 et de 0,67.

Les auteurs négligent cette énorme différence entre les sexes et disent que le café n'est pas associé à une augmentation du risque de cancer rénal avec un OR moyen de 1,02 pour plus de quatre tasses consommées par jour.

Une explication pourrait être, comme déjà mentionné précédemment (page 56), le tabac qui est plus fortement corrélé au sexe masculin.

Le café et plus précisément le cafestol a fait ses preuves *in vitro* en tant qu'inducteur d'apoptose des cellules cancéreuses rénales. Sur un plan épidémiologique cet effet protecteur est beaucoup moins net, il semble y avoir une très légère relation inverse entre café et cancer rénal. L'effet est plus prononcé pour les non-fumeurs.

11.13 Les cancers du cerveau

Deux types de cancers du cerveau ont été analysés dans les études, le gliome (cancer des cellules de soutien du cerveau, la glie) et le méningiome (le cancer des méninges autour de l'encéphale et de la moelle épinière).

Michaud et al.^[257] dans l'« EPIC », l'« European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition », recensent 343 gliomes et 245 cas de méningiomes sur une période de 8,5 ans.

Ils n'ont pas trouvé de relation significative en comparant les quatre derniers quintiles contre le premier. Pourtant pour le gliome, ils observent une relation inverse en comparant la consommation de moins de 100 mL de café par jour à la consommation de 100 mL et plus. Le RR est de 0,66 dans la population générale, avec un RR de 0,59 pour les hommes et de 0,74 pour les femmes. Pour le méningiome aucune relation n'a été trouvée.

Donc déjà une petite consommation de café peut protéger de façon significative contre le gliome.

Holick et al.^[258] ont analysé trois études prospectives sur le gliome et le café. Le nombre de gliomes était de 335.

La référence étant l'abstinence, les RR sont de 0,79 pour une tasse par jour, de 0,71 pour deux et de 0,80 pour trois et plus.

Pour le café décaféiné, on trouve respectivement les RR de 1,06, de 1,05 et de 1,06 pour les mêmes catégories.

Chez les hommes, en comparant le quintile le plus consommant à celui qui consomme le moins de café, le RR est de 0,46 alors qu'il n'est que de 0,91 pour la femme (Pour le quatrième quintile le RR est de 0,67 contre 0,75).

Il semble donc que c'est la caféine qui joue un rôle essentiel dans la protection et que l'effet est plus prononcé chez l'homme que chez la femme. Une explication est le traitement hormonal substitutif; pour une raison inconnue, le RR pour les femmes ménopausées n'ayant jamais pris de traitement est de 0,62 contre 0,83 pour les autres (5^e contre 1^{er} quintile).

Dubrow et al.^[259] ont suivi 545 771 participants de 1995 à 2006 avec 904 cas de gliome. Les résultats sont peu concluants. Contre abstinence, le RR pour moins d'une tasse de café est de 0,83, de 0,96 pour une, de 1,04 pour deux à trois, de 0,77 pour quatre à cinq et de 1,04 pour six et plus. Ils ne trouvent donc aucune relation nette entre la consommation de café et le gliome.

Il est difficile de tirer une conclusion de ces études. Pourtant il est assez peu probable que le café soit nocif dans le contexte du risque de gliome. Une petite dose de plus de 100 mL de café peut même s'avérer bénéfique. Il semble en plus que l'apport d'œstrogène exogène atténue l'effet du café.

11.14 Conclusion

Parfois il est difficile de tirer une conclusion claire et précise des différentes études avec des résultats pas toujours concordants. Ceci vient du fait que selon les pays, on utilise préférentiellement un type de préparation de café ainsi qu'un ou plusieurs types de grains avec des degrés de torréfaction différents.

Pourtant pour certains cancers, des tendances plus ou moins prononcées se dessinent.

Il y a les cancers pour lesquels il existe une relation inverse claire avec la consommation de café :

- Le carcinome hépato-cellulaire
- Le cancer endométrial
- Les cancers de la tête et du cou : cancers buccopharyngé et œsophagien

Pour d'autres cancers la relation inverse est plus légère

- Le cancer du sein, pour certains sous-types
- Le cancer colorectal
- Le cancer de la prostate agressif
- Le cancer rénal, surtout pour les non-fumeurs
- Le gliome

Il y a les cancers pour lesquels le café n'influence pas du tout l'apparition

- Le cancer gastrique
- Le cancer ovarien
- Le cancer pancréatique

Pour une consommation importante, le café favorise le cancer de la vessie.

En ce qui est du café décaféiné trop peu d'études, avec pour la plupart des échantillons trop faibles, ont été faites pour tirer une conclusion.

En tout, on est donc loin de la tendance d'il y a une trentaine d'années qui consistait à diaboliser le café. On voit que même dans les cas où le café n'est pas bénéfique, il est loin de favoriser un cancer, à part pour le cancer de la vessie.

12 D'autres effets positifs

12.1 La goutte

La goutte est une maladie engendrée par l'hyperuricémie, c'est-à-dire un excès d'acide urique. L'acide urique est un métabolite de la dégradation des bases puriques et est éliminé par les urines. En cas d'excès d'acide urique, ce dernier se dépose sous forme de cristaux d'urate de sodium par exemple dans le gros orteil, cette accumulation pouvant entraîner un accès de goutte aigu caractérisé par une inflammation douloureuse de l'articulation.

Non traitée, la goutte peut progresser et il y a un développement de cristaux d'urate dans le rein qui peut résulter en lithiase rénale.^[260]

Choi et al.^[261] ont étudié l'incidence de la goutte en relation avec la consommation de café. En tout 45 869 hommes étaient suivis pendant 12 ans, 757 ont développé une goutte.

Les RR pour développer la goutte ont été exprimés par rapport à la non-consommation de café. Pour moins d'une tasse par jour le RR est de 0,97, pour une à trois tasses il est de 0,92, de 0,60 pour quatre à cinq tasses et de 0,41 pour six tasses et plus. Pour le café décaféiné, la relation n'est pas linéaire, mais néanmoins inverse, le RR est de 0,83 pour moins d'une tasse, de 0,67 pour une à trois tasses et de 0,73 pour quatre tasses et plus. Le thé n'est pas associé à une diminution du risque.

Il semble donc qu'à côté de la caféine, d'autres composants du café contribuent aussi à l'effet protecteur compte tenu du fait que le café décaféiné est également protecteur.

Deux hypothèses sont émises par les auteurs.

- Il faut savoir que des taux élevés d'insuline sont fortement corrélés à des taux sériques élevés d'acide urique. Les ACGs, puissants antioxydants, sont protecteurs contre le DT2 ce qui a donc une répercussion positive sur la goutte.
- La caféine, une méthylxanthine, inhibe la xanthine oxydase, enzyme qui transforme l'hypoxanthine, en provenance des bases puriques, en xanthine et finalement en acide urique. Cette inhibition enzymatique est également utilisée dans le traitement médicamenteux de la goutte par l'allopurinol.

Choi et Curhan^[262] ont également analysé l'incidence pour les femmes, avec l'échantillon de la *Nurses' Health Study*.

Les résultats du risque de goutte sont semblables à ceux de l'échantillon exclusivement masculin. Par rapport à la non-consommation de café, le RR pour moins d'une tasse par jour est de 0,98, pour une à trois tasses de 0,78 et pour quatre tasses et plus de 0,43. Pour le café décaféiné, les auteurs ont trouvé un RR de 1,02 pour une tasse et moins et de 0,77 pour plus d'une tasse par jour. Avec le thé aucun effet protecteur n'apparaît. Leur conclusion reste la même que pour l'étude ^[261].

Pham et al.^[263] ont étudié la corrélation entre le taux d'acide urique et la consommation de café dans la population japonaise, âgée de 49 à 76 ans.

Par une analyse sanguine, la concentration en acide urique a été mesurée chez 11 662 participants. Pour les femmes les valeurs normales sont 25,0 à 60,0 mg/L et pour les hommes 30,0 à 70,0 mg/L.

Chez les hommes il y a une claire relation inverse. On trouve une concentration de 59,6 mg/L pour la non-consommation de café, de 58,7 pour moins d'une tasse par jour, de 58,3 pour une à trois, de 57,9 pour quatre à six et de 56,9 pour sept tasses et plus.

Pour les femmes, la tendance est moins nette. Pour la non-consommation, elles sont à 45,8 mg/L, pour moins d'une tasse par jour à 46,1, pour une à trois à 45,7, pour quatre à six à 44,8 et finalement à 45,4 pour sept tasses et plus.

En plus, les chercheurs constatent une diminution de l'incidence de l'hyperuricémie, mais uniquement chez les hommes.

Les auteurs ont noté que les concentrations sériques d'acide urique ne sont pas corrélées à la quantité de caféine consommée. Ils pensent également que les ACGs sont responsables de l'effet protecteur via la diminution d'incidence du DT2. Ils supposent qu'à part la caféine, le café contient une autre molécule inhibitrice de la xanthine oxydase.

Dans cette étude, la diminution d'acide urique est plus fortement corrélée au sexe masculin qu'au sexe féminin.

Mascitelli et Goldstein^[264] proposent un autre mécanisme d'action du café. En effet, ils pensent que les polyphénols comme les ACGs par leur inhibition de l'absorption du fer exercent un effet protecteur.

Ils écrivent que dans certaines études il est suggéré que la goutte est une conséquence d'une surcharge en fer. A noter que l'acide urique est un chélateur du fer et le taux de cet acide augmente avec le taux ferrique. La membrane synoviale étant riche en fer, il a été montré également que l'inflammation goutteuse pourrait résulter d'une complexation insuffisante du fer par l'acide urique. Le surplus en fer générerait des ERO qui contribuent à l'inflammation.

Certaines études ont montré qu'une déplétion en fer prévient la réapparition d'une crise goutteuse chez 58% des patients et diminue la fréquence et l'intensité chez 42% des patients restants.

Curieusement, le thé, puissant chélateur ferrique, n'a pas d'incidence sur l'apparition de la goutte (dans certaines études il peut même augmenter l'incidence). Il est possible que le thé contienne des composants qui favorisent la goutte et suppriment l'effet positif de la chélation du fer par les polyphénols.

Le café semble donc exercer un effet protecteur contre la goutte. Même si les taux sériques en acide urique ne sont que modérément diminués chez les femmes, davantage chez l'homme, l'incidence d'une crise de goutte est nettement diminuée chez les deux sexes, surtout pour les grands consommateurs de café. La protection est plus importante avec du café caféiné.

Les hypothèses quant au mode d'action sont

- la diminution de l'incidence du DT2, corrélé à la goutte, par les polyphénols du café,
- l'inhibition de la xanthine oxydase par la caféine et/ou un autre composé du café et
- la chélation du fer, qui pourrait contribuer à la crise de goutte, par les polyphénols.

12.2 Le suicide

Selon le site *infosuicide.org*^[265], en 2009, sur environ 160 000 tentatives de suicide, 10 499 ont résulté dans le décès de la personne. Ceci fait que le suicide compte pour environ 2% dans les causes de mortalité.

Les hommes réussissent mieux leur suicide avec 75% contre 25% pour les femmes. Cette différence vient sûrement aussi du mode préférentiel de suicide choisi qui est pour les hommes la pendaison et pour les femmes la prise de médicaments (ici une hospitalisation précoce peut encore sauver la personne).

Sur l'ensemble des pays de l'Union Européenne, le taux de suicides réussis est de 10,2 pour 100 000 habitants. La France vient en huitième position avec un taux de 14,9, loin derrière la Lituanie avec 30,7 suicides pour 100 000 habitants.

La cause la plus fréquente du suicide est le stress, omniprésent dans notre société à rythme de vie accéléré où chaque seconde compte.

En cas de stress, notre organisme réagit en augmentant la production de cortisol et de β -endorphines^[266]. L'activité des neurones sérotoninergiques augmente ayant comme conséquence une augmentation de production de sérotonine (5-HT). En cas de stress chronique, le pool de tryptophane, précurseur de la 5-HT, se vide peu à peu et le taux de 5-HT diminue. La conséquence d'une telle carence est la dépression et la mauvaise humeur. Ces deux facteurs peuvent engendrer des idées suicidaires pouvant conduire à l'acte.

Klatsky et al.^[267] ont suivi 128 934 personnes pendant huit ans, avec 4 501 décès. Ils trouvent une forte corrélation inverse entre le suicide et le café, avec un OR de 0,87 par tasse de café consommée par jour.

Une autre étude conduite entre 1980 et 1990 aux Etats-Unis avec 86 626 femmes trouve un RR de 0,34 pour 2 à 3 tasses consommées et de 0,42 pour 4 tasses et plus. Il faut noter que toute consommation de caféine, en provenance du café ou non, montre cet effet positif. Déjà dans cette étude, il se dégage une tendance qui peut laisser penser qu'une consommation excessive de café est moins protectrice qu'une consommation moyenne.

Ce soupçon est confirmé par Tanskanen et al.^[268] qui trouvent une relation en « J » entre le café et le risque suicidaire. En effet, exprimé par rapport à 0 à 1 tasse de café, 2 à 3 tasses ont un RR de 0,67 ; 4 à 5 et 6 à 7 un RR de 0,82 ; 8 à 9 un RR de 1,32 et plus de 10 tasses par jour résultent en un RR de 1,69 donc un risque très fort de suicide. Ils pensent que la caféine, en tant que substance psychoactive, est responsable de cette hausse du risque suicidaire avec une augmentation de la nervosité, de l'insomnie ce qui peut résulter en une anxiété et des attaques de panique.

Dans son livre sur le café, le thé et le chocolat et leurs effets sur le cerveau^[269], Nehlig tente d'expliquer les effets protecteurs du café et de la caféine face au risque suicidaire.

- La caféine est un psychostimulant, en tant qu'antagoniste des récepteurs à l'adénosine A₁, elle augmente les concentrations en catécholamines et en sérotonine, comme le font les médicaments antidépresseurs.
- En inhibant la phosphodiesterase, la caféine fait monter la concentration en AMPc, comme dans le traitement chronique par des antidépresseurs.

Dans son livre sur le café, Chu^[41] cite deux autres mécanismes :

- Le café, en tant que protecteur contre certaines maladies chroniques comme la MA et le DT2, prévient le stress que peut exercer une maladie chronique sur le malade.
- Le fait de faire une pause café favorise les interactions sociales et a un effet relaxant et peut par ce biais prévenir des pensées suicidaires.

12.3 Les performances cognitives

Comme déjà mentionné dans le chapitre sur la MA, maladie neurodégénérative (chapitre 6), le café a des effets protecteurs. Mais non seulement les personnes atteintes de cette pathologie peuvent bénéficier de ces propriétés de stimulant cognitif.

Bättig et al.^[270] ont testé les performances cognitives de 48 participants avec un labyrinthe mental. Les participants étaient dans une chambre insonorisée, devant un écran avec un panneau de commande, une plaque avec 7x7 boutons. Ils devaient trouver la solution par essais-erreurs, chaque réponse juste faisait apparaître une image d'un paysage sur l'écran devant eux, en revanche une réponse fausse laissait l'écran noir. L'épreuve consistait donc à trouver l'arrangement des touches, plus ou moins complexe mais toujours logique c'est-à-dire symétrique. L'épreuve se terminait après cinq minutes ou si le participant trouvait la solution avant ce temps. Entre les épreuves, une pause de trois minutes était accordée.

La deuxième épreuve était un « test d2 ». La feuille de test était constituée de 14 lignes avec 47 *d*. Les *d* avaient en haut ou en bas des apostrophes, jusqu'à quatre en tout. Le candidat devait barrer les *d* avec deux apostrophes. Une nouvelle lignée était commencée toutes les 20 secondes.

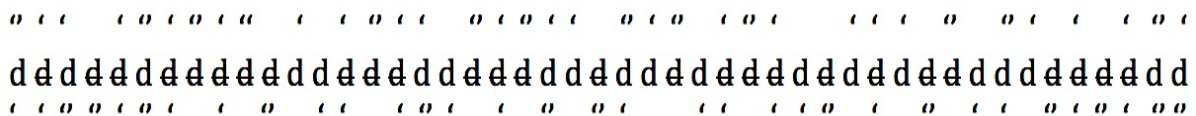


Figure 28 : Test d2 (une ligne résolue)

Tous les participants n'avaient pas bu de café depuis 17,5 heures. Un premier groupe recevait un café avec 300 mg de caféine, un second du café décaféiné, un troisième de l'eau chaude et le quatrième rien.

Les conclusions de cette expérience étaient que pour le labyrinthe mental, mises à part certaines performances individuelles, il n'y avait pas de différence entre les différents groupes. Quant au « test d2 », le groupe café caféiné était plus performant que les autres groupes. Tous les groupes avaient amélioré leur performance au fur et à mesure que le test progressait.

Ceci suggère que la caféine n'influence pas les tâches qui requièrent une certaine capacité de penser, mais les tâches qui nécessitent une certaine vitesse intellectuelle avec un apprentissage et l'installation d'une routine.

L'anglais Jarvis^[271] a analysé, grâce à quatre tests, les performances de 7 200 participants et l'effet qu'a la consommation de café et de thé.

Les quatre tests étaient les suivants :

- Un test de temps de réaction simple lors duquel le participant devait appuyer sur un bouton dès qu'un 0 apparaissait sur un écran.

- Un test de temps de réaction à choix multiples avec des boutons numérotés de 1 à 4.
- Un test de la mémoire incidentielle verbale. Une liste avec des aliments était lue aux participants en leur demandant de dire si ces aliments contenaient des fibres. Après quelques minutes de distraction, l'examineur demandait aux personnes de se souvenir d'autant d'aliments que possible.
- Un test de raisonnement visuo-spatial. Les participants devaient donner, à partir d'un dessin, le nombre de cubes constituant une pyramide tridimensionnelle.

En comparant les buveurs de plus de six tasses de café par jour aux non-consommateurs, le temps de réaction simple était réduit de 6%, celui pour le test de réaction à choix multiple de 4% et les scores dans les deux autres tests étaient supérieurs de 4 à 5%.

La consommation de thé n'avait aucun effet sur les performances.

L'effet positif dans les tests était plus sensible pour les personnes âgées que pour les jeunes.

Brice et Smith^[272] ont développé un modèle plus réaliste pour tester les effets du café. En effet, au lieu d'administrer une large dose de caféine (200 mg) en une seule fois, ils ont administré des doses de 65 mg en quatre temps, sur cinq heures, de façon à avoir une concentration équivalente dans le corps.

Comme contrôle, ils avaient un groupe qui recevait la dose de caféine en une fois. Deux autres groupes ne consommaient que du café décaféiné selon le même schéma.

Les résultats étaient très proches pour les deux méthodes de test avec, dans les domaines testés, de meilleures performances pour les consommateurs de café caféiné. Les auteurs ont donc montré que les résultats obtenus grâce à l'administration d'une dose unique sont valables également pour une consommation de café normale quotidienne, avec un café moins concentré en caféine.

Duinen et al.^[273] ont analysé l'effet du café sur la performance cognitive tout en subissant une fatigue physique. Les candidats devaient faire des abductions avec l'index de la main droite (l'écartier).

L'épreuve cognitive consistait à discerner deux fréquences une à 500 et l'autre à 900 Hz et d'appuyer pour l'une sur un bouton avec l'index de la main gauche et pour l'autre avec le majeur de la même main.

L'épreuve combinée consistait à faire et l'épreuve d'effort et l'épreuve cognitive.

Les épreuves ont été conduites avant et après l'administration d'une dose de 3 mg/kg de caféine. L'épreuve d'effort reste inchangée par la caféine. Après l'ingestion de la caféine, le temps de réaction pour l'épreuve cognitive et l'épreuve combinée était plus court. Comparé à l'épreuve cognitive seule, le temps de réaction était plus long pour l'épreuve combinée. Le temps de réaction était diminué de 7,5% par la caféine dans l'épreuve combinée ce qui montre que la caféine exerce son effet de stimulant cognitif même en cas de fatigue physique.

Franks et al.^[274] ont étudié l'influence du café sur l'ébriété. Les candidats recevaient une dose de 0,75 mg/kg d'éthanol, la dose de caféine était de 300 mg pour 70 kg.

Les quatre groupes étaient

- Ethanol + caféine,
- Ethanol + placebo,
- Placebo + caféine
- Placebo + placebo.

La caféine n'antagonise pas les effets de l'éthanol et ne diminue pas la concentration sanguine en éthanol. En effet le temps de réaction était diminué grâce à la caféine, mais d'autres paramètres comme la fluidité verbale, le raisonnement numérique et la coordination motrice restaient inchangés.

Mattila et Nuotto^[275] ont montré que la caféine, tout comme la théophylline, restaure les facultés cognitives ainsi que la vigilance après administration d'une dose de diazépam. La dose de caféine est de 250 mg pour contrer les effets de 10 mg de diazépam et de 500 mg pour 20 mg. Ceci est intéressant sur deux plans. Premièrement la caféine pourrait être utilisée pour compenser certains effets secondaires des benzodiazépines et deuxièmement ceci montre qu'il faut augmenter la dose pour avoir le même effet sédatif chez les patients qui consomment beaucoup de café.

Cette expérience montre également que la caféine antagonise donc les récepteurs aux GABA, site de fixation des benzodiazépines.

Reidel et al.^[276] ont injecté de la scopolamine à une concentration de 0,5 mg pour un poids de 75 kg. Cet alcaloïde est un anticholinergique, sédatif et provoquant une certaine amnésie antérograde c'est-à-dire bloquant l'apprentissage et le stockage de nouvelles informations dans le cerveau. Trente minutes après l'injection, les candidats recevaient du café normal avec 250 mg de caféine ou du café décaféiné.

Les tests de mémorisation

- Le candidat devait retenir une liste de 15 mots qui lui était présentée pendant deux secondes, à cinq reprises. Ensuite le candidat devait faire les autres tests et après 20 minutes l'examineur lui demandait de relater les mots qu'il avait vus. Puis dans une deuxième liste de 30 mots, contenant les 15 mots initiaux, le participant devait dire si oui ou non le mot lui a été présenté dans la première liste.
- Un autre test consistait à montrer un certain nombre de lettres au candidat qu'il devait mémoriser. Dans une grille de 144 lettres il ne devait marquer que celles qu'on lui avait présentées ; ce test a été chronométré.

Les tests de perception, psychomoteurs et exécutifs

- Sur un écran, des points apparaissaient et toutes les secondes deux points changeaient de position, dès que quatre points formaient un carré le candidat devait actionner un bouton.
- Un test de réaction simple comme décrit à la page 108 et un test de réaction à choix multiple étaient également effectués.
- Le candidat devait lire une suite de noms de couleurs, imprimés en noir et blanc ; le temps était chronométré.
Un deuxième jeu représentait les noms de couleurs, imprimés dans la couleur correspondante. Le candidat devait donner le nom de la couleur.
Un troisième jeu représentait des noms de couleurs, imprimés dans une autre couleur. Le candidat devait donner le nom de la couleur de l'encre.
- Le candidat devait pousser un bouton aussi rapidement que possible pendant 30 secondes, le nombre d'impulsions par seconde était calculé.

La caféine augmentait nettement le résultat dans les tests de mémorisation, pour la mémoire à court et à long terme ainsi que la vitesse du temps d'accès à ce qui a été appris. Les autres tests étaient également nettement améliorés par la caféine.

Les auteurs concluent donc que le café augmente les capacités cognitives et intellectuelles et ceci par des mécanismes cholinergiques.

Les effets de la caféine sur la vigilance et la mémorisation sont dus à l'antagonisation des récepteurs A₁ dans le cerveau.

L'activation de ces récepteurs a deux effets majeurs.^[269]

- L'ouverture des canaux potassiques est favorisée, entraînant une hyperpolarisation et ainsi une diminution de l'activité neuronale par un moindre relargage de neurotransmetteurs du neurone présynaptique.
- En même temps, la pénétration du calcium par les canaux calciques est inhibée, provoquant également une diminution du relargage de neurotransmetteurs

La conséquence sur le cerveau de ces deux phénomènes est donc une inhibition de la neurotransmission excitatrice.

La caféine va donc à l'encontre de ce phénomène en bloquant les récepteurs A₁.

12.4 Les performances physiques

Wiles et al.^[277] ont testé les effets du café sur les performances dans le sport. A l'époque de la rédaction de l'article à savoir en 1992, le taux maximal de caféine autorisé retrouvé dans les urines des athlètes était de 15 µg/mL. Cette concentration est atteinte avec une consommation de 500-600 mg de caféine dans les une à deux heures avant les analyses urinaires, nécessitant la consommation de 5 à 6 tasses de café filtre moyennement fort. Voilà pourquoi en pratique de telles concentrations ne seront atteintes que par l'ingestion de comprimés caféinés, par des injections ou par des suppositoires.

Mais, suivant les auteurs, la consommation d'un café assez fort, qui ne ferait pas dépasser les limites imposées par le Comité international olympique, est pensée apporter un bénéfice à l'athlète.

L'expérience était donc conduite avec une dose de 150 à 200 mg de caféine, administrée à 18 athlètes masculins qui devaient effectuer une course de 1 500 mètres sur tapis roulant.

Le temps moyen passait de 290,2 secondes avec du café décaféiné à 286,0 secondes avec du café caféiné soit une diminution de 1,5%. Quatorze des dix-huit participants avaient amélioré leur temps de course. La valeur de la consommation d'oxygène (VO₂) était plus importante de 1,8% pour 80% des participants. Cette augmentation est synonyme de meilleures performances. Pourtant les taux de lactate dans le sang ne changeaient pas ; le lactate est un déchet produit lors de l'effort musculaire dont peuvent résulter des crampes s'il s'accumule trop.

Pourtant les auteurs restent prudents, disant que les conditions dans un laboratoire diffèrent des conditions de la vraie vie ; même si la dose de caféine était réaliste, les participants étaient à jeun toute la nuit avant l'épreuve ce qui n'est pas le cas dans les compétitions, de même la course sur le tapis roulant n'est pas la même que la course sur piste.

Burke^[278] a revu un certain nombre d'études dans différents domaines du sport tels le cyclisme, le ski, la course à pied, la natation, l'aviron, des sports d'équipe, des sports à raquette et des sports de force.

La plupart des études sur le cyclisme montrent une amélioration de la performance de l'ordre de 3% pour des doses allant de 2 à 6 mg de caféine par kg de poids corporel.

Les études notent un effet pour la course à pied avec une distance inférieure à 8 km, mais pas pour celle avec une distance supérieure de 18 km.

Dans l'aviron, avec une distance de 2 000 m et une dose de caféine de 6 ou 9 mg/kg, l'amélioration était respectivement de 1% et de 1,3%.

Pour la natation, l'étude sur 100 m ne décèle pas d'amélioration alors que celle sur 1 500 m constate une diminution de 23 secondes du temps de course avec une dose de 6 mg/kg.

Pour les rugbymen aucun effet positif n'a été constaté.

Une étude analysant les sprints d'une équipe d'athlètes constate une amélioration alors qu'une autre n'en trouve pas.

Pour le tennis la plupart des études n'enregistrent aucun effet de la caféine.

Pour les sports de force, aucun effet n'est constaté pour la force de la partie inférieure du corps, une étude constate une amélioration de la force de la partie supérieure du corps (2%).

L'auteur conclut que les études ne sont pas concordantes, mais le café semble avoir un effet positif dans certains sports d'endurance.

Magkos et Kavouras^[279] expliquent des mécanismes par lesquels le café peut améliorer les performances physiques. Mais tout d'abord ils réaffirment que seules les performances d'endurance peuvent bénéficier de la consommation de café et que tout ce qui est effort court n'est pas influencé.

La caféine joue un rôle prépondérant, avec sa structure purique, en se substituant à l'adénosine en tant qu'en antagoniste.

- L'inhibition de certaines phosphodiésterases provoque l'accumulation d'AMPc (et de GMPc). L'AMPc stimule la contraction des muscles squelettiques. Il est également connu pour jouer un rôle dans la lipolyse des adipocytes. Les lipides libérés doivent être utilisés pour ne pas être réabsorbés par les adipocytes.
- La caféine stimule la pompe Na^+/K^+ -ATPase ce qui restaure le potentiel d'action des membranes cellulaires ; ainsi une contraction effective des muscles est assurée.
- La caféine augmente l'excrétion de Ca^{2+} par les citernes dans les muscles et provoque ainsi une contraction. L'ouverture des canaux calciques est plus longue avec la caféine et donc la contraction est plus longue. Cet effet ne semble être possible que dans des situations particulières, avec des concentrations physiologiques de caféine. En effet, des agents comme l'éthanol, les esters gras d'acyl-coenzyme A et l'ADP-ribose cyclique (produit de dégradation du NAD^+) augmentent la sensibilité à la caféine des citernes.

La *World Anti-Doping Agency*, la WADA, a supprimé la caféine de la liste des substances interdites et ce depuis 2004.^[280] Les explications données sont que la caféine est omniprésente et que le café est une boisson trop populaire pour fixer un taux maximal en caféine. La WADA veut ainsi éviter de sanctionner des athlètes pour leur style de vie. La caféine fait partie du programme de surveillance, ce programme a pour but de signaler des mésusages de substances qui ne sont pas interdites. Pour les années 2010 et 2011, aucun mésusage n'a été détecté pour la caféine, mais reste à noter une augmentation de la consommation de café parmi les athlètes.

Même si certaines études observent un effet positif de la caféine sur l'effort physique et ce dans des sports d'endurance, elle n'est plus sur la liste des substances de dopage et même avant le seuil maximal dans les urines était si élevé qu'il était presque impossible à atteindre.

13 La grossesse

Ce chapitre s'intéresse à tous les stades de la grossesse et aux risques potentiels que peut avoir la consommation de café, en allant de la fécondation jusqu'à l'allaitement.

13.1 La fécondation

Jensen et al.^[281] ont conduit une étude prospective entre 1992 et 1995 avec 430 couples danois recrutés et 423 inclus. Les candidats étaient âgés de 20 à 35 ans et exempts de tentatives de reproduction. Grâce à des questionnaires, les habitudes de vie des couples étaient collectées. Presque tous les participants consommaient quotidiennement du café (97,4%) ce qui rendait impossible la comparaison à des couples non-consommateurs. La moyenne de consommation des femmes était de 250 mg de caféine par jour, pour les hommes, elle était de 423 mg.

La comparaison se faisait par rapport à la classe qui consommait entre 0 et 299 mg de caféine et qui ne fumaient pas. Le OR de fécondation féminine était de 0,87 pour la classe de plus de 300 mg et non-fumeur, de 2,86 pour la classe de 0 à 299 mg qui fumait et de 0,34 pour les fumeurs avec une consommation de plus de 300 mg de caféine par jour.

En ce qui concerne les hommes, la classe de plus de 300 mg et non-fumeur avait un OR de 0,48 et celle des fumeurs un OR de 0,80. La classe de 0 à 299 mg pour les fumeurs n'était pas représentative avec seulement 5 cycles considérés. La consommation de caféine par d'autres sources que le café avait également des OR inférieurs à 1, mise à part pour la classe de plus de 300 mg, fumeur pour l'homme avec un OR de 1,85 mais uniquement 9 cycles considérés.

Les auteurs insistent sur le fait que chez les non-fumeurs l'OR baisse à 0,63 pour la femme et à 0,47 pour l'homme avec une consommation de plus de 700 mg de caféine par jour.

Les auteurs concluent donc que pour les couples non-fumeurs, il est intéressant de baisser la consommation de café en cas de désir de grossesse.

Ils étaient étonnés de trouver un tel effet sur la fécondité masculine et n'arrivent pas à l'expliquer.

Pour expliquer ce fait, il faut citer une autre étude^[282], en effet celle-ci constate une diminution de la motilité spermatique avec déjà une consommation d'une tasse de café par rapport à la non-consommation.

Bolumar et al.^[283], dans une étude européenne, ont suivi 3 187 femmes âgées de 24 à 44 ans entre 1991 et 1993.

Les catégories considérées étaient la consommation de 0 à 100 mg, de 101 à 300, de 301 à 500 et de plus de 500 mg de caféine par jour. Pour ces catégories a été considéré le temps d'attente jusqu'à la première fertilisation. Le temps moyen en mois était de 6,5 pour la première catégorie ; de 6,9 pour la deuxième ; de 7,3 pour la pénultième et de 8,9 pour la dernière. Il existe donc un lien sensible entre l'augmentation du temps de fécondation et la consommation de caféine.

Hatch et Bracken^[284] notent que la consommation de plus de 300 mg de caféine par jour diminue de 27% la chance de fécondation par cycle, tandis qu'avec moins de 300 mg de caféine la diminution n'est plus que de 10%.

Il se dégage donc une tendance claire à recommander une diminution de la consommation de caféine pour les couples qui essaient de concevoir un enfant aussi bien pour la femme que pour l'homme et surtout pour les grands consommateurs.

13.2 La fécondation *in vitro* (FIV)

Klonoff-Cohen et al.^[285] ont conduit une étude prospective entre 1993 et 1998 avec 221 couples. Ils ont considéré la consommation habituelle de caféine, celle de l'année précédant la FIV, celle de la semaine de la consultation initiale, celle de la semaine précédant la FIV et celle de la semaine de la FIV.

Les auteurs considèrent la non-naissance, ce qui englobe l'échec de la FIV ainsi que les fausses couches. Pour la catégorie avec une consommation usuelle entre 2 et 50 mg de caféine par jour le risque de non-naissance était multiplié par 3,1 et de 3,9 pour les femmes avec une consommation de plus de 50 mg.

Pour la consommation pendant la semaine de la consultation initiale, les risques de non-naissance étaient multipliés par 2,9 pour la catégorie 2 à 50 mg et de 3,8 pour la catégorie de plus de 50 mg. Même en ne considérant pas les fausses couches, les relations restent similaires avec un taux d'échec de la FIV plus élevé pour les consommateurs de caféine.

Pour la consommation de la semaine avant et pendant la semaine de la FIV, aucune corrélation avec une diminution du taux de réussite n'a été constatée.

Les auteurs notent donc qu'il faut une diminution de la consommation usuelle bien avant la FIV afin de favoriser la réussite.

Al-Saleh et al.^[286] ont suivi 619 femmes dans un programme de FIV, avec 97,3% des participantes consommant des boissons caféinées. La consommation moyenne journalière était de 455,82 mg. Le taux de succès de fécondation était de 38,7%. Les femmes avec un taux de caféine plus élevé avaient légèrement plus de chance d'avoir un échec de fécondation (OR de 1,053).

Les auteurs concluent donc sur une neutralité du café par rapport au taux de réussite de la FIV, tout en constatant une diminution du nombre d'œufs par l'augmentation de la concentration sérique en caféine.

La *European Society of Human Reproduction and Embryology* a pourtant publié un communiqué de presse le 3 juillet 2012^[287] insistant sur le fait que la consommation de 5 tasses et plus de café par jour diminuait le taux de succès de la FIV de 50% et le taux de naissances vivantes de 40%. Ils conseillent donc de limiter la consommation de café à un maximum de trois tasses par jour.

13.3 La fausse couche

Weng et al.^[288] ont suivi 1 063 femmes, 16,18% ont fait une fausse couche. Un quart des femmes ont rapporté une abstinence totale de boissons caféinées lors de la grossesse. Soixante pour cent des femmes consommaient entre 0 et 200 mg de caféine par jour et 15% étaient à plus de 200 mg.

Les non-consommatrices atteignaient un taux de 12% de fausses couches contre 15% pour des consommations jusqu'à 200 mg et les grandes consommatrices ont un risque de 25%.

Les auteurs ont également constaté que l'effet de la caféine était plus prononcé chez les femmes sans risque de fausse couche, à savoir les femmes sans antécédent de fausse couche, qui ne fument pas et sujettes à des nausées et/ou vomissements. Mais ils n'arrivent pas à expliquer ce lien si ce n'est que la caféine est un facteur de risque moindre en présence d'un autre facteur de risque plus important.

Savitz et al.^[289] se sont intéressés à un échantillon de 2 407 femmes enceintes avec 258 fausses couches, ils ne trouvaient pas d'association avec la consommation de caféine.

Bech et al.^[290] ont analysé l'influence du café sur la mort fœtale. L'échantillon était de 88 482 femmes enceintes avec 1 102 morts fœtales.

Les RR trouvés étaient de 1,03 pour 0,5 à 3 tasses de café ; de 1,33 pour 4 à 7 tasses et de 1,59 pour 8 tasses et plus.

L'association était plus prononcée après la vingtième semaine de gestation.

L'effet du café était le même pour toutes les femmes, qu'elles fumaient ou non, qu'elles consommaient de l'alcool ou non, qu'elles étaient nullipares ou non.

La conclusion des auteurs est qu'il vaut mieux appliquer le principe de précaution et limiter la consommation de café lors de la grossesse à trois tasses par jour.

13.4 Les effets sur le fœtus

Browne et al.^[291] ont conduit une étude sur les malformations cardiaques du fœtus et la consommation de caféine. Ils englobaient 4 196 cas de malformations et 3 957 contrôles. Aucune relation claire n'a pu être détectée pour la plupart des malformations cardiaques analysées, le risque semble être modérément plus élevé pour des consommations faibles et modérées (consommation de moins d'une tasse par mois à deux tasses par jour) et modérément diminué pour des consommation plus élevées. Les auteurs concluent donc qu'il y a peu d'indices pour un effet tératogène de la caféine et du café en ce qui concerne les malformations cardiaques.

Browne et al.^[292] ont également analysé d'autres malformations. Par rapport à la consommation de moins d'une tasse de café par mois, les auteurs notent pour :

- l'anotie et la microtie (absence d'oreille ou oreille malformée)
un OR de 1,31 pour moins d'une tasse par jour, de 1,34 pour une tasse, de 1,33 pour deux tasses et de 1,60 pour plus de six tasses
- l'atrésie œsophagienne (interruption de l'œsophage)
un OR de 1,16 pour moins d'une tasse par jour, de 0,95 pour une tasse, de 0,93 pour deux tasses et de 0,91 pour plus de six tasses
- l'atrésie duodénale (interruption du duodénum)
un OR de 1,26 pour moins d'une tasse par jour, de 1,11 pour une tasse, de 1,62 pour deux tasses et de 1,16 pour plus de six tasses
- la craniosynostose (clôture anticipée des sutures entre les os du crâne)
un OR de 0,92 pour moins d'une tasse par jour, de 0,95 pour une tasse, de 0,80 pour deux tasses et de 1,14 pour plus de six tasses
- l'hernie diaphragmatique
un OR de 1,09 pour moins d'une tasse par jour, de 1,09 pour une tasse, de 0,86 pour deux tasses et de 0,81 pour plus de six tasses
- l'omphalocèle et la laparoschisis (non-fermeture de la paroi abdominale)
un OR de respectivement 0,91 et 1,01 pour moins d'une tasse par jour, de 1,29 et 0,95 pour une tasse, de 1,35 et 1,05 pour deux tasses et de 1,01 et 1,21 pour plus de six tasses

Une légère élévation du risque de certaines malformations doit être notée. Mais cette étude ne montre pas de relation dose-dépendante. Les chercheurs pensent que leurs résultats peuvent être dus au hasard et préfèrent ne pas conclure sur un effet tératogène.

Conde et al.^[293] ont conduit une étude sur la consommation maternelle de caféine et la croissance ainsi que l'activité fœtale. Lors de l'échographie morphologique du deuxième trimestre, les chercheurs ont mesuré le diamètre bipariétal (largeur du crâne), la circonférence de la tête ainsi que celle de l'abdomen et la longueur du fémur. En plus les mouvements fœtaux ont été enregistrés (pendant trois minutes). Les catégories pour les mouvements étaient : pas de mouvement, mouvement d'un membre, mouvement de plusieurs membres, mouvement de tout le corps. Ensuite ont été calculés les pourcentages pour chaque catégorie.

La croissance fœtale n'était pas influencée par la consommation de café. En ce qui concerne l'activité fœtale, le mouvement d'un seul membre était diminué pour les fœtus confrontés à la caféine.

Les auteurs concluent que l'échantillon analysé contenait trop peu de femmes consommatrices de café (23,4%), avec un minimum d'une tasse par jour et un maximum de deux, ce qui ne permet pas une analyse fine en groupes pour la consommation. Néanmoins, il semble subsister un effet de la caféine diminuant les mouvements fœtaux.

Bakker et al.^[294] se sont également intéressés à la croissance fœtale. Ils ont fait des mesures pour les trois trimestres de grossesse et à la naissance du bébé. Ils ont mesuré la longueur crano-caudale et fémorale ainsi que la circonférence de la tête. En plus ils ont estimé/mesuré le poids. Leur classification s'est faite en unités de caféine, une unité équivalant à 90 mg de caféine.

Les auteurs ont découvert un effet pour la consommation de plus de 6 unités de caféine par jour : une longueur crano-caudale moins importante au premier trimestre ainsi qu'une longueur fémorale diminuée au troisième trimestre. A la naissance, le risque d'un nouveau-né plus petit était plus élevé pour une consommation importante de café.

Les nouveau-nés de la catégorie de plus de 6 unités de caféine pesaient également en moyenne 100 grammes de moins que les autres à la naissance, la moyenne générale étant de 3 418 grammes.

La circonférence de la tête n'était pas influencée, tout comme le nombre de naissances prématurées.

Les chercheurs concluent donc que la caféine, à des doses importantes influence le poids ainsi que la taille du fœtus et du nouveau-né et ce à partir du premier trimestre. Ils conseillent aux femmes enceintes de ne pas dépasser la dose de 540 mg de caféine par jour.

13.5 La santé maternelle

Le diabète gestationnel (DG)^[106] touche à peu près 2 à 3% des femmes enceintes. Il s'agit d'une intolérance au glucose passagère qui apparaît vers la 26^e semaine d'aménorrhée et disparaît à l'accouchement. Des grossesses ultérieures le déclenchent de nouveau. Ce type de diabète peut entraîner un certain nombre de complications pour le nouveau-né et pour la mère lors de la grossesse et pendant l'accouchement. En plus la mère est susceptible de développer un vrai DT2 dans les années suivant la grossesse.

Comme le café a un certain nombre d'effets bénéfiques dans le DT2 (chapitre 8), Adeney et al.^[295] ont essayé de montrer les mêmes effets pour le DG. L'échantillon consistait en 1 744 femmes enceintes. Elles devaient passer un TOTG standard (page 69) entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée afin de dépister un éventuel DG.

Trois groupes étaient constitués selon la consommation de café avant la grossesse : un groupe non-consommateur (référence), un groupe de consommatrices moyennes (0,5 à 7 tasses par semaine) et un groupe de grandes consommatrices (plus de 7 tasses par

semaine). Après ajustement, le groupe de consommation modérée avait un RR de 0,58 et celui à grande consommation un RR de 0,76 pour développer un DG.

Les auteurs ont également trouvé une différence selon le moment de consommation de café. Pour les femmes qui ne consommaient du café qu'avant la grossesse le RR était de 0,55 par rapport aux non-consommatrices ; les femmes qui ont continué de consommer lors de la grossesse atteignaient un RR de 0,71.

En cherchant une corrélation entre la consommation de café décaféiné et le DG, les auteurs notent une diminution de 7% du risque contre 39% pour le café normal.

Il semble donc que déjà la consommation d'une tasse de café par jour peut prévenir le DG, probablement grâce à la caféine.

Un facteur est à considérer également, il s'agit du fer. Le coût en fer pour une grossesse a été estimé à environ 800 mg^[296]. Le fer est surtout essentiel au deuxième trimestre pour assurer la production d'érythrocytes et au dernier trimestre pour le développement du fœtus, avec un besoin en fer de 3,8 mg par jour pour éviter de toucher à la réserve de la mère. Les auteurs de l'article ^[296] disent que ces besoins peuvent être atteints par une alimentation normale, sans supplémentation en fer.

Or le café inhibe l'absorption du fer contenu dans la nourriture d'environ 40% pour déjà une tasse de café consommée^[297]. Ceci devient donc problématique dans des populations dénutries qui consomment beaucoup de café ce qui peut entraîner des anémies chez la mère et le nouveau-né.

Une solution pour favoriser l'absorption du fer, sans devoir renoncer au café, est l'administration concomitante d'acide ascorbique qui contre l'effet délétère du café.

13.6 L'allaitement

La caféine est présente dans le lait maternel avec une concentration de 0,78 fois la concentration plasmatique^[298].

Ryu^[299] a analysé l'influence du café consommé par la mère sur le rythme cardiaque ainsi que sur le sommeil du nouveau-né allaité. Après l'ingestion pendant 5 jours de 5 tasses de café décaféiné, les femmes ont consommé 5 tasses à 100 mg de caféine par jour. Ceci avait comme conséquence que le nouveau-né recevait une dose de caféine allant de 0,3 à 1,0 mg/kg par jour. Dans le sang des enfants la caféine n'a pas pu être détectée, l'auteur n'a pas non plus trouvé un effet ni sur le rythme cardiaque ni sur le temps de sommeil par 24 heures.

Hildebrandt et Gundert-Remy^[300] ont calculé qu'après ingestion de 145,8 mg de caféine (cette dose peut être présente dans une tasse de café filtre) par la mère, le lait maternel contenait en moyenne 0,82 mg de caféine par litre de lait. Les bébés, en fonction du métabolisme de la mère recevaient entre 0,027 et 0,203 mg de caféine par kilogramme par jour.

Compte tenu de ces deux études, la dose maximale conseillée de 2,5 mg/kg de caféine pour les enfants de moins de 12 ans, n'est atteinte qu'avec une consommation maternelle d'environ dix tasses de café filtre moyennement fort par jour.

Santos et al.^[301] se sont intéressés aux réveils nocturnes des bébés allaités par des mères consommant du café. L'échantillon était de 885 nouveau-nés. Ils ont considéré que le fait de se réveiller plus de trois fois par nuit était des réveils fréquents. Leurs résultats ont été donnés en comparant la catégorie de grandes consommatrices (> 300 mg de caféine par jour) contre celle qui en consommait moins. La prévalence de grandes consommatrices durant la grossesse était de 20,0% et de 14,3% pour le *postpartum*.

Pour une grande consommation de café lors du premier trimestre, le RR est de 0,98, pour le deuxième trimestre il est de 1,01 et pour le dernier trimestre de 1,15.

Pour une consommation importante, trois mois *postpartum*, le RR est de 1,30, avec ou sans allaitement. Il passe à 1,64 pour les mères consommant beaucoup de café lors et après la grossesse.

En ne considérant que les enfants qui ont été allaités, le RR pour la consommation importante en *postpartum* est de 1,49 et celui pour la consommation importante avant et après l'accouchement est de 1,65.

Les auteurs concluent donc que la différence entre les enfants allaités et non allaités n'est pas significative, en effet les RR sont si proches qu'on ne peut pas parler d'une augmentation des réveils nocturnes.

Les auteurs pensent que les enfants, continuellement confrontés à la caféine, ont pu développer une certaine tolérance.

13.7 Les effets plus tardifs

Bekkhuis et al.^[302] ont analysé l'existence d'une relation entre l'exposition intra-utérine à la caféine et le trouble du déficit de l'attention. Le nombre de sujets inclus était de 25 343. L'hyperactivité et la difficulté de se concentrer étaient mesurées à l'âge de 18 mois. Toute consommation de boissons caféinées lors de la grossesse a été recueillie par un questionnaire.

Pour la consommation de caféine à la 17^e semaine d'aménorrhée, une minuscule corrélation a pu être détectée, en considérant les types de boissons séparément, les auteurs n'ont pas trouvé de relation avec le café ou le thé, mais avec la consommation de Cola (seulement une augmentation de 0,2% et ce uniquement pour l'hyperactivité).

Pour la consommation à la 30^e semaine de gestation, les relations restaient inchangées, les Cola augmentant de 0,4% l'hyperactivité. Aucun effet n'a pu être trouvé pour le manque de concentration.

Les auteurs se posent donc la question d'un autre composé à incriminer dans l'hyperactivité des enfants plutôt que la caféine, en considérant que les Cola ont eu un effet.

13.8 Conclusion

Il semble que dans le processus de la grossesse, seul le stade de la fécondation bénéficie beaucoup d'une diminution de la consommation de café, aussi bien pour la fécondation *in vivo* que pour celle *in vitro*. En effet, le temps d'attente avant fertilisation est nettement diminué pour les couples consommant moins de café. La réduction de la consommation de café a un effet bénéfique chez les deux partenaires.

En ce qui est de la FIV, les mêmes recommandations s'appliquent, une réduction de la caféine augmente les chances de réussite.

La dose charnière en caféine semble se situer aux alentours des 300 mg par jour, soit l'équivalent d'à peu près 3 trois tasses de café filtre.

Pour les fausses couches, la caféine semble être un facteur favorisant très mineur et surtout en présence d'autres facteurs tels un antécédent de fausse couche, la cigarette et l'absence de nausées et/ou vomissements. Pourtant par principe de précaution, on recommande une limitation de la consommation de café à 3 trois tasses par jour.

En ce qui concerne les effets sur le fœtus, certaines études trouvent une corrélation entre la consommation de caféine et l'apparition de malformations congénitales, non dose-dépendante et peut-être due au hasard.

De plus il semble que l'activité du fœtus *in utero*, son poids ainsi que sa taille et ceux du nouveau-né sont diminués par la caféine.

Pour voir ces effets la consommation de café doit atteindre les 5 à 6 tasses par jour.

Les effets sur la femme enceinte sont

- Une diminution de l'apparition du DG et ceci déjà à partir d'une tasse de café par jour
- Une déficience potentielle en fer dans les régimes nutritionnels non-équilibrés, par l'effet inhibiteur de l'absorption du fer des aliments par les polyphénols du café.

Pour l'allaitement, les doses de caféine qui passent dans le lait sont tellement faibles qu'aucune étude ne détecte une relation entre la consommation maternelle de café et le rythme cardiaque ou le sommeil du nouveau-né. Les doses maximales recommandées de caféine chez l'enfant de moins de 12 ans ne seront atteintes qu'avec une consommation de 10 tasses de café par jour. En plus, il semble exister un développement d'une certaine tolérance chez le nouveau-né face à la caféine.

Pour les années après l'accouchement, aucune relation n'a pu être détectée entre la consommation maternelle de café et l'apparition d'un trouble du déficit de l'attention chez l'enfant.

En considérant toutes les études, la caféine ne semble avoir aucun effet néfaste, ni sur la mère ni sur le bébé, à des doses de trois tasses de café par jour. Au contraire il semble même protéger assez efficacement contre le DG.

14 Des effets négatifs

14.1 L'ostéoporose

La masse osseuse augmente d'abord lors de la croissance dans l'enfance et l'adolescence jusqu'à l'âge de 30 ans pour atteindre un pic. Ce taux maximal de masse osseuse reste constant pendant environ 20 ans et diminue à partir d'un certain âge. Autour de la cinquantaine, la baisse est de 0,5 à 1% par année pour l'homme. Pour la femme la perte osseuse commence dans les années précédant la ménopause et le taux de décroissance est de 1 à 2% pendant environ 8 à 10 ans, ensuite la régression est similaire à celle chez l'homme. Cette baisse en masse osseuse est normale, en revanche chez des individus avec un taux osseux initial faible, défini par les gènes, cette décroissance peut entraîner l'apparition d'une ostéoporose.^[303]

La HAS définit l'ostéoporose comme une « maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, responsables d'une fragilité osseuse, donc d'une augmentation du risque de fracture. »^[303]

L'ostéoporose peut également être iatrogène, induite par une corticothérapie prolongée ou alors la conséquence de certaines pathologies comme des dérèglements endocriniens ou des problèmes de la synthèse osseuse.

Hallström et al.^[304] ont suivi 31 527 femmes suédoises, âgées de 40 à 76 ans, pendant 10,3 années. La consommation de café a été recueillie et les auteurs ont noté le nombre de fractures ostéoporotiques. Sur toute la période d'observation, 3 279 fractures ont eu lieu, l'âge moyen au moment de la fracture était de 67,2 années.

La référence était la consommation de moins d'une tasse de café de 150 mL par jour.

Pour une tasse le RR est de 0,97, pour 2 à 3 tasses de 1,06 et pour plus de 4 tasses de 1,22.

Si on analyse les résultats en considérant l'apport quotidien en calcium les résultats changent un peu :

- Pour la catégorie avec moins de 700 mg par jour, on trouve les RR respectifs de 0,96, de 1,07 et de 1,33.
- Pour la catégorie avec plus de 700 mg par jour, on trouve les RR respectifs de 0,98, de 1,05 et de 1,13.

(pour mémoire, 100 mL de lait contiennent environ 120 mg de calcium)

Il semble donc que la consommation de café et les fractures ostéoporotiques sont corrélées et particulièrement pour une consommation de plus de quatre tasses, avec un apport peu important en calcium.

El Maghraoui et al.^[305] se sont intéressés aux facteurs de risque ostéoporotiques chez les hommes marocains. Ils ont mesuré la densité minérale osseuse (DMO) par rayons X à deux endroits, aux vertèbres lombaires et à l'extrémité proximale du fémur. Pour les grands consommateurs de café (plus de trois tasses par jour), les auteurs trouvent un RR de 1,76 pour l'ostéoporose des vertèbres lombaires et de 0,82 pour le fémur. Ils n'ont pas d'explication pour la variation entre ces deux sites de mesure. Néanmoins ils concluent que le café pourrait favoriser l'apparition d'ostéoporose chez l'homme.

Lacerda et al.^[306] ont fait des recherches sur le métabolisme calcique sur des rats. Sur une durée de 60 jours, les chercheurs ont graduellement augmenté la consommation de café pour arriver à un équivalent de quatre tasses chez l'Homme. Une DMO de l'os maxillaire, des dosages calciques ainsi qu'une analyse histologique des os ont été faits.

Comparés aux rats contrôles, ceux qui avaient ingéré du café avaient 4,3% plus de calcium plasmatique et 25% plus de calcium dans les urines de 24h ; par contre la concentration calcique dans l'os maxillaire était diminuée de 4,7%.

Au début de l'étude, les auteurs ont arraché quelques dents aux rats et ont pu constater que l'ostéogenèse était moins rapide pour les rats buvant du café.

Les chercheurs concluent donc que la consommation de café a une grande influence sur le métabolisme calcique, en augmentant l'excrétion et en diminuant l'incorporation ainsi que la réparation des os, du moins chez le rat.

Sakamoto et al.^[307] se sont également intéressés au métabolisme calcique chez le rat avec des doses équivalant à neuf tasses et vingt tasses de café par jour chez l'Homme. L'expérience a été conduite sur une période de 140 jours.

Aucune différence n'a été trouvée dans le renouvellement de la masse osseuse, l'excrétion urinaire de calcium n'a pas changé non plus. Seule l'excrétion de phosphore a été plus importante. Le phosphore est essentiel dans la minéralisation des dents et des os, mais les auteurs pensent que cet excès phosphorique vient du café plutôt que des os vu que 100 g de café contenaient 350 mg de phosphore. La conclusion de cette étude est donc qu'il n'y a aucun effet du café sur le métabolisme calcique et donc sur l'ostéoporose, chez le rat.

Demirbag et al.^[308] ont analysé l'influence de la cigarette et du café consommés avant la ménopause sur les valeurs de la DMO après la ménopause chez la femme. Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la consommation de café et l'ostéoporose contrairement à la cigarette qui diminue la DMO.

Massey et Whiting^[309] ont essayé d'élucider le mécanisme d'action de la caféine sur le métabolisme calcique.

La caféine augmente l'excrétion urinaire de calcium. L'antagonisme des récepteurs à l'adénosine (A₁) semble encore jouer un rôle prépondérant, en effet il y a une diminution de la réabsorption rénale de certains électrolytes tels le calcium, mais aussi le magnésium, le sodium et le chlore.

Les auteurs mentionnent une étude sur des rats qui a mis en évidence une différence entre l'adaptation de l'organisme en cas de régime pauvre en calcium. En effet, les jeunes rats ont augmenté leur production de calcitriol, une forme de vitamine D, ce qui a comme effet une absorption accrue de calcium. Les vieux rats n'ont pas réussi cette adaptation résultant en une carence calcique. La transposition vers l'Homme peut supporter l'hypothèse que les jeunes individus arrivent à compenser une diminution dans les apports de calcium alors que les sujets plus âgés n'y parviennent pas et l'ostéoporose est ainsi favorisée.

Rapuri et al.^[310] ont analysé l'influence de la caféine sur l'expression des récepteurs à la calcitriol dans les ostéoblastes (jeune cellule osseuse).

Les auteurs ont découvert que plus la dose de caféine augmente, plus l'expression des récepteurs à la calcitriol diminue. L'expression des récepteurs diminuait de 50% avec une solution caféinée à 1 mM et de 70% avec celle à 10 mM par rapport aux ostéoblastes non soumis à la caféine. Avec moins de récepteurs à la calcitriol, les ostéoblastes vont absorber moins de calcium ce qui peut entraîner une ostéoporose.

Dans une autre de leurs études^[311], ils ont travaillé sur le polymorphisme des récepteurs à la vitamine D. Ils ont montré que le génotype tt est beaucoup plus sujet à avoir une

diminution de la DMO que le génotype TT, la perte était de l'ordre de 8% supplémentaires avec une consommation de 300 mg de caféine par jour.

Il semble donc que la relation entre le café et l'ostéoporose est multifactorielle. Le risque ostéoporotique

- augmente sensiblement avec une consommation journalière de plus de 4 tasses par jour,
- augmente en cas de régime pauvre en calcium,
- augmente avec le génotype tt des récepteurs à la calcitriol et
- augmente avec l'âge.

Compte tenu de ces variables, il est judicieux de recommander un régime suffisamment riche en calcium et une consommation modérée de caféine en cas de risque ostéoporotique élevé.

14.2 La diurèse

Pour un individu de 70 à 75 kg, l'élimination d'eau est d'environ 2 550 mL par jour, 1 250 mL par les urines, le reste par transpiration, expiration et les selles. L'apport en eau se fait pour 1 000 mL par la nourriture, 350 mL sont produits par des réactions métaboliques et 1 200 mL proviennent de boissons.^[312]

La plupart des gens qui consomment de temps en temps du café ont déjà fait l'expérience que dans les deux heures suivant l'ingestion, le besoin d'uriner augmente. Mais est-ce que par ce biais le café contribue à une perte d'eau voire d'électrolytes ?

Grandjean et al.^[313] ont fait des expériences avec 18 hommes âgés de 24 à 39 ans. A tour de rôle, ils buvaient de l'eau et de l'eau avec le même volume respectivement d'un cola normal, d'un cola *light* et d'une limonade non-caféinée au goût de citron. Le café n'était pas testé seul mais constituait un quart de la consommation de boissons, avec l'eau, le cola et le cola *light*. Le protocole à suivre était très strict, des analyses sanguines ainsi qu'urinaires (urines sur 24 heures) étaient faites avant et après la consommation de ces boissons.

La consommation moyenne en fluides des participants était de 1 745 ± 408 mL.

Les valeurs de diurèse sur 24 heures étaient

- pour l'eau seule de 1 424 ± 395 mL,
- pour le cola normal de 1 424 ± 410 mL,
- pour le cola *light* de 1 403 ± 431 mL,
- pour la limonade citronnée de 1 421 ± 437 mL et
- pour le café (+ eau + cola + cola *light*) de 1 575 ± 524 mL

Le groupe café avait donc une augmentation de la diurèse de 10,6%, mais les auteurs pensent que ce n'est pas significatif.

La tendance dans l'élimination d'électrolytes reste pareille avant et après ingestion des boissons, c'est-à-dire diminution de l'excrétion de chlore, de sodium et de potassium sauf pour le café où l'excrétion potassique augmente, ceci étant probablement dû au surplus de potassium fourni par le café.

L'osmolarité des urines augmente pour le groupe eau seule et le groupe café tandis qu'elle diminue pour les trois sodas.

Les électrolytes dans le sang ne sont pas influencés.

Pour toutes les expériences, on constate une déshydratation légère avec une perte de poids de 0,30%. Mais il faut savoir que le poids corporel peut varier de 0,22% de façon

normale. Le même problème se pose pour la diurèse qui peut également varier quotidiennement de façon naturelle.

La seule conclusion intéressante que les auteurs tirent de leur recherche est que la recommandation de consommation de 64 onces liquides (1 885 mL) par jour n'est peut-être pas suffisante pour éviter une déshydratation légère, les boissons consommées ne jouant probablement aucun rôle.

Cohen et al.^[314] ont conduit une étude du débit urinaire parmi 31 urologues. L'*uroflowmetry* consiste en un dispositif relié à un ordinateur qui mesure la quantité, la vitesse et le débit d'urine. Les participants devaient noter leur activité pendant l'heure précédant la mesure (café, stress, activité sexuelle)

Toutes mesures confondues, le volume moyen par miction était de 290,8 mL, en 32,7 secondes avec un débit moyen de 14,3 mL par seconde. La pointe de débit était de 20,5 mL par seconde, pour atteindre le débit maximal par miction, les candidats mettaient en moyenne 7,2 secondes.

Après l'ingestion de café dans l'heure précédant la mesure, le volume mictionnel moyen montait de 290,8 à 337,4 mL. Les autres paramètres n'étaient pas influencés, à part une légère augmentation du débit de pointe non significative. Ceci montre bien que le café agit comme une substance diurétique.

Tajima^[315] a publié un cas clinique d'une patiente, avec une consommation quotidienne de café estimée à 1,2 L. Elle présentait une faiblesse et une fatigue musculaire dues à une hypokaliémie. Le mécanisme le plus probable pour l'hypokaliémie causée par le café serait l'antagonisme des récepteurs adrénergiques ainsi que l'inhibition des phosphodiésterases avec augmentation de l'AMPc. Ces deux mécanismes augmentent l'activité de la pompe Na⁺/K⁺-ATPase, ce qui entraîne le transport de sodium à l'extérieur des cellules et l'entrée de potassium avec donc une hypokaliémie.

En plus, la caféine augmente transitoirement la diurèse avec élimination de potassium.

Selon l'auteur l'augmentation de la diurèse est la cause la plus probable de l'hypokaliémie. Il faut pourtant ajouter que la patiente, ayant bu beaucoup de café et d'eau, avait également une hémodilution. Cette hémodilution a deux conséquences, les concentrations des électrolytes diminuent et le corps réagit en essayant de prévenir une hyponatrémie ce qui se fait au dépend du potassium.

Une consommation excessive de café et d'autres boissons semble donc pouvoir entraîner, par hémodilution, une hypokaliémie.

Maughan et Griffin^[312] ont analysé 11 articles parus entre 1978 et 2000 au sujet de la consommation de café et la miction.

Les auteurs tirent trois grandes conclusions de leur analyse :

1. A des doses de plus de 250 mg de caféine, le café a un effet diurétique aigu.
2. Pour la consommation d'une tasse ou d'un verre de n'importe quel breuvage caféiné l'effet diurétique est léger voire inexistant.
3. La consommation régulière de caféine entraîne une accoutumance avec diminution de ses effets.

Une consommation régulière de 300 mg de caféine par jour n'a aucun effet sur les réserves hydriques.

Armstrong et al.^[316] ont conduit une expérience sur 11 jours avec 59 hommes âgés de 18 à 34 ans. Les six premiers jours les participants recevaient 3 mg/kg/j de caféine sous forme de gélules, répartis en deux prises. Du jour 7 à 11, 20 participants recevaient un placebo (0 mg de caféine), 20 participants 3 mg/kg/j et les 19 restants 6 mg/kg/j.

Dans tous les groupes des analyses sanguines et urinaires étaient faites à J1, J3, J6, J9 et J12. Pour toutes les analyses, aucune différence significative n'a pu être détectée entre les différents groupes, ni pour la diurèse de 24 heures, ni pour la couleur des urines, ni pour l'osmolarité, ni pour l'excrétion de sodium, de potassium et de créatinine. Il en était de même pour les valeurs sériques de l'hématocrite, des protéines plasmatiques, de l'osmolarité sérique et des taux de sodium et de potassium.

Les auteurs citent une étude^[317] qui a analysé 10 études avec le résultat qu'en consommant de l'eau, 81% de la quantité ingérée est excrétée dans la journée, pour le café la valeur est de 84%, cette différence est donc négligeable.

Les auteurs concluent que la consommation de caféine testée, à des doses de respectivement 226 mg et de 452 mg par jour, n'a pas de répercussion sur le corps en terme de gestion de l'eau et des électrolytes.

Le café, par la caféine qu'il contient, exerce donc un effet diurétique transitoire, sans pour autant augmenter la diurèse sur 24 heures. A des doses non excessives, le café n'a pas d'effet néfaste, mais certaines consommations trop importantes peuvent entraîner des complications par hémodilution, comme toute autre consommation liquidienne excessive.

Avec des doses de moins de 250 mg de caféine, aucun effet diurétique semble persister et surtout chez des consommateurs réguliers qui ont développé une tolérance aux effets du café.

14.3 L'acidité gastrique

Cohen^[318] a montré en 1980 comment le café agit sur l'estomac et sur l'acidité gastrique. Le dosage du contenu gastrique montrait une diminution du pH chez tous les participants après la consommation de café et 83% des candidats avaient du reflux gastro-œsophagien (RGO). En plus, l'étude montrait une diminution de la force de fermeture du cardia (sphincter entre l'œsophage et l'estomac) qui en temps normal évite la remontée d'acide gastrique.

Lohsiriwat et al.^[319] ont testé l'effet de la caféine sur le cardia. Douze participants ont bu d'abord 100 mL d'eau. Trente minutes après, les candidats ont dégluti cinq gorgées d'eau et les auteurs ont mesuré la pression du cardia par manométrie œsophagienne. L'expérience a été répétée mais avec la consommation de 100 mL d'eau caféinée pour avoir 3,5 mg de caféine par kilogramme de poids pour chaque participant. Les auteurs ont mesuré une diminution de la pression basale du cardia (passée d'environ 13,5 mm de Hg à 11) ainsi qu'une diminution du péristaltisme œsophagien. Ces effets peuvent entraîner un RGO et la caféine joue donc un rôle central.

Par contre la consommation de café n'a aucun effet sur la vidange gastrique ni sur le temps de transit intestinal en général.^[320]

Rubach et al.^[321] ont essayé d'identifier le ou les composés du café qui sont responsables de l'augmentation de l'acidité gastrique. Ils ont utilisé une lignée de cellules pariétales gastriques cancéreuses et les ont mises en contact avec de la caféine, du 5-CQA et du NMP.

La pompe H⁺/K⁺-ATPase dans la paroi stomacale est responsable de l'acidité gastrique ; en effet la stimulation de cette pompe a comme conséquence la sortie d'un proton contre un ion de potassium dans la cellule pariétale. La caféine et le 5-CQA ont augmenté l'activité de cette pompe presque d'un facteur deux. En revanche le NMP a réduit son activité de presque deux tiers.

L'expression des récepteurs SSTR2, les récepteurs à somatostatine de type 2, responsables d'une diminution de l'excrétion d'acidité, a été fortement diminuée par la caféine et le 5-CQA, mais augmentée par le NMP.

L'expression des récepteurs à l'histamine H₂, responsables également de l'augmentation de l'acidité gastrique, a été augmentée par le 5-CQA.

L'expression des récepteurs muscariniques de type 3, responsables d'une augmentation de l'acidité, a été augmentée par la caféine et le NMP de 50%.

L'AMPC joue un rôle prépondérant dans la sécrétion acide en augmentant l'activité de la pompe à protons. Or la caféine, en inhibant les récepteurs A_{2A}, fait augmenter le taux d'AMPC. Le seul composé testé qui n'augmente pas le taux d'AMPC dans les cellules pariétales était le 5-CQA mais le mélange de tous les composants du café résultait en une augmentation d'AMPC.

Les auteurs concluent donc que seul le NMP peut avoir une activité antisécrétoire et que les autres composés du café favorisent pour la plupart l'acidité gastrique. Il faut ajouter que la teneur en NMP, produit lors de la torréfaction, est plus importante dans les cafés à torréfaction plus poussée et l'acidité diminue d'autant.

L'effet du café sur la sécrétion acide de l'estomac est donc fortement influencé par le mode de préparation des grains de café et la torréfaction.

Pour diminuer l'acidité du café, on a deux possibilités, soit le café vert est *steam-treated*, ce qui ressemble au procédé de décaféination au CO₂ supercritique, soit le café est déciré.^[322]

La première méthode a été mise au point par Karl Lendrich en 1920.^[41] Contrairement à la décaféination, la caféine n'est pas forcément enlevée, on cible plutôt les ACGs et leurs métabolites. Les grains de café étaient mis en contact avec de la vapeur d'eau à une pression de plus d'un bar et ceci pendant une heure. En 1997, Albert Darboven^[323] a amélioré la méthode. Il ramollit les grains d'abord avec de l'eau et de la vapeur d'eau pendant 10 à 30 minutes, puis il les soumet à une chaleur croissante allant de 95°C à 130°C pour atteindre 150°C (en 5 à 20 minutes) puis il traite les grains avec de la vapeur d'eau pendant 3 heures. On arrive ainsi à diminuer les taux d'ACGs et des métabolites responsables de l'acidité gastrique comme le pyrocatechol, l'hydroquinone et le pyrogallol (deux diphénols et un triphénol).

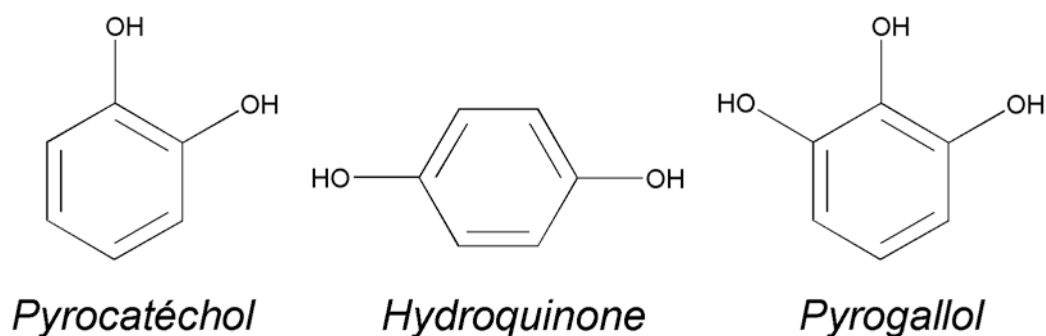


Figure 29 : Le pyrocatechol, l'hydroquinone et le pyrogallol

Pour le décaféage, les grains de café sont soit mis en contact avec un solvant organique et après traités avec de la vapeur d'eau comme décrit avant, soit traités par voie mécanique. Cette méthode a l'avantage d'enlever les carboxy-5-hydroxytryptamides (C5HTs), ces composés stimulent également le relargage de protons par les cellules pariétales gastriques.

Weiss et al.^[324] ont analysé les effets de différents types de café lyophilisé à froid à savoir du café normal, du café moins irritant de l'estomac (traité à la vapeur d'eau) et du café décaféiné (traité également à la vapeur d'eau) sur les cellules pariétales gastriques tumorales. Le café normal résultait en la production de plus d'acidité que les deux autres cafés.

En terme de taux de composés « irritants », le café normal contenait le plus de pyrocatechol et le café décaféiné le moins ; le pyrogallol ne variait que peu entre les différents types de café. Le café décaféiné, traité à la vapeur était le moins agressif en raison de la non-présence de caféine en plus du taux diminué en pyrocatechol.

On peut ajouter que le traitement par la vapeur d'eau n'a pas influencé le taux de NMP retrouvé dans le café, le composé antisécrétoire reste donc intact.

Rubach et al.^[325] ont montré que le composé essentiel qui influence l'acidité gastrique est le NMP, en effet le café qu'ils ont testé avec le plus d'ACGs (logiquement le plus acide) mais contenant également le taux le plus élevé de NMP faisait le moins sécréter de protons.

En testant plusieurs types de café avec différents taux de NMP à savoir un café arabica avec 32 mg/L, un arabica brésilien, traité à la vapeur, avec 34 mg/L, un café robusta vietnamien avec 22 mg/L et un robusta vietnamien, traité à la vapeur d'eau, avec 5 mg/L, ils ont trouvé que le robusta vietnamien à 22 mg/L de NMP entraîne le moins d'acidité gastrique. Ce café induisait fortement l'expression des gènes des SSTR2, diminuant l'acidité gastrique, aucun effet direct sur la pompe à proton n'a été observé. Curieusement, ce café induisait le plus les gènes liés aux récepteurs muscariniques de type 3, pro-sécrétoires. Ceci montre que dans l'estomac les différents facteurs influençant l'acidité gastrique n'ont pas la même pondération et que l'augmentation de l'expression des gènes de facteurs pro-sécrétoires ne résulte pas forcément en une augmentation de l'acidité.

Van Deventer et al.^[326] ont analysé quelques procédés de traitement du café vert et leur effet sur l'estomac et l'acidité gastrique.

Les cafés testés étaient du café décaféiné par de l'acétate d'éthyle (A) et par du chlorure de méthylène (B), du café traité à la vapeur d'eau (C) et du café normal (D). Ils ont également produit et testé des cafés solubles à partir des cafés A et D.

Pour tous les types de café, les chercheurs ont pu mesurer une diminution de la pression du cardia dans les 5 minutes après l'ingestion du café, après 15 minutes la pression réaugmente mais ne retrouve sa valeur initiale que pour le café A.

La mesure de la sécrétion acide dans l'heure après la consommation montre une augmentation de l'acidité pour tous les cafés par rapport à la consommation d'eau, une augmentation d'environ 33% pour A et B et de 86% pour D, C se trouve entre les deux avec une augmentation d'environ 53%. La tendance était semblable pour les cafés solubles sans atteindre les valeurs de D.

Dans le phénomène de l'acidité gastrique, une hormone, la gastrine intervient également. Elle est sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac et stimule la sécrétion de protons. Le taux de gastrine était nettement plus élevé pour le café normal, ni décaféiné, ni traité (environ 40% par rapport aux trois autres). Pour les cafés solubles le résultat était identique. Mais tous les cafés faisaient croître le taux de gastrine.

Pehl et al.^[327] ont testé l'effet du café normal et décaféiné (CO₂ supercritique) sur des patients souffrant de RGO. Le pourcentage d'épisodes de RGO diminuait de 17,9% pour le café normal à 3,1% pour le café décaféiné dans les trois heures après la consommation du café. Pour les patients non-atteints d'une œsophagite le résultat était de 16,0% contre 3,2%. La consommation de café décaféiné peut donc changer significativement l'incidence de RGO.

L'acidité gastrique est régulée par un certain nombre de facteurs. La gastrine, les récepteurs H₂, les récepteurs muscariniques de type 3 et l'AMPc stimulent la pompe à protons résultant dans une augmentation de l'acidité.

En revanche, les SSTR2 diminuent la sécrétion acide. Presque tous les composants du café sont pro-sécrétoires surtout la caféine, les ACGs et leurs dérivés, seul le NMP a un effet bénéfique en réduisant considérablement l'activité de la pompe à protons. Le NMP est un composé produit lors de la torréfaction à partir de la trigonelline.

Mais le café et surtout la caféine diminuent également la pression du cardia entre l'œsophage et l'estomac favorisant ainsi le RGO.

Le traitement du café vert peut également augmenter la tolérance gastrique, le café traité par de la vapeur d'eau ou déciré contient moins d'ACGs ainsi que de C5HTs qui favorisent l'acidité gastrique.

Le conseil pour les personnes souffrant de RGO et d'acidité gastrique est donc de boire plutôt du café à torréfaction poussée, contenant plus de NMP et moins d'acides, de favoriser le café décaféiné et de choisir un café spécialement traité.

14.4 Le caféisme

Le caféisme est l'intoxication aiguë ou chronique par la caféine.

Décrit pour la première fois en 1974, le caféisme fait partie des troubles mentaux mentionnés dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), un des livres de référence en terme de diagnostic et de classification pour les psychiatres, publié par la *American Psychiatric Association*.^[328]

Ce livre de référence donne un certain nombre de critères pour l'intoxication à la caféine :

- La consommation récente de caféine, habituellement plus de 250 mg par jour. D'autres sources considèrent plutôt une consommation quotidienne de 1000 à 1500 mg de caféine comme associée au caféisme.^[329]
- Présence d'au moins cinq des symptômes suivants
 1. Une agitation
 2. Une nervosité
 3. Une excitation
 4. Une insomnie
 5. Un faciès vultueux (bouffi et rouge)
 6. Une diurèse
 7. Des problèmes gastro-intestinaux
 8. Un spasme musculaire
 9. Un discours ou des pensées incohérents
 10. Une tachycardie ou une arythmie cardiaque
 11. Des périodes d'infatigabilité
 12. Une agitation psychomotrice
- Les symptômes mentionnés causent des dommages et une détérioration des relations sociales et de la vie de tous les jours.
- Les symptômes ne peuvent pas être attribués à une autre maladie sous-jacente, physique ou psychique.

Pour diagnostiquer une intoxication à la caféine, il faut donc éliminer d'autres causes qui peuvent présenter un tableau clinique semblable tels des troubles anxieux généraux, des épisodes maniaques, une crise de panique, l'intoxication aux amphétamines, le sevrage de médicaments anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs ou le sevrage nicotinique ainsi que des troubles du sommeil ou des effets indésirables médicamenteux.

Pour démontrer la causalité entre la caféine et ces symptômes, les cliniciens augmentent ou diminuent la dose quotidienne pour observer un éventuel changement.

Pourtant le terme de dépendance ne peut pas vraiment être utilisé pour la caféine et le café.^[41] En effet, plutôt que de favoriser le relargage accru de dopamine dans le *nucleus accumbens*, acteur majeur du système de récompense et de la dépendance, comme le font la cocaïne ou les amphétamines, la caféine augmente la dopamine dans le cortex préfrontal qui intervient dans le processus cognitif. L'euphorie d'autres drogues psychoactives est donc absente ce qui facilite le sevrage caféinique.

14.4.1 L'anxiété

Smith^[330] a considéré des articles établissant un lien entre l'anxiété et la caféine. La consommation d'une seule tasse de café ne constitue pas un risque, il faut au moins 300 mg de caféine pour augmenter l'anxiété. Des doses moins importantes ont plutôt un effet antidépresseur.

Un article cité par Smith^[331] trouve que les personnes qui boivent beaucoup de café bénéficient plutôt des effets positifs alors que les personnes qui choisissent d'en boire

moins sont plus sensibles aux effets négatifs. Il y a donc une variabilité interindividuelle qui fait que le café provoque plutôt l'anxiété chez les uns et non chez les autres.

D'autres études citées constatent que les participants étaient plus anxieux, mais avec des doses de 600 mg de caféine par jour, donc une consommation assez importante.

Les études ne sont pas toujours concordantes et pour la plupart, des doses assez importantes de caféine sont administrées, allant de 6,6 à 10 mg/kg de poids corporel. La majeure partie des gens n'atteint jamais cette concentration dans sa consommation quotidienne.

Pourtant des patients souffrant d'anxiété généralisée ainsi que de crises de panique semblent plus fragiles ; chez eux la caféine peut exacerber l'anxiété. Un sevrage caféinique peut grandement améliorer leur maladie.^[269]

Un polymorphisme des récepteurs A_{2A} (différent de celui trouvé par Cornelis et al.^[158] page 76) semble être à la base de la tolérance variable entre les individus.^[332] La mutation génomique, également associée aux crises de panique, fait que les candidats sont plus anxieux après administration de 150 mg de caféine que les participants sans cette variation génomique.

Tout le monde n'est donc pas égal face à l'anxiété que peut provoquer la caféine. Les personnes souffrant déjà d'anxiété généralisée et de crises de panique sont particulièrement vulnérables et peuvent bénéficier d'une diminution de leur consommation en caféine. Pour toute autre personne moins sensible, une consommation modérée de caféine ne semble pas affecter l'anxiété.

14.4.2 Les troubles du sommeil

Il est bien connu que le café, à cause de la caféine qu'il contient, est psychostimulant et améliore la vigilance et donc combat la fatigue.

Voilà pourquoi on conseille de ne pas consommer de la caféine trop tard dans la journée pour ne pas perturber l'endormissement et le sommeil.

Mais Landolt et al.^[333] ont montré que même la consommation de caféine le matin influence le sommeil de la nuit. Ils ont administré une dose de 200 mg de caféine à 7h10 le matin à 9 participants. Une heure après l'administration les taux salivaires de caféine étaient à 17 μ M pour décroître à 3 μ M à 23h00. La nuit les participants étaient reliés à un électroencéphalogramme pour mesurer l'activité cérébrale.

La durée du sommeil ainsi que son rendement (égal au temps passé à dormir divisé par le temps passé dans le lit) étaient nettement diminués par la consommation de caféine le matin.

La différence observée se situe aux alentours de 10 minutes pour le temps de sommeil, le rendement étant diminué de 2,5%.

Comme déjà montré dans leur étude précédente, avec une administration de 100 mg de caféine une demi-heure avant le coucher^[334], la caféine augmente les phases de sommeil léger au détriment des phases de sommeil profond, associées aux périodes de réparation du corps.

Le sommeil devient donc moins réparateur et les réveils nocturnes sont plus faciles compte tenu du fait que la proportion des phases de sommeil léger augmente. Ceci a comme conséquence une augmentation de la fatigue diurne. Il est donc possible que la caféine promeut un cercle vicieux à savoir qu'on consomme du café pour se réveiller, ce qui diminue la qualité du sommeil et fait qu'on aura besoin d'un café pour ne pas dormir pendant la journée et ainsi de suite.

Par contre Ho et Chung^[335] ont également montré que l'abstinence de consommation de caféine, le soir, chez les personnes ayant l'habitude de boire leur café dans les 6 heures précédant le coucher, ne favorise pas l'endormissement. En effet, chez les personnes sans problème de sommeil, une abstinence ne change pas la qualité du sommeil. Le corps semble s'adapter.

Le conseil aux gens ayant des problèmes d'endormissement et de sommeil reste pourtant valide : Pas de consommation de caféine après 16h, par précaution.

14.4.3 Le sevrage caféinique

Après un usage prolongé de café et d'autres produits contenant de la caféine, on assiste non seulement à une tolérance, mais également à un syndrome de sevrage en cas de non-consommation de la dose habituelle de caféine.

Ces effets se manifestent essentiellement chez les individus ayant l'habitude de boire plus de 500 mg de caféine par jour, mais peuvent également apparaître pour des doses de 100 mg.^[328] Apparaissant généralement 12 heures après la dernière consommation de caféine, les symptômes vont atteindre leur pic en 24 à 48 heures et peuvent durer jusqu'à une semaine après l'arrêt.

Le syndrome de sevrage comporte des céphalées avec un ou plusieurs des symptômes suivants

- Une fatigue prononcée ou un état de somnolence
- Une anxiété ou une dépression prononcée
- Des nausées ou des vomissements

En plus on assiste à un désir accru de caféine ainsi qu'à une diminution des performances cognitives et surtout de la vigilance.

Dans leur article, Winston et al.^[329] citent d'autres symptômes associés, non-mentionnés par la DSM, à savoir une irritabilité, une confusion mentale (allant avec la diminution des performances cognitives), une agitation, des palpitations cardiaques, une HTA ainsi que des tremblements musculaires.

Les auteurs disent pourtant que la prévalence du syndrome de sevrage varie selon les études, allant de 11 à 100% selon l'échantillon. La plupart des études situe la prévalence autour de 10% dans la population générale.

14.5 Les psychoses

Hedges et al.^[336] rapportent un cas clinique d'une psychose induite par la caféine. Le patient, un paysan de 47 ans, a considérablement augmenté sa consommation de café dans les sept ans précédant son hospitalisation. Au début il buvait 10 à 12 tasses de café par jour pour finir à 36 tasses. La conséquence de cette hausse de consommation était des nuits avec 4 heures de sommeil, une dépression, une instabilité de l'humeur et surtout le développement d'une paranoïa. En effet, il était persuadé qu'on voulait lui prendre ses terres et le chasser de sa ferme. Ces préoccupations – il installait des caméras de surveillance, suivait des traces de pneu « suspects » sur sa propriété et commençait à négliger sa famille et sa ferme – faisaient qu'il dut déclarer faillite et que la garde de ses enfants lui a été retirée.

Le traitement instauré à l'hospitalisation consistait en 40 mg de paroxétine, 0,5 mg d'alprazolam, 1 mg de clonazépam et 10 mg de propranolol. Après trois semaines et une réduction de 50% de la consommation quotidienne de café, la paranoïa avait diminué et le patient était euthymique. Un mois plus tard, sa consommation de café avait encore diminué. Il ne prenait plus que 20 mg de paroxétine et que rarement de l'alprazolam et

la paranoïa avait disparu. Deux mois plus tard la paroxétine était stoppée et le patient ne consommait plus que 1 à 2 tasses de café par jour, sans retour de la paranoïa ou d'une autre psychose.

Les auteurs pensent que l'antagonisme des récepteurs à l'adénosine a résulté en une augmentation considérable de dopamine entraînant la psychose avec un possible caféisme qui s'est rajouté au problème.

L'administration de 10 mg/kg de caféine à des patients schizophréniques a largement empiré l'incohérence de la pensée, l'agitation et l'irritabilité.^[337]

Pourtant il a été montré que la consommation de caféine est particulièrement élevée parmi les patients souffrant de schizophrénie.^[338]

Hughes et al.^[339] tentent d'expliquer ce phénomène. Les patients, pour combattre leur ennui ainsi que l'effet sédatif des médicaments, augmentent leur consommation de café. La plupart des neuroleptiques sont anticholinergiques, ce qui peut entraîner une sécheresse buccale avec une augmentation de la consommation de boissons dont le café. En même temps ces patients fument aussi plus que la population générale (par ennui ?). La nicotine accélère le métabolisme de la caféine d'où l'augmentation de la consommation de café pour retrouver les mêmes effets. Les auteurs restent pourtant prudents dans leur conclusion et affirment qu'une dose élevée de caféine en bolus peut engendrer une psychose et une hostilité, mais qu'il y a également la tolérance à la caféine qui s'instaure avec la consommation quotidienne, atténuant plus ou moins les effets.

Au final, il faut s'assurer chez un patient psychotique que la consommation caféinique ne soit pas excessive et à la base de la psychose. Mais une consommation normale, modérée ne semble que peu influencer l'apparition de psychoses.

14.6 Quelques molécules potentiellement néfastes

Certaines molécules peuvent se développer au cours du stockage et de la torréfaction, leur concentration varie en fonction de certains paramètres qui sont le lieu de stockage, le degré de torréfaction et la méthode de préparation du café.

14.6.1 L'ochratoxine A (OTA)^{[41][340]}

L'OTA est une mycotoxine produite par des champignons du genres *Aspergillus* et *Penicillium* dans les régions tropicales, subtropicales et tempérées.

A. westerdijkiae (Frisvad & Samson) produit le plus de cette toxine fongique.

Très puissant toxique, l'OTA est néphro- et hépatotoxique avec des effets mutagènes, carcinogènes, tératogènes et immunosuppresseurs.

Kouadio et al.^[341] ont montré que la concentration en OTA est directement liée au séchage des cerises. En effet, plus le café est séché lentement (50 à 60 kg de cerises par mètre carré) plus cette toxine est présente.

Ils ont analysé des échantillons de *C. canephora* provenant de séchage par voie sèche avec 10, 20, 30, 40, 50 et 60 kg de cerises par mètre carré avec respectivement un temps de séchage de 12, 17, 21, 26, 31 et 32 jours. Trois échantillons de 500 g étaient analysés par jour pour chaque catégorie lors du séchage.

Pour les deux catégories où les cerises ont été étalées au maximum, aucune présence fongique n'a été détectée. Pour 30 kg/m² 35% des échantillons de cerises étaient infectés (<10% de cerises infectées), pour 40 kg/m² 80% des échantillons étaient

contaminés (dont 65,9% avec moins de 10% de cerises infectés et 34,1% avec entre 10 et 50% d'infections).

Pour les catégories de 50 et 60 kg/m² moins de 10% des échantillons n'étaient pas contaminés, respectivement 25,3 et 27,6% des échantillons étaient contaminés à plus de 50% et plus de la moitié entre 10 et 50%.

Les concentrations moyennes en OTA étaient respectivement pour la catégorie 10 kg/m² de 0, pour 20 kg/m² de 0, pour 30 kg/m² de 2,95, pour 40 kg/m² de 20,21, pour 50 kg/m² de 53,46 et pour 60 kg/m² de 64,01 µg/kg de café vert.

Pour minimiser la concentration en OTA, il faut donc sécher rapidement les cerises, le jour de la récolte, avec un brassage fréquent, au moins six fois par jour et ne pas dépasser les 20 kg/m² de cerises sur les aires de séchage.

La concentration en OTA est diminuée par torréfaction^[342], la réduction a été de 8% pour le café torréfié à 180°C pendant 5 minutes et maximale avec une baisse de 98,9% pour une torréfaction très poussée, à 240°C pendant 12 minutes.

Plus les grains de café sont donc noirs, moins il y a d'OTA, bien sûr la contamination initiale du café vert entre également en jeu.

La Commission européenne^[343] n'a pas fixé de limite maximale pour le café vert, mais pour les grains de café torréfié et de café torréfié moulu, elle est de 5 µg/kg à l'exception du café soluble où la concentration peut atteindre les 10 µg/kg.

Il est important de noter que 100% d'OTA présents dans les grains de café vont passer dans la boisson étant donné que la molécule est hydrosoluble et qu'aucune des méthodes de préparation de café n'arrive à la retenir. Pourtant, le café ne comptabilise que 10% de l'apport journalier en OTA, 50% sont ingérés par les céréales, 13% par le vin.^[340]

14.6.2 Les amines biogènes^[41]

Les amines biogènes sont produites à partir de certains acides aminés, par perte du groupement *-COOH*.

La présence d'amines biogènes dans le café est un signe de mauvaise qualité ; en effet elles sont produites par des bactéries à partir d'acides aminés.^[344]

Dans le café, les amines biogènes les plus abondantes sont la putrescine, la spermidine et la spermine ; d'autres amines retrouvées dans le café sont la tyramine, la cadavérine, la tryptamine et l'histamine.

Les effets des différentes amines varient et ne sont pas encore complètement élucidés.

La tyramine est responsable d'hypertension ainsi que de céphalées chez des individus sensibles, surtout les migraineux.

L'histamine est la plus toxique des amines biogènes, mais elle est peu abondante dans le café, son aliment de prédilection est le poisson (pouvant résulter dans des nausées et vomissements, une inflammation, un rash cutané, des céphalées et un flush).

La putrescine, la tyramine et la cadavérine ne sont toxiques qu'à des doses de plus de 2 000 mg/kg de poids corporel. La spermidine et la spermine sont toxiques à partir de 600 mg/kg. A part pour la tryptamine, l'effet de ces amines est une hypotension. Mais en fonction de la sensibilité individuelle, les effets peuvent varier et pour les amines biogènes prédominantes du café la réponse physiologique n'est que peu connue.

Dias et al.^[345] ont trouvé que des lésions sur les cerises ainsi que des fluctuations importantes de température favorisent l'apparition de ces amines bioactives ; les cerises cueillies vertes sont également plus prédisposées.

La méthode de séchage par voie humide par contre semble être moins propice au développement de ces métabolites, les auteurs pensent que le séchage des cerises sous le soleil, par le temps requis, favorise les réactions enzymatiques résultant dans la production des amines biogènes.

Lors de la torréfaction, le taux des amines biogènes décroît.^[346] Après 4 minutes de torréfaction à 220°C, le taux initial global avait baissé de 44%, après 8 minutes la concentration n'est plus que de 5-20% de la valeur initiale.

Le taux d'amines biogènes dans le café vert varie entre 3,0 et 12,5 mg/100g et n'est plus que de 0,46 voire indétectable après torréfaction.

14.6.3 L'acrylamide^[41]

L'acrylamide (formule : $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CONH}_2$) est largement utilisé dans l'industrie (épuration de l'eau, fabrication de textiles, de papier,...). Mais ce n'est qu'en 2002 que des chercheurs se sont aperçus que le 2-propénamide se trouve également dans des aliments à forte teneur en glucides transformés à des températures importantes. Il s'agit notamment des frites, des chips, des petits gâteaux, de la pâtisserie, mais aussi du café.^[344] Ce composé est produit lors des réactions de Maillard à la torréfaction du café, à partir de l'asparagine.

L'acrylamide semble agir au niveau du système nerveux, en tant que neurotoxine, à doses élevées, pouvant provoquer la perte de sensibilité des extrémités.

Dans des études sur des animaux, l'acrylamide s'est également montré génotoxique et reprotoxique, les chercheurs pensent pourtant que les doses nécessaires pour la toxicité neurologique et reproductive ne sont pas atteintes par l'alimentation.

Un danger plus réel est le cancer, chez les animaux on a pu montrer l'effet cancérigène. L'« International Agency for Research on Cancer » a classé l'acrylamide dans la catégorie des produits probablement cancérigènes chez l'homme.^[347] Le « Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives » note dans le rapport de la 72^e conférence que la quantité quotidienne ingérée par l'homme équivaut à 1/300^e de la dose nécessaire chez le rat pour augmenter le risque du cancer du sein de 10% et peut atteindre 1/75^e chez les grands consommateurs de produits contenant de l'acrylamide. On considère que la marge de sécurité est peu élevée comparée à d'autres cancérigènes (normalement une dose 1 000 fois plus faible que chez l'animal est acceptée comme non dangereuse). Le comité recommande donc que l'industrie alimentaire fasse tout pour limiter l'acrylamide dans leurs produits.

Selon la population considérée, le café comptabilise entre 20 et 36% des apports en acrylamide.

La teneur en acrylamide dépend essentiellement de deux facteurs, le type de café et le degré de torréfaction. En effet, *C. canephora* est plus riche en asparagine que *C. arabica* ainsi le taux d'acrylamide est potentiellement plus élevé.

Le deuxième facteur a également été analysé^[348], l'acrylamide se forme au début de la torréfaction. Les cafés les plus riches en ce composé sont ceux qui ne sont que peu torréfiés. Plus la torréfaction est poussée, moins d'acrylamide est retrouvé, il faut pourtant noter que la capacité antioxydante du café décroît également et le goût du café peut être altéré. La différence en acrylamide est d'environ 30% entre le café le moins torréfié et le plus torréfié.

Lors de la torréfaction, le pic en acrylamide est atteint après environ 2 minutes et se situe à 5 mg/kg de café. Ensuite on assiste à une baisse rapide à fur et à mesure que la torréfaction continue pour atteindre généralement 25 à 30% de la concentration maximale mesurée. Une torréfaction à « basse température » et plus longue élimine le plus efficacement l'acrylamide.

La perte peut être expliquée soit par la polymérisation de l'acrylamide soit par la réaction avec d'autres composés.

Lantz et al.^[349] ont montré que la durée de stockage du café torréfié a également une importance. A température ambiante, dans un récipient fermé, la perte en acrylamide est de 40% après 3 mois et atteint même les 80% après un an. Il faut pourtant ajouter que le café perd son goût et son arôme s'il est stocké trop longtemps.

A noter également que la décaféination ne change pas le taux d'acrylamide, la méthode de préparation du café n'influence pas non plus la concentration et que l'acrylamide est presque entièrement extrait, donc présent dans la boisson.

14.6.4 Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Les HAP sont une famille de composés organiques constitués de deux ou plusieurs cycles aromatiques fusionnés. Ils sont formés lors de la pyrolyse de matière organique, à des températures élevées.^[344] Tous les HAP sont à considérer comme des substances potentiellement cancérigènes.

Les HAP sont donc formés lors de la torréfaction, à des températures de plus de 220°C, on observe l'apparition de phénanthrène, d'anthracène et de benzo[a]anthracène. Pour la formation de pyrène et de chrysène, il faut dépasser les 260°C.^[350] Les auteurs pensent également qu'à des températures élevées, les HAP à bas poids moléculaire (3 cycles aromatiques) sont dégradés et fusionnent pour donner des HAP à haut poids moléculaire (6 cycles aromatiques).

Contrairement à l'acrylamide, les HAP ne sont donc pas détruits par une torréfaction poussée et sont plus présents dans les cafés très torréfiés.^[41]

Il semble pourtant que les HAP de par leur structure très lipophile ne sont que peu extraits dans la boisson. Une concentration de 100 à 200 µg/kg de café moulu n'a pas pu être détectée dans la boisson finale.^[351] Dans le même rapport de ce comité scientifique européen, il est mentionné que la plus haute concentration en HAP (2,9 ng/L) retrouvée dans un café a été pour des grains torréfiés en présence de sucre. Dans l'espresso et le café non filtré, les HAP sont extraits plus efficacement que dans les méthodes avec filtre. Aucune limite pour les HAP n'a été fixée par l'Union Européenne pour le café.

14.6.5 Le furane

Le furane, hétérocycle de formule brute C₄H₄O, peut être présent dans des aliments qui sont transformés par la chaleur, comme c'est le cas du café où le furane apparaît lors de la torréfaction.^[344] La réaction responsable n'est pas bien déterminée, il pourrait s'agir d'une réaction de Maillard, d'une dégradation de glucides et de certains acides aminés, d'une oxydation thermique de l'acide ascorbique, d'acides gras ou de caroténoïdes ou de réactions mettant en jeu des radicaux libres.^[41]

L'enjeu pour la santé est la cytotoxicité surtout au niveau du foie, mais des doses nécessaires pour cette toxicité aiguë ne sont jamais ingérées par l'alimentation. Le risque plus réel est donc plutôt l'effet cancérigène et génotoxique, démontré chez la souris.^[344]

La « European Food Safety Authority »^[352] rapporte des valeurs moyennes de 3 660 µg/kg de grains de café torréfié. Pour les mêmes échantillons testés, sous forme de café moulu la moyenne n'était plus que de 1 936 µg/kg, soit une réduction de plus de 50% de la concentration en furane. Ceci s'explique par le fait que le furane est une substance volatile, si en plus le café moulu reste à l'air libre, ce qui est le cas après ouverture du paquet de café sous vide, on peut réduire de 25% additionnels le taux de furane après une semaine à l'air ambiant. La recommandation de garder le café dans le réfrigérateur, pour préserver l'arôme, préserve également le furane.^[41]

Lors de la préparation, on assiste également à une perte de furane.^[353] Selon la méthode de préparation, on élimine plus ou moins ce composé. Plus le système est ouvert, plus le furane peut s'évaporer. La concentration la plus élevée est retrouvée dans le café préparé par l'automate qui moule les grains juste avant la préparation (88 µg/L), suivi de la French Press (50 µg/L), de l'espresso (44 µg/L), du café filtre (20 µg/L) et de la cafetière à filtre (18 µg/L). Le café soluble est proche du café filtre (21 µg/L).

Guenther et al.^[354] ont également mesuré que le fait de laisser le café sur la plaque chauffante de la cafetière, réduit encore les taux de furane, de 35% après 30 minutes et de 50% après 60 minutes.

Le fait de verser le café dans la tasse et de le laisser refroidir avant de le boire, réduit la concentration de furane de 10% dans les premières minutes.

En conclusion les auteurs estiment que seulement 10% du furane produit lors de la torréfaction arrive en effet dans le corps du consommateur.

L'Union Européenne n'a pas fixé de taux maximal pour le furane. Kuballa et Ruge^[353] pensent, en tenant compte de la marge de sécurité usuelle que le taux maximal devrait être fixé à 2 µg/kg de poids par jour ce qui équivaut à 150 µg pour un adulte de 75 kg. Pour atteindre cette dose, il faudrait boire 3,4 L d'espresso ou 7,5 L de café filtre. Il faut pourtant considérer également les autres sources de furane dans l'alimentation.

14.6.6 Les pesticides

Les pesticides utilisés dans l'agriculture sont divers et variés. Dans la plupart des pays développés, les instances politiques ont fixé des limites à ne pas dépasser.

Dans le livre sur le café^[41], les auteurs citent deux études, une a analysé 60 échantillons de café dans les années 1990 dont 7% étaient contaminés avec des pesticides. La deuxième étude n'a trouvé aucun résidu de pesticides dans 19 échantillons de café vert.

En plus, les résidus, si présents, sont fortement dégradés lors de la torréfaction (85-100%). Les pesticides ne semblent donc pas poser un grand problème en ce qui concerne le café.

14.6.7 Conclusion

Des substances toxiques pour l'Homme peuvent se développer lors du séchage et du stockage du café vert.

- L'ochratoxine, une mycotoxine, peut se développer lors du séchage par voie sèche quand les cerises ne sont pas assez étalées sur les aires et mettent ainsi plus de temps à sécher. C'est un toxique du rein et du foie, cancérigène, mutagène, tératogène et immunosuppresseur.

Cette toxine peut être dégradée plus ou moins en fonction de la durée de torréfaction, avec une élimination de presque 100% pour une torréfaction très poussée.

Si présente dans le café moulu, l'ochratoxine passe entièrement dans la boisson.

- Les amines bioactives sont un signe de contamination bactérienne et de « maltraitance » des cerises de café. La voie de séchage humide prévient dans une

certaine mesure l'apparition de ces amines aux effets divers sur le corps humain, plus ou moins dangereuses. Lors de la torréfaction, ces composés sont presque entièrement dégradés.

La torréfaction est une autre étape clé pour l'apparition de nouvelles molécules, par le biais de la chaleur à laquelle sont soumis les grains de café.

- L'acrylamide, formé à partir de l'asparagine au début de la torréfaction et se dégradant après, est plus présent dans les cafés peu torréfiés avec 30% de plus par rapport aux cafés les plus torréfiés. Il s'agit d'un puissant cancérigène pour lequel la marge de sécurité n'est pas respectée.

Un stockage long peut considérablement diminuer le taux d'acrylamide.

Si présent dans le café moulu, l'acrylamide passe presque entièrement dans la boisson.

- Les HAP formés lors de la pyrolyse de substances organiques sont potentiellement cancérigènes. Ils ne disparaissent pas lors d'une torréfaction plus longue, ils croissent en poids moléculaire, mais ne perdent pas en dangerosité.

Peu solubles dans l'eau, les HAP ne sont retrouvés qu'à des quantités minimes et plutôt dans les cafés préparés par une méthode sans filtre.

- Le furane, apparaissant également à la torréfaction, est cancérigène et génotoxique en administration chronique. Etant assez volatil, le taux de furane diminue à chaque manipulation du café après torréfaction à savoir au moment où le café est moulu, lors du stockage à des températures ambiantes et à la préparation. La perte est plus grande pour les méthodes de préparation avec un système ouvert (à filtre). L'attente du café sur la plaque chauffante ainsi que celle dans la tasse avant de le boire diminuent encore le taux du toxique.

Dix pour cent du taux initial de furane ne sont qu'effectivement ingérés.

- Les pesticides ne posent pas un vrai problème dans le café, peu présents dans les cafés verts, la plupart sont éliminés à la torréfaction.

15 Les applications actuelles de la caféine et du café en médecine

15.1 L'apnée du nouveau-né prématuré

Un nouveau-né est considéré comme prématuré si l'accouchement a lieu avant la 37^e semaine d'aménorrhée. L'apnée du prématuré a une incidence de près de 90% chez les nouveau-nés d'un poids de moins de 1 000 g à la naissance et 25% pour un poids de moins de 2 500 g.^[355]

L'apnée du prématuré est définie comme une pause de respiration de plus de 20 secondes avec bradycardie et cyanose ou pâleur. La cause de cet arrêt de respiration est l'immaturation de la régulation de la respiration, les nouveau-nés « oublient » de respirer.^[356]

Le traitement de cette apnée idiopathique se fait par ventilation en pression positive et/ou par du citrate de caféine, les deux méthodes peuvent être utilisées séparément ou en association.

Le protocole classique pour l'administration du citrate de caféine, utilisé en néonatalogie, est une dose de charge de 20 mg/kg de poids en injection intraveineuse lente. La dose d'entretien est généralement de 5 mg/kg une à deux fois par jour avec un maximum journalier de 10 mg/kg.^[357] Il faut savoir que 2 mg de citrate de caféine équivalent à 1 mg de caféine base. Il faut donc bien contrôler la prescription qui peut être faite en citrate de caféine ou en caféine base pour éviter des erreurs de posologie. On vise un taux sérique compris entre 10 et 20 mg/L de caféine base.

La caféine agit par l'antagonisme des récepteurs à l'adénosine ; en augmentant la sensibilité des centres respiratoires médullaires au CO₂, la fréquence de respiration s'accroît. En même temps, on assiste à une vasodilatation périphérique qui favorise l'apport en oxygène aux tissus ainsi qu'à une vasoconstriction au niveau cérébral. Les muscles lisses se contractent également davantage, ce qui est essentiel au niveau du diaphragme pour une bonne respiration.^[357]

La caféine reste le traitement de première intention, avec moins de toxicité que la théophylline et l'aminophylline, deux autres méthylxanthines. Les effets indésirables sont notamment des tremblements, une insomnie, une tachycardie, une hyperglycémie et des vomissements. L'efficacité du traitement par la caféine consiste en une diminution de plus de 50% des épisodes d'apnée du prématuré voire chez certains une disparition totale. L'utilisation en prophylaxie est toutefois controversée.^[355]

Une précaution d'emploi est l'épilepsie et les états convulsifs. Il faut instaurer une surveillance particulière de la fréquence cardiaque et faire éventuellement des dosages réguliers de la caféine sérique. Il est préconisé d'arrêter le traitement en cas de tachycardie avec plus de 180 battements par minute.^[357]

Le métabolisme de la caféine se fait par le CYP 1A2 dans le foie ; cette enzyme est encore immature chez le prématuré et la caféine est éliminée de façon inchangée dans les urines à 86%. Ceci explique la demi-vie longue de la caféine chez les nouveau-nés de l'ordre de 50 à 100 heures. Après l'arrêt de la caféine, la surveillance du nouveau-né doit se poursuivre encore pendant au moins 4 jours à l'hôpital avant la sortie pour éviter tout accident fatal.^[357]

15.2 La douleur

Il existe un certain nombre de médicaments^[358] qui associent la caféine à un analgésique :

- Associée au paracétamol :
 - o Algodol caféine® (50 mg/500 mg)
 - o Céphaline hauth® (50 mg/500 mg)
 - o Claradol caféiné® (50 mg/500mg)
 - o Théinol® (36,45 mg/405 mg)
- Associée au paracétamol et à la codéine :
 - o Migralgine® (62,5 mg/ 400 mg/ 20 mg)
 - o Prontalgine® (50 mg/ 400 mg/ 20 mg)
- Associée au paracétamol et à l'opium :
 - o Lamaline®
 - Gélule : 30 mg/300 mg/10 mg de poudre d'opium
 - Suppositoire : 50 mg/500 mg/ 15 mg d'extrait d'opium
- Associée au paracétamol et à l'acide acétylsalicylique :
 - o Actron® (40 mg/133 mg/267 mg)
- Associée à l'acide acétylsalicylique :
 - o Antigrippine® (10 mg/500 mg et 100 mg de vitamine C)
 - o Asproaccel® (50 mg/500 mg)
 - o Métaspirine® (25 mg/475 mg)
- Associée à l'acide acétylsalicylique et à la codéine :
 - o Sédaspir® (50 mg/500 mg/20 mg)

Initialement l'ajout de caféine dans les antalgiques avait comme but de combattre la fatigue (des opioïdes notamment). Mais à partir des années 1980, on s'est aperçu que les analgésiques contenant de la caféine étaient plus puissants que ceux qui n'en contenaient pas (d'un facteur 1,41 pour le paracétamol ou l'acide acétylsalicylique avec 65 mg de caféine).^[359]

Granados-Soto et Castañeda-Hernández^[360] ont proposé un mécanisme pour la potentialisation antinociceptive. La caféine n'augmente pas la biodisponibilité des AINS ou du paracétamol ni la concentration plasmatique, mais semble à l'origine d'un décalage de la courbe de concentration-réponse. En clair, l'effet antalgique est le même pour une dose moins élevée d'AINS ou de paracétamol.

Dans le livre *Methylxanthines*^[361], l'auteur passe en revue certaines études et conclut que la caféine n'inhibe pas l'activité de la COX, mais celle de la prostaglandine E₂, acteur majeur dans les phénomènes d'inflammation et de douleur. La caféine, sans inhiber l'activité de la COX-2, en empêche la synthèse. Ces deux effets sont dus à l'antagonisation des récepteurs A_{2A}. En plus, l'antagonisme d'un autre récepteur à l'adénosine, le A_{2B}, augmente le relargage de noradrénaline, un puissant neurotransmetteur intervenant dans le système de l'inhibition de la douleur. Pour les dérivés morphiniques, la potentialisation est également due à l'antagonisation des récepteurs A_{2B}.

Derry et al.^[362], après avoir revu certaines études, concluent qu'une dose de 100 mg et plus de caféine peut augmenter de 5 à 10% l'effet antalgique. Pour des doses de moins de 65 mg de caféine les effets ne sont que très faibles, ceci est probablement dû au fait que l'analgésique associé est également trop peu dosé.

Pour les médicaments, disponibles à l'officine, associant de l'acide acétylsalicylique ou du paracétamol à de la caféine, la prise d'un comprimé/sachet ne suffit donc pas pour avoir le bénéfice de la caféine. Etant donné que le paracétamol ou l'acide

acétylsalicylique ne sont dosés qu'à maximum 500 mg et que même pour les produits contenant de la codéine la dose maximale en codéine par prise n'est pas atteinte, on peut prendre deux comprimés/sachets par prise. L'intérêt de la caféine dans la spécialité Antigrippine® est probablement petit.

15.3 La migraine

Quant à la migraine, les effets d'adjuvant de la caféine pour potentialiser les analgésiques jouent bien sûr également, mais un autre effet se rajoute. Il s'agit de l'effet vasoconstricteur au niveau cérébral. En effet, la migraine est due à une vasodilatation et des médicaments comme les triptans agissent également à ce niveau en induisant une vasoconstriction.^[359] La dose de caféine doit être assez importante, de l'ordre de 300 à 500 mg, pour être efficace.

L'effet vasoconstricteur cérébral est également utilisé dans certains services cliniques pour combattre les céphalées post-ponction lombaire, mais vu les doses importantes de caféine et de café nécessaires, cette méthode ne fait pas l'unanimité.^[363] Chez certains patients, les doses de caféine peuvent en effet provoquer des fibrillations cardiaques plus graves que le problème initial.

La spécialité Gynergène caféiné® associe 1 mg de tartrate d'ergotamine à 100 mg de caféine.^[358] L'ajout de caféine augmente l'absorption ainsi que la durée de l'effet de l'ergotamine.^[364] L'absorption est d'au moins 44% plus importante avec la caféine ce qui est essentiel pour une molécule dont la biodisponibilité n'est que d'un pour cent.^[365] Même si cette ancienne molécule qu'est l'ergotamine est plus efficace que les AINS dans la migraine, elle n'arrive pas à la hauteur des triptans, plus performants et avec des effets indésirables moins dangereux.

Egalement pour favoriser l'absorption d'un dérivé de l'ergot de seigle, la dihydroergocryptine, la caféine est ajoutée dans le médicament Vasobral® (4 mg de dihydroergocryptine et 40 mg de caféine).

15.4 La fatigue

Trois médicaments se servent également des propriétés antiasthéniques de la caféine.^{[358][364]}

- Guronsan® qui associe 500 mg d'acide ascorbique et 400 mg de glucuronamide à 50 mg de caféine. L'indication est le traitement d'appoint d'une fatigue, sans maladie sous-jacente.
- Alepsal® qui associe du phénobarbital à de la caféine (présentations de 15 mg/3,6 mg, 50 mg/12,5 mg, 100 mg/25 mg et 150 mg/87,5 mg). La caféine est ajoutée pour atténuer la somnolence induite par le phénobarbital qui est un anticonvulsivant, mais aussi sédatif et hypnotique.
- Mercalm® qui associe 50 mg de diménhydrinate, un antihistaminique H₁ à visée antiémétique dans le mal des transports, très sédatif, à 10 mg de caféine pour compenser la sédation.

15.5 *Kaffeekohle*^[366]

Ce médicament à base de charbon de café est disponible sur le marché allemand sous le nom de *Carbo Königsfeld*®. Cette spécialité est produite en torréifiant des grains de café vert séchés jusqu'à carbonisation ; le médicament se présente sous forme de poudre sans excipient se gardant 5 jours après ouverture. L'indication de la *Kaffeekohle* est la diarrhée aiguë (2,3 g quatre fois par jour)

15.6 L'homéopathie

Le caféier ne fait plus partie de la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée Française.

Le café vert a une monographie dans le chapitre sur les Substances d'origine végétale ainsi que dans le chapitre sur les Préparations homéopathiques.^[367]

La monographie de janvier 1994 est toujours en vigueur dans la 11^e édition de 2012. Le café vert, graine privée du tégument et séchée de *C. arabica* ou *C. canephora* ainsi que leurs variétés, doit contenir au moins 1% de caféine par rapport à la drogue séchée.

Les essais sont constitués des Eléments étrangers, d'une Chromatographie sur couche mince, de la Perte à la dessiccation et des Cendres totales.

Le dosage de la caféine se fait par une chromatographie liquide.

Pour les préparations homéopathiques avec *Coffea cruda* ou café vert, le café doit satisfaire aux exigences de la monographie *Café vert*.

La souche, la teinture mère à teneur en éthanol de 65 pour cent V/V, contient au minimum 0,06 pour cent de caféine m/m.

L'identification se fait sur une Chromatographie sur couche mince, les essais sont l'Éthanol et le Résidu sec. Le dosage par chromatographie liquide recherche la teneur en caféine.

Il existe deux types de souches de café en homéopathie, *Coffea cruda* et *Coffea tosta*. Le premier est le café vert et le deuxième est le café torréfié. Les indications des deux types de café restent les mêmes, certaines personnes ne tolèrent pas le *C. cruda* et peuvent avoir recours au *C. tosta*.^[368]

Les indications sont :

- l'insomnie
- la douleur et les céphalées
- l'hyperactivité et les troubles du comportement en cas d'euphorie et d'irritabilité.
- en gynécologie dans le prurit vulvaire

Il existe un autre médicament avec des substances homéopathiques, le Céphyl®, mais bien que fabriqué par Boiron, ce produit contient également des substances à doses allopathiques tels 330 mg d'acide acétylsalicylique et 36,6 mg de caféine, associées à des teintures de Belladone, d'Iris, de Noix vomique, de Spigélie anthelmintique et du Gelsémium à 0,004 µg. L'indication de la spécialité est la douleur et la fièvre.^[358]

15.7 La dermocosmétologie

Deux gels sont enregistrés en tant que médicament dans le traitement local de l'obésité, il s'agit de la Lipoféine® et de la Percutaféine®, les deux spécialités sont à 5% de caféine. L'application de 10 à 20 grammes de gel se fait en massage pendant 5 à 6 semaines.^[358]

Herman et Herman^[369] ont expliqué les mécanismes d'action de la caféine en cosmétologie.

La pénétration de la caféine dans la peau est maximale dans les formulations en nanoémulsion eau dans huile. Une suspension aqueuse avec des microparticules de 2,8 µm, concentrées à 2,3 mg de caféine par gramme de particule, arrive également à pénétrer efficacement dans la peau.

La caféine possède une action anticellulite en augmentant la concentration en AMPc ce qui active la lipolyse ; elle active également une lipase hormono-sensible pour dégrader les triglycérides.

En augmentant la circulation sanguine dans les capillaires, la caféine peut réduire ainsi l'accumulation d'eau et de lymphes contribuant également à la cellulite. Elle peut également être utilisée pour réduire les yeux gonflés.

La caféine utilisée dans des shampooings peut, dans une certaine mesure, ralentir la perte des cheveux, en inhibant l'activité phosphodiésterasique ce qui augmente l'AMPc. Ceci résulte en une meilleure distribution des nutriments au niveau du bulbe folliculaire, en réduisant la tension dans les muscles lisses autour du follicule et en améliorant l'apport en sang par la microcirculation sanguine.

Il s'ajoute l'inhibition de la 5- α -réductase qui convertit la testostérone en dihydrotestostérone, responsable de la calvitie. Un contact de 2 minutes avec du shampooing caféiné suffit pour avoir une stimulation pendant 48 h de la croissance folliculaire.

Le grand problème pour tous les produits cosmétiques à base de caféine, limitant leur efficacité, est la mauvaise utilisation. Il faut que la caféine puisse pénétrer la barrière cutanée pour agir en profondeur sur notamment la cellulite, il faut donc un massage suffisamment long et assez de produit pour avoir des résultats. Pour les shampooings caféinés il en est de même, il faut un contact convenable pour être efficace.

16 Les interactions^{[364][370][371][372]}

La substance qui est à la base de la plupart des interactions est la caféine. Elle est métabolisée principalement par le CYP 1A2 et toute autre substance administrée concomitamment, dégradée par cette même enzyme, interagira avec la caféine.

Les fluoroquinolones, antibiotiques utilisés dans les infections urinaires, ralentissent l'élimination de la caféine :

- Enoxacine (Enoxor[®]) : diminution de 80% du métabolisme.
- Pefloxacin (Péflacine[®]) : diminution de 47% du métabolisme.
- Norfloxacine (Noroxine[®]) et Ciprofloxacine (Ciflox[®]) : diminution de l'ordre de 35% du métabolisme.

Les effets de la caféine seront donc prolongés ce qui peut résulter en des palpitations, une excitation, des tremblements, des sueurs et dans certains cas même des hallucinations.^[373]

Le rajout de lait dans le café résulte en une complexation des fluoroquinolones avec le Ca²⁺ du lait, ce qui rend, en fonction de la quantité de lait, les antibiotiques moins efficaces voire inefficaces.

Tous les contraceptifs oraux baissent la clairance de la caféine de 40%.

Il faut avoir une précaution particulière avec les médicaments antidépresseurs et notamment la Fluvoxamine (Floxyfral[®]), inhibiteur de la recapture de la sérotonine, mais aussi certains tricycliques comme l'Imipramine (Tofranil[®]), la Clomipramine (Anafranil[®]) et l'Amitriptyline (Laroxyl[®]) et avec la Miansérine (Athymil[®]), un tétracyclique. Tous ces antidépresseurs sont métabolisés par le CYP 1A2 ce qui entraîne que leurs effets ainsi que celui de la caféine seront potentialisés par un ralentissement de l'élimination. Pour la Fluvoxamine, l'effet est le plus prononcé, la demi-vie de la caféine passe de 4,9 à plus de 30 heures.

Dans la liste des médicaments qui freinent le métabolisme de la caféine, on retrouve :

- un antiépileptique, le Stiripentol (Diacomit[®]) ;
- un antiarythmique, la Mexiletine ;
- deux antifongiques, le Fluconazole (Triflucan[®]) et la Terbinafine (Lamisil[®]) ;
- la Methoxsalène (Méladinine[®]), un antipsoriasisique ;
- la Cimétidine (Tagamet[®]), un antiulcéreux, anti-H₂.

Des médicaments induisant le CYP 1A2 diminuent les effets de la caféine en favorisant son élimination. On trouve :

- l'Oméprazole (Mopral[®]), un inhibiteur de la pompe à protons et dans une moindre mesure le Lansoprazole (Ogast[®]) ;
- la phénytoïne (DiHydan[®]), un antiépileptique.

Il faut également ajouter que la fumée de cigarette induit le métabolisme de la caféine et diminue la demi-vie de 50%. D'autres inducteurs non-médicamenteux sont la viande grillée et les légumes de Brassicacées tels le chou, le radis, le brocoli, le chou-fleur et autres.

Pour certains antipsychotiques comme les phénothiazines, la Loxapine et l'Halopéridol, il a été montré *in vitro* que le café (ainsi que le thé d'ailleurs) induit la formation de

précipités probablement par complexation avec les polyphénols. Ceci pourrait avoir une incidence sur l'absorption des médicaments.

Pour la Clozapine (Leponex®), un neuroleptique, les effets indésirables augmentent à cause de la compétition avec la caféine pour le CYP 1A2.^[329]

Pour la théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme, mais également un produit de dégradation de la caféine, la concentration plasmatique augmente, en même temps que les effets indésirables. Ce médicament à marge thérapeutique étroite nécessite donc limiter la consommation de caféine (café, thé et sodas inclus).

En ce qui concerne le lithium, ancien médicament utilisé dans les troubles bipolaires, la clairance rénale augmente. Un arrêt soudain du café chez une personne équilibrée avec une forte dose de lithium peut donc entraîner des effets indésirables graves, dus à une augmentation importante de la lithémie.

Une interaction particulière est observée avec la dipyridamole (Persantine®), par voie injectable, utilisée comme vasodilatateur. La caféine réduit cet effet. Il est donc préconisé d'arrêter un traitement par la caféine au moins 5 jours avant l'injection et de ne boire aucune boisson contenant de la caféine dans les 24 heures précédant l'intervention.

L'éphédrine, disponible en injectable pour traiter l'hypotension en cas d'anesthésie, est également vendue sur internet pour perdre du poids et augmenter le métabolisme. Comme la caféine, c'est un stimulant. En association les deux substances peuvent provoquer une hypertension avec tachycardie, ceci pouvant avoir des conséquences plus ou moins dangereuses comme des céphalées, du vertige, des tremblements mais également des psychoses, des arythmies cardiaques, un infarctus et un AVC. Si lors d'une intervention chirurgicale, en présence d'un médecin anesthésiste, il n'y a pas de risque, l'association naïve de ces deux substances par un amateur peut être fatale.

Comme déjà décrit page 110, la caféine contrecarre les effets des médicaments sédatifs tels les benzodiazépines, dont il convient donc d'adapter les doses.

L'absorption du fer est également inhibée par les polyphénols du café (page 73).

Parfois, il est donc important de décaler la prise de médicament et la consommation de café pour ne pas courir de risques inutiles avec, pour les moindres, un effet plus prononcé du café, mais pour les plus dangereux un dérèglement du traitement.

17 Conclusion

Si au début le café a été diabolisé, de plus en plus d'effets positifs lui sont attribués au fil des études.

Les effets du café peuvent considérablement varier en fonction de certains facteurs. Bien sûr la qualité du café vert doit être impeccable, après intervient la torréfaction, une étape cruciale qui fait apparaître de nouvelles molécules et en détruit d'autres.

Le pouvoir antioxydant du café diminue avec une torréfaction poussée à cause de la dégradation des ACGs, mais il y a également formation de mélanoidines au pouvoir antioxydant. L'effet antioxydant va surtout jouer au niveau de la neutralisation des ERO, aidant ainsi dans la prévention de la MA, de DT2 (facteur de risque également pour les maladies CV ainsi que pour la goutte). L'athérosclérose est également prévenue par les composés polyphénoliques du café, au niveau du foie la protection face à des toxiques se fait aussi par l'effet antioxydant. Parfois les polyphénols jouent un rôle ambivalent, la chélation du fer peut être positive pour diminuer les crises de goutte, mais elle sera négative en cas de carence en fer, en diminuant son absorption.

Les ACGs sont également en partie responsables de l'acidité gastrique, cet effet est partiellement annulé par le NMP qui se forme à partir de la trigonelline lors de la torréfaction.

La torréfaction est également à l'origine de produits potentiellement cancérigènes comme l'acrylamide, les HAP et le furane.

Le composé primaire du café, la caféine est bien sûr aussi responsable d'effets sur la santé et c'est en fait le seul composé qui a trouvé une application sous forme purifiée dans des médicaments.

L'antagonisme des récepteurs à l'adénosine est à la base de la plupart de ses actions sur la santé. Dans la MA, elle stimule l'activité cognitive et contre les principales causes qui sont la production d'A β , de protéine Tau et de ERO. Pour la MP, l'antagonisation des récepteurs A_{2A} prévient l'excitotoxicité du glutamate et la mort neuronale. La structure xanthique est même considérée dans le développement de nouveaux médicaments dans la MP. Dans le DT2 l'action de la caféine est peu élucidée, elle semble contribuer, mais pas seule, aux effets protecteurs.

Dans les maladies CV, la caféine fait croître sensiblement la PA.

Sur le foie, elle agit en tant que protecteur, dont témoigne la baisse des ALAT. Elle pourrait même se substituer au glutathion pour protéger le foie de ERO.

A basse concentration, elle semble pourtant plutôt favoriser l'inflammation.

De par sa structure, la caféine peut protéger dans une certaine mesure de la goutte.

Attention pourtant lors de la grossesse, la caféine peut diminuer les chances de fécondation et les risques de fausses couches en absence d'autres effets favorisants ; un effet tératogène n'a pas pu être montré, mais les mouvements ainsi que le poids et la taille du fœtus sont diminués. La consommation maternelle de café lors de l'allaitement n'influence pas le nouveau-né.

Dans l'ostéoporose la caféine favorise l'excrétion de calcium, c'est elle également qui augmente transitoirement la diurèse après consommation de café et qui est responsable en partie de l'acidité gastrique et du RGO.

A la base du caféisme, elle peut provoquer une dépendance, de l'anxiété, des troubles du sommeil et même favoriser des psychoses.

La trigonelline, dégradée partiellement lors de la torréfaction, favorise l'excroissance des neurites ce qui promeut une bonne mémoire. Certains effets bénéfiques ont également pu être montrés *in vitro* sur le diabète ainsi que sur la chimiorésistance.

La présence de deux composés, le cafestol et le kahweol, dépend de la méthode de préparation du café. En effet, lipophiles, ces diterpènes sont retenus par le papier filtre et on ne les retrouve que dans les méthodes de préparation sans filtre.

Leur action est ambivalente. Ils favorisent l'apparition du LDL, mais ils sont également anti-inflammatoires et essentiels dans l'hépatoprotection, en diminuant le temps de contact avec des substances toxiques et potentiellement cancérigènes.

L'action sur l'apparition des cancers varie en fonction du type considéré, la consommation de café est soit protectrice soit indifférente soit favorisante.

Il est très difficile de tirer une conclusion nette et tranchée. Ceci pour plusieurs raisons :

- Beaucoup d'études se font *in vitro* ou sur culture cellulaire, la transposition vers l'Homme ne peut se faire correctement.
- Pour les études rétrospectives avec questionnaire, dans lesquelles les chercheurs demandaient aux personnes sondées de se souvenir parfois de leur consommation de café des 30 dernières années, il est difficile de recueillir des informations précises.
- Même pour les études prospectives, il y a une certaine marge d'erreur sur la consommation de café due au fait que selon le type de café ainsi que la méthode de préparation choisie et le dosage en café, la composition des constituants ingérés varie considérablement. Ceci fait qu'en dehors des études bien encadrées, mais à échantillon beaucoup plus restreint (donc moins représentatives), où tous les participants ont eu la même quantité de café, il n'y a, pour la plupart, pas de dose de café bien définie.
- Le grand problème, si on compare donc des études, est que très rarement on a une concentration bien définie par exemple en caféine, mais que souvent les résultats sont donnés en tasses de café par jour.
- Ce n'est que très récemment qu'on s'est intéressé au café et à la santé.

Les résultats des études sont donc plutôt à prendre qualitativement que quantitativement, mais une tendance se dégage néanmoins, comme pour toute autre substance, la règle d'or s'applique : C'est la dose qui fait le poison. Une ingestion de grandes quantités de café est potentiellement très néfaste.

Des études très encadrées doivent être menées pour pouvoir émettre des recommandations officielles.

Toutefois, en considérant bon nombre des études conduites, une tendance semble se dessiner. La consommation de 2 à 3 tasses de café équivalant à peu près à 200 à 300 mg de caféine par jour sera sans problème (sauf sensibilité extrême) et cette dose aura des effets plutôt positifs sur la santé. Pour profiter au maximum des bienfaits, le café sera bu noir, sans sucre.

Il faut quand même garder à l'esprit que le café ne reste qu'un aliment parmi tant d'autres, que nous consommons tous les jours, et que seulement une bonne hygiène de vie en dévoilera les effets bénéfiques potentiels.

18 Glossaire

APG III

Classification phylogénétique des Angiospermes, établie par l'Angiosperms Phylogeny Group. La troisième version est sortie en 2009, pour remplacer la deuxième de 2003 ainsi que la première de 1998. La classification se fait par l'analyse de deux gènes chloroplastiques ainsi que d'un gène nucléaire du ribosome, mais peuvent s'ajouter d'autres données.

Précipitation en cm d'eau

Pour mesurer la quantité d'eau tombée sur un territoire pendant une période (pluviométrie), on peut utiliser le nombre de litres par mètre au carré (L/m²). Ceci équivaut à des millimètres par mètre au carré (mm/m²) cette unité de mesure est souvent abrégée par mm.

1 mm de pluie équivaut à 1 litre d'eau par m²
1 cm de pluie correspond donc à 10 litres d'eau par m²

Pour la plantation de caféiers on a besoin de 190 à 200 cm de pluie donc 1900 à 2000 litres d'eau par m² par an (à Nancy par exemple la pluviométrie annuelle est de 80 à 90 cm).

La dose létale 50 (DL₅₀)

C'est une unité de mesure en toxicologie. Il s'agit de la dose à administrer pour laquelle 50% des cobayes meurent.

Les réactions de Maillard

Ce sont des réactions entre sucres réducteurs et des acides aminés. Elles requièrent de la chaleur pour se dérouler. Il y a formation de nouvelles liaisons pour donner des produits contribuant à l'arôme ainsi que des polymères azotés et des mélanoidines bruns. Il y a aussi potentiellement formation d'acrylamide, un cancérigène probable.

MMSE

Le *Mini-Mental State Examination*, le mini-examen de l'état mental a été élaboré par Folstein en 1975 comme un test simple et standardisé pour vérifier la performance des fonctions cognitives des sujets et éventuellement quantifier leur déficit. Le test comporte 30 items, des questions ou des tâches, qui explorent l'orientation dans le temps et l'espace, la mémoire, l'attention, le langage, l'exécution d'actes.

Le test est coté sur 30, une note supérieure à 27 est considérée comme correcte, à partir de 24 on commence à parler de démence, avec différentes classes pour qualifier le degré de démence.

Ce test a certaines limites, le niveau d'éducation notamment. Il est plutôt utilisé pour comparer l'état cognitif d'une personne dans le temps. Pour le diagnostic d'une démence, il faut bien interpréter le test et faire des examens complémentaires.

OR/RR

Le risque relatif (RR) est un outil statistique qui définit la chance qu'un événement arrivant à un groupe de personnes A, par exemple une maladie, arrive également à un autre groupe de personnes B.

Si le rapport est proche de 1, l'événement est indépendant du groupe, si le rapport est supérieur l'événement est plutôt un facteur favorisant la maladie. A l'inverse, un rapport inférieur à 1 décrit un facteur protecteur.

Le *Odds ratio* (OR) ou le rapport des chances est utilisé dans des études de cas-témoin. Dans le cadre de ce travail, il est à considérer comme équivalent au RR.

Méta-analyse

Il s'agit d'un outil statistique qui analyse et combine les résultats de plusieurs études sur un même sujet pour en tirer une conclusion. L'intérêt d'une telle analyse est que l'échantillon analysé est beaucoup plus important. Elle est néanmoins limitée par les différences qui peuvent exister entre la conduite des études analysées. Parfois des résultats contradictoires ne permettent pas de conclure de façon précise.

ORAC

Pour déterminer la capacité d'absorption des radicaux oxygénés d'une substance, on met une sonde fluorescente en présence de radicaux oxygénés et on mesure l'intensité de la fluorescence. Les radicaux vont attaquer les molécules fluorescentes et donc diminuer l'intensité. Plus une substance est neutralisante des radicaux, plus il y a conservation de la fluorescence. Généralement on mesure l'intensité pendant 35 minutes, puis on trace la courbe en fonction du temps et on compare à un standard qui est un analogue de la vitamine E (le trolox) ; les résultats sont donnés en équivalent de trolox.

La pince hyperinsulinémique

On maintient le taux d'insuline dans le sang à 100 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en injectant constamment de l'insuline. Ensuite, on injecte du glucose en variant les doses. Le but est de trouver l'état stationnaire de la concentration de glucose dans le sang. Ici la vitesse de perfusion de glucose équivaut au captage du glucose par tous les tissus, c'est la sensibilité à l'insuline. Elle est exprimée en $\text{mg de glucose}/(\text{min} \cdot \text{kg}) / (100 \text{ mU d'insuline}/\text{L})$, c'est une unité de sensibilité à l'insuline, plus elle est élevée plus un individu est sensible à l'insuline.

La concentration inhibitrice médiane (CI_{50})

Il s'agit d'un terme pour quantifier l'efficacité d'un antagoniste sur une fonction biologique. La CI_{50} est la concentration nécessaire pour inhiber 50% de l'activité d'une enzyme par exemple.

19 Bibliographie

- [1] « L'histoire du Café ». Disponible sur : <http://www.maisonducafe.com/fr-FR/Retail/Delaplantealadegustation/LhistoireduCafe/> (consulté le 30 mai 2012)
- [2] « La grande histoire du café - Doctissimo ». Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr/html/nutrition/dossiers/cafe/14389-histoire-cafe.htm> (consulté le 30 mai 2012)
- [3] « Origines et histoire du café ». Disponible sur : http://www.mon-cafe.fr/origines-et-histoire-ci-2_14.html (consulté le 30 mai 2012)
- [4] « Geschichte des Kaffees ». Disponible sur : <http://www.geschichte-kaffee.de/> (consulté le 30 mai 2012)
- [5] « Coffee - CoffeeResearch.org ». Disponible sur : <http://www.coffeeresearch.org/> (consulté le 30 mai 2012)
- [6] « Home - National Coffee Association ». Disponible sur : <http://www.ncausa.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=1> (consulté le 30 mai 2012)
- [7] « Coffee @ nationalgeographic.com ». Disponible sur : <http://www.nationalgeographic.com/coffee/ax/frame.html> (consulté le 30 mai 2012)
- [8] **CENTRE DE COOPERATION INTERNATIONALE EN RECHERCHE AGRONOMIQUE POUR LE DEVELOPPEMENT.** « Le café, des territoires & des hommes » [En ligne]. février 2003. Disponible sur : http://www.cirad.fr/content/download/1885/14853/version/1/file/cafe_terroir.pdf (consulté le 31 mai 2012)
- [9] **DEUTSCHER KAFFEEVERBAND E.V.** « Botanik ». Disponible sur : <http://www.kaffeeverband.de/kaffeewissen/von-der-pflanze-zur-bohne/kaffeeanbau/botanik> (consulté le 31 mai 2012)
- [10] « Tout savoir sur le café - CIRAD ». Disponible sur : <http://www.cirad.fr/publications-ressources/science-pour-tous/dossiers/cafe/ce-qu-il-faut-savoir> (consulté le 9 juillet 2012)
- [11] **COLLECTIF.** « Encyclopédie des plantes médicinales ». Larousse, 2001. ISBN : 2035602521.
- [12] **CHARRIER A. & BERTHAUD J.** « i, 2 BOTANICAL CLASSIFICATION OF COFFEE ». 1985.
- [13] « Kaffee, der etwas andere Kirschbaum - Costa Rica Hochland Kaffee - Tico Fino Kaffee Shop ». Disponible sur : http://www.tico-fino.com/shop_content.php/coID/32 (consulté le 31 mai 2012)
- [14] « Cafeier ». Disponible sur : <http://www.aromatiques.com/fichesculture/cafeier.html> (consulté le 3 juin 2012)
- [15] « Caféologie - Formation sur le Café ». Disponible sur : <http://www.toutsurlecafe.fr/> (consulté le 6 juin 2012)
- [16] « Le Coin du Spécialiste - Café - arabica - Les Amoureux du Café ». Disponible sur : <http://www.lesamoureuxducafe.fr/categorie-coin-des-specialistes.htm> (consulté le 6 juin 2012)
- [17] « Le café ». 2004. Disponible sur : <http://sites.estvideo.net/cafe/> (consulté le 9 juin 2012)
- [18] « Classification of Plant Families - APG III ». Disponible sur : <http://theseedsite.co.uk/class4.html> (consulté le 3 juin 2012)

- [19] « Sexualité chez la plantes - Caféier (*Coffea* spp.) - Fleur ». Disponible sur : <http://www.afd.be/~plant-ch/cafeier/sexualit/Flecafe.htm> (consulté le 3 juin 2012)
- [20] « Biggest Coffee Producers (Top world coffee producers) ». Disponible sur : <http://cameciob.hubpages.com/hub/Biggest-Coffee-Producers> (consulté le 9 juin 2012)
- [21] « World's Top 10 Coffee-Producing Countries in 2010-2011 - Bloomberg ». Disponible sur : <http://www.bloomberg.com/news/2011-08-19/world-s-top-10-coffee-producing-countries-in-2010-2011-table-.html> (consulté le 9 juin 2012)
- [22] « Le café et la santé ». Disponible sur : <http://www.bluejean.fr/aliments/cafe.php> (consulté le 20 juin 2012)
- [23] « International Coffee Organization ». Disponible sur : <http://www.ico.org/> (consulté le 20 juin 2012)
- [24] « Coffee Cultivation Guide » [En ligne]. 2008. Disponible sur : <http://www.indiacoffee.org/userfiles/file/Coffee%20Cultivation%20Guide%20-%20Coffee%20Kaipidi.pdf> (consulté le 9 juillet 2012)
- [25] « Coffee Farming and Cultivation ». Disponible sur : <http://www.pinoybisnes.com/agri-business/coffee-farming-and-cultivation/> (consulté le 9 juillet 2012)
- [26] « Kaffeeanbau - rohkaffees.de ». Disponible sur : <http://www.rohkaffees.de/kaffeeanbau.html> (consulté le 9 juillet 2012)
- [27] « Petite pousse de caféier, Pakxon, Lao Peoples Dem Rep ». Disponible sur : <http://blog.travelpod.com/travel-photo/cpasifou/1/1301864685/petite-pousse-de-caf-ier.jpg/tpod.html> (consulté le 9 juillet 2012)
- [28] « Site du Genoscope ». Disponible sur : <http://www.genoscope.cns.fr/spip/> (consulté le 11 juillet 2012)
- [29] **BIEYSSE D., MANGA B., MOUEN BEDIMO J. A. et al.** « L'antracnose des baies une menace potentielle pour la culture mondiale de l'Arabica ». *Plant. Rech. Dév* [En ligne]. 2002. Disponible sur : http://www.cirad.fr/cirad_fr/content/download/3703/29590/version/1/file/art-anthrac.pdf (consulté le 11 juillet 2012)
- [30] « *hypothenus_hampeii*.pdf ». Disponible sur : http://www.caripestnetwork.org/vtt/docs/datasheets/coleoptera/hypothenus_hampeii.pdf (consulté le 11 juillet 2012)
- [31] « Plantwise ». Disponible sur : <http://www.plantwise.org/> (consulté le 11 juillet 2012)
- [32] **TEUTSCH I. A.** « Einfluss der Rohkaffeeverarbeitung auf Aromastoffveränderungen in gerösteten Kaffeebohnen sowie im Kaffeegetränk. » [En ligne]. 25 octobre 2004. Disponible sur : <http://tumb1.biblio.tu-muenchen.de/publ/diss/ch/2004/teutsch.pdf> (consulté le 15 juillet 2012)
- [33] **BAREL M.** « Cafe: De la Cerise a la Tasse » [En ligne]. réf.: F6160. In : *Techniques de l'ingénieur*, 2008. 18 p. Disponible sur : <http://www.techniques-ingenieur.fr/> (consulté le 19 juillet 2012)
- [34] « The Bean Blog ». Disponible sur : <http://freshofftheroast.wordpress.com/> (consulté le 15 juillet 2012)
- [35] « Machines-a-cafe-expresso ». Disponible sur : <http://www.machines-a-cafe-expresso.com/torrefaction-du-cafe.php> (consulté le 25 juillet 2012)

- [36] **EDWARDS B.** « America's Favorite Drug: Coffee and Your Health ». Berkeley, Calif : Odonian Press, 1992. 111 p.
- [37] « How instant coffee is made ». Disponible sur : <http://www.madehow.com/Volume-3/Instant-Coffee.html> (consulté le 25 juillet 2012)
- [38] **SCOTT R.** « Coffee FAQ ». Disponible sur : <http://www.thecoffeefaq.com/> (consulté le 29 juillet 2012)
- [39] « ChacunSonCafé : Machines à café, cafetières expresso, café en grains, moulu, dosette ». Disponible sur : <http://www.chacunsoncafe.fr/> (consulté le 1 août 2012)
- [40] « Find Best Coffee Makers with insightful Coffee Maker Reviews ». Disponible sur : <http://www.oncoffeemakers.com/> (consulté le 1 août 2012)
- [41] **CHU Y.-F.** « Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention ». Ames, Iowa : Wiley-Blackwell, 2012. 352 p.
- [42] **BRACH S. & PETER B.** « Kaffee - die Chemie eines alltäglichen Getränkes ». Disponible sur : <http://www.dr-bernhard-peter.de/Apotheke/Phytochemie/Kaffee.htm> (consulté le 31 mai 2012)
- [43] **GOVERNEMENT DU CANADA S. C.** « Votre santé et vous - Caféine [Santé Canada, 2010] ». 2011. Disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/food-aliment/cafeine-fra.php> (consulté le 25 août 2012)
- [44] « Caffeine content for coffee, tea, soda and more - MayoClinic.com ». Disponible sur : <http://www.mayoclinic.com/health/cafeine/AN01211> (consulté le 25 août 2012)
- [45] **MCCUSKER R. R., GOLDBERGER B. A., & CONE E. J.** « Caffeine content of energy drinks, carbonated sodas, and other beverages ». *Journal of analytical toxicology*. 2006. Vol. 30, n°2, p. 112-114.
- [46] **CHABAUD M.** « La Caféine » [En ligne]. 2010. Disponible sur : http://www.chumontpellier.fr/publication/inter_pub/R277/A5270/LaCafeine.pdf (consulté le 25 août 2012)
- [47] « Caffeine Pathway, Pharmacokinetics [PharmGKB] ». Disponible sur : <http://www.pharmgkb.org/pathway/PA165884757#tabview=tab0&subtab=> (consulté le 25 août 2012)
- [48] « La caféine Pharmacologie ». Disponible sur : [http://www.news-medical.net/health/Caffeine-Pharmacology-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Caffeine-Pharmacology-(French).aspx) (consulté le 25 août 2012)
- [49] « What happens if you overdose? | Coffee and Caffeine FAQ ». Disponible sur : <http://coffeefaq.com/site/node/12> (consulté le 25 août 2012)
- [50] **RIBEIRO J. A. & SEBASTIAO A. M.** « Caffeine and adenosine ». *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010. Vol. 20, p. 3-15.
- [51] « Pharmacorama - Adénosine ». Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Adenosinea2.php> (consulté le 25 août 2012)
- [52] « coffeechemistry.com - the leading information portal on coffee science and chemistry ». Disponible sur : <http://www.coffeechemistry.com/> (consulté le 26 août 2012)
- [53] **TICE R.** « Trigonelline Review of Toxicological Literature » [En ligne]. 2007. Disponible sur : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5570#x332> (consulté le 26 août 2012)

- [54] « Pharmacological Effect of Trigonelline | eHow.com ». Disponible sur : http://www.ehow.com/about_6789203_pharmacological-effect-trigonelline.html (consulté le 26 août 2012)
- [55] **DEL RIO D., STALMACH A., CALANI L. et al.** « Bioavailability of Coffee Chlorogenic Acids and Green Tea Flavan-3-ols ». *Nutrients* [En ligne]. 29 juillet 2010. Vol. 2, n°8, p. 820-833.
- [56] **TICE R.** « Cafestol and Kahweol Review of Toxicological Literature » [En ligne]. 1999. Disponible sur : http://www.ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/Cafestol.pdf (consulté le 26 août 2012)
- [57] **DIÁAZ-RUBIO M. E. & SAURA-CALIXTO F.** « Dietary Fiber in Brewed Coffee ». Disponible sur : <http://www.aseanfood.info/Articles/11018325.pdf> (consulté le 26 août 2012)
- [58] **FISCHER M., REIMANN S., TROVATO V. et al.** « Polysaccharides of green Arabica and Robusta coffee beans ». *Carbohydrate Research*. 2001. Vol. 330, n°1, p. 93–101.
- [59] **LEININGER-MULLER B.** « Cours sur la maladie d'Alzheimer de la faculté de Pharmacie de Nancy, 3e année dans le cadre de l'EC SNC ». 2010.
- [60] « Maladie d'Alzheimer : causes, symptômes et évolution - Santé mentale de A-Z - Institut universitaire en santé mentale Douglas ». Disponible sur : <http://www.douglas.qc.ca/info/alzheimer> (consulté le 11 août 2012)
- [61] « Maladie d'Alzheimer (63b) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble ». Disponible sur : <http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/neuro/troublespe/63b/lecon63b.htm#> (consulté le 11 août 2012)
- [62] « INSERM: Institut national de la santé et de la recherche ». Disponible sur : <http://www.inserm.fr/> (consulté le 11 août 2012)
- [63] **DELACOURT A.** « Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. » EMC (Elsevier Masson SAS), Neurologie, 17-056-A-15. 2000. p. 8.
- [64] **ARENDASH G. W. & CAO C.** « Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease ». *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010. Vol. 20, p. 117–126.
- [65] **ABREU R. V., SILVA-OLIVEIRA E. M., MORAES M. F. D. et al.** « Chronic coffee and caffeine ingestion effects on the cognitive function and antioxidant system of rat brains ». *Pharmacology Biochemistry and Behavior* [En ligne]. octobre 2011. Vol. 99, n°4, p. 659-664.
- [66] **WOSTYN P., VAN DAM D., AUDENAERT K. et al.** « Increased Cerebrospinal Fluid Production as a Possible Mechanism Underlying Caffeine's Protective Effect against Alzheimer's Disease ». *International Journal of Alzheimer's Disease* [En ligne]. 2011. Vol. 2011, p. 1-6.
- [67] **WOSTYN, KURT AUDENAERT, & PETER PAUL DE DEYN.** « Choroidal Proteins Involved in Cerebrospinal Fluid Production may be Potential Drug Targets for Alzheimer's Disease Therapy ». *Perspectives in Medicinal Chemistry* [En ligne]. 2011. Vol. 5, p. 11-17.
- [68] **SANTOS C., COSTA J., SANTOS J. et al.** « Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis ». *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010. Vol. 20, p. 187–204.
- [69] **MAIA L. & DE MENDONÇA A.** « Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? » *European Journal of Neurology*. 2002. Vol. 9, n°4, p. 377-382.

- [70] **LINDSAY J.** « Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging ». *American Journal of Epidemiology* [En ligne]. 1 septembre 2002. Vol. 156, n°5, p. 445-453.
- [71] **CHU Y.-F., BROWN P. H., & LYLE B. J.** « Roasted Coffees High in Lipophilic Antioxidants and Chlorogenic Acid Lactones Are More Neuroprotective than Green Coffees ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009. p. 9801-9808.
- [72] **BAUER A. R. Jr, RANK R. K., KERR R. et al.** « The effects of prolonged coffee intake on genetically identical mice ». *Life Sci.* 1 juillet 1977. Vol. 21, n°1, p. 63-70.
- [73] **TSE S. Y.** « Cholinomimetic compound distinct from caffeine contained in coffee. II: Muscarinic actions ». *Journal of pharmaceutical sciences*. mai 1992. Vol. 81, n°5, p. 449-452.
- [74] **QUERFURTH H. W., JIANG J., GEIGER J. D. et al.** « Caffeine stimulates amyloid beta-peptide release from beta-amyloid precursor protein-transfected HEK293 cells ». *Journal of neurochemistry*. octobre 1997. Vol. 69, n°4, p. 1580-1591.
- [75] **DALL'LGNA O. P., PORCIUNCULA L. O., SOUZA D. O. et al.** « Neuroprotection by caffeine and adenosine A2A receptor blockade of β -amyloid neurotoxicity ». *British Journal of Pharmacology* [En ligne]. avril 2003. Vol. 138, n°7, p. 1207-1209.
- [76] **PREDIGER R. D. S., BATISTA L. C., & TAKAHASHI R. N.** « Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social recognition memory in rats. Involvement of adenosine A1 and A2A receptors ». *Neurobiology of aging* [En ligne]. juin 2005. Vol. 26, n°6, p. 957-964.
- [77] **CAO C., CIRRITO J. R., LIN X. et al.** « Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of alzheimer's disease transgenic mice ». *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009. Vol. 17, n°3, p. 681-697.
- [78] **PRASANTHI J. R. P., DASARI B., MARWARHA G. et al.** « Caffeine protects against oxidative stress and Alzheimer's disease-like pathology in rabbit hippocampus induced by cholesterol-enriched diet ». *Free Radical Biology and Medicine* [En ligne]. 15 octobre 2010. Vol. 49, n°7, p. 1212-1220.
- [79] **KIM S.-S., PARK R.-Y., JEON H.-J. et al.** « Neuroprotective effects of 3,5-dicaffeoylquinic acid on hydrogen peroxide-induced cell death in SH-SY5Y cells ». *Phytotherapy research* [En ligne]. mars 2005. Vol. 19, n°3, p. 243-245.
- [80] **CHO E. S., JANG Y. J., HWANG M. K. et al.** « Attenuation of oxidative neuronal cell death by coffee phenolic phytochemicals ». *Mutation research* [En ligne]. 10 février 2009. Vol. 661, n°1-2, p. 18-24.
- [81] **CHANG W.-C., CHEN C.-H., LEE M.-F. et al.** « Chlorogenic acid attenuates adhesion molecules upregulation in IL-1beta-treated endothelial cells ». *European journal of nutrition* [En ligne]. août 2010. Vol. 49, n°5, p. 267-275.
- [82] **BOUAYED J., RAMMAL H., DICKO A. et al.** « Chlorogenic acid, a polyphenol from *Prunus domestica* (Mirabelle), with coupled anxiolytic and antioxidant effects ». *Journal of the neurological sciences* [En ligne]. 15 novembre 2007. Vol. 262, n°1-2, p. 77-84.
- [83] **KWON S.-H., LEE H.-K., KIM J.-A. et al.** « Neuroprotective effects of chlorogenic acid on scopolamine-induced amnesia via anti-acetylcholinesterase and anti-oxidative activities in mice ». *European journal of pharmacology* [En ligne]. 15 décembre 2010. Vol. 649, n°1-3, p. 210-217.
- [84] **NARDINI M., NATELLA F., GENTILI V. et al.** « Effect of caffeic acid dietary supplementation on the antioxidant defense system in rat: an in vivo study ». *Archives of biochemistry and biophysics*. 1 juin 1997. Vol. 342, n°1, p. 157-160.

- [85] **TOHDA C., NAKAMURA N., KOMATSU K. et al.** « Trigonelline-induced neurite outgrowth in human neuroblastoma SK-N-SH cells ». *Biological and pharmaceutical bulletin*. juillet 1999. Vol. 22, n°7, p. 679-682.
- [86] **TOHDA C., KUBOYAMA T., & KOMATSU K.** « Search for natural products related to regeneration of the neuronal network ». *Neurosignals* [En ligne]. 2005. Vol. 14, n°1-2, p. 34-45.
- [87] **LEE K. J. & JEONG H. G.** « Protective effects of kahweol and cafestol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and DNA damage ». *Toxicology letters* [En ligne]. 10 septembre 2007. Vol. 173, n°2, p. 80-87.
- [88] **KIM J. Y., JUNG K. S., & JEONG H. G.** « Suppressive effects of the kahweol and cafestol on cyclooxygenase-2 expression in macrophages ». *FEBS letters* [En ligne]. 2 juillet 2004. Vol. 569, n°1-3, p. 321-326.
- [89] **TROCKLE G.** « Cours sur la maladie de Parkinson de la faculté de Pharmacie de Nancy, 3e année dans le cadre de l'EC SNC ». 2010.
- [90] **CHRYSOSTOME V. & TISON F.** « Épidémiologie des syndromes parkinsoniens ». *Revue Neurologique*. 2003. Vol. 159, n°3, p. 343-352.
- [91] « Maladie de Parkinson - Causes, Symptômes, Diagnostic, Traitement - Maladies - Canoe Santé ». Disponible sur : http://sante.canoe.ca/condition_info_details.asp?disease_id=102 (consulté le 27 août 2012)
- [92] « Parkinson Schweiz: Homepage ». Disponible sur : <http://www.parkinson.ch/index.php?id=2&L=1> (consulté le 27 août 2012)
- [93] **HAS.** « Guide du parcours des soins, maladie de Parkinson » [En ligne]. février 2012. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf (consulté le 28 août 2012)
- [94] « Aspects biologiques — Accès ». Disponible sur : <http://accs.ens-lyon.fr/accs/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/parkinson/causes> (consulté le 28 août 2012)
- [95] « Brain Explorer - Les troubles c r braux - Maladie de Parkinson - Traitement ». Disponible sur : http://fr.brainexplorer.org/parkinsons/Parkinsons_Treatment.shtml (consulté le 28 août 2012)
- [96] **COSTA J., LUNET N., SANTOS C. et al.** « Caffeine Exposure and the Risk of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studiess ». *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010. Vol. 20, p. 221-238.
- [97] **ROSS A., PETROVITCH H., & AL.** « Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2000. Vol. 283, n°20, p. 2674-2679.
- [98] **ASCHERIO A.** « Coffee Consumption, Gender, and Parkinson's Disease Mortality in the Cancer Prevention Study II Cohort: The Modifying Effects of Estrogen ». *American Journal of Epidemiology* [En ligne]. 15 novembre 2004. Vol. 160, n°10, p. 977-984.
- [99] **TAN L. C., KOH W.-P., YUAN J.-M. et al.** « Differential Effects of Black versus Green Tea on Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study ». *American Journal of Epidemiology* [En ligne]. 12 décembre 2007. Vol. 167, n°5, p. 553-560.
- [100] **SCHWARZSCHILD M. A., XU K., OZTAS E. et al.** « Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease ». *Neurology*. 9 décembre 2003. Vol. 61, n°11 Suppl 6, p. S55-61.

- [101] **PREDIGER R. D. S.** « Effects of caffeine in Parkinson's disease: from neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms ». *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010. Vol. 20, p. 205-220.
- [102] **XU K., XU Y.-H., CHEN J.-F. et al.** « Neuroprotection by caffeine: Time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson Disease ». *Neuroscience* [En ligne]. 5 mai 2010. Vol. 167, n°2, p. 475-481.
- [103] **LEWITT P. A., GUTTMAN M., TETRUD J. W. et al.** « Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005) ». *Annals of Neurology* [En ligne]. mars 2008. Vol. 63, n°3, p. 295-302.
- [104] **FERNANDEZ H. H., GREELEY D. R., ZWEIG R. M. et al.** « Istradefylline as monotherapy for Parkinson disease: Results of the 6002-US-051 trial ». *Parkinsonism & Related Disorders* [En ligne]. janvier 2010. Vol. 16, n°1, p. 16-20.
- [105] **PRETORIUS J., MALAN S. F., CASTAGNOLI JR. N. et al.** « Dual inhibition of monoamine oxidase B and antagonism of the adenosine A2A receptor by (E,E)-8-(4-phenylbutadien-1-yl)caffeine analogues ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [En ligne]. 15 septembre 2008. Vol. 16, n°18, p. 8676-8684.
- [106] **LEININGER-MULLER B.** « Cours sur le désordre du métabolisme des glucides et méthodes d'exploration de la faculté de Pharmacie de Nancy, 4e année dans le cadre de l'EC Nutrition ». 2011.
- [107] **PERRIN-SARRADO C.** « Cours sur la pharmacologie du diabète de la faculté de Pharmacie de Nancy, 4e année dans le cadre de l'EC Nutrition ». 2011.
- [108] **HAS.** « Diabète de type 2 ». 2007. Disponible sur : <http://these.nuxit.net/reception/1235940572..these%20diabete.pdf> (consulté le 31 août 2012)
- [109] **GRIMALDI A.** « FMPMC-PS - Diabétologie - Questions d'internat ». Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/index.html> (consulté le 31 août 2012)
- [110] **INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE.** « Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France » [En ligne]. 2010. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf (consulté le 31 août 2012)
- [111] **HUXLEY R., LEE C. M. Y., BARZI F. et al.** « Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis ». *Archives of internal medicine*. 2009. Vol. 169, n°22, p. 2053.
- [112] **VAN DAM R. M. VAN, WILLETT W. C., MANSON J. E. et al.** « Coffee, Caffeine, and Risk of Type 2 Diabetes A prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women ». *Dia Care* [En ligne]. 1 février 2006. Vol. 29, n°2, p. 398-403.
- [113] **GREENBERG J. A., AXEN K. V., SCHNOLL R. et al.** « Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine ». *International Journal of Obesity* [En ligne]. 2005. Vol. 29, n°9, p. 1121-1129.
- [114] **SARTORELLI D. S., FAGHERAZZI G., BALKAU B. et al.** « Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study ». *The American Journal of Clinical Nutrition* [En ligne]. 1 avril 2010. Vol. 91, n°4, p. 1002-1012.
- [115] **ODEGAARD A. O., PEREIRA M. A., KOH W.-P. et al.** « Coffee, tea, and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study ». *The American journal of clinical nutrition*. octobre 2008. Vol. 88, n°4, p. 979-985.

- [116] **VAN DAM R. M. & FESKENS E. J.** « Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus ». *The Lancet* [En ligne]. février 2003. Vol. 361, n°9358, p. 703.
- [117] **HU G., JOUSILAHTI P., PELTONEN M. et al.** « Joint association of coffee consumption and other factors to the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland ». *International journal of obesity*. 2006. Vol. 30, n°12, p. 1742-1749.
- [118] **VAN DAM R. M., DEKKER J. M., NIJPELS G. et al.** « Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: the Hoorn Study ». *Diabetologia* [En ligne]. 11 décembre 2004. Vol. 47, n°12, p. 2152-2159.
- [119] **BIDEL S., HU G., SUNDVALL J. et al.** « Effects of coffee consumption on glucose tolerance, serum glucose and insulin levels--a cross-sectional analysis ». *Hormone and metabolic research* [En ligne]. janvier 2006. Vol. 38, n°1, p. 38-43.
- [120] **ARNLÖV J., VESSBY B., & RISERUS U.** « Coffee Consumption and Insulin Sensitivity ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2004. Vol. 291, n°10, p. 1199-1201.
- [121] **LOOPSTRA-MASTERS R. C., LIESE A. D., HAFFNER S. M. et al.** « Associations between the intake of caffeinated and decaffeinated coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function ». *Diabetologia* [En ligne]. 3 novembre 2010. Vol. 54, n°2, p. 320-328.
- [122] **KOOT P. & DEURENBERG P.** « Comparison of changes in energy expenditure and body temperatures after caffeine consumption ». *Annals of nutrition & metabolism*. 1995. Vol. 39, n°3, p. 135-142.
- [123] **BRACCO D., FERRARRA J. M., ARNAUD M. J. et al.** « Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women ». *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*. 1 octobre 1995. Vol. 269, n°4, p. E671-E678.
- [124] **NARITA Y. & INOUE K.** « Kinetic Analysis and Mechanism on the Inhibition of Chlorogenic Acid and Its Components against Porcine Pancreas α -Amylase Isozymes I and II ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [En ligne]. 14 octobre 2009. Vol. 57, n°19, p. 9218-9225.
- [125] **HEMMERLE H., BURGER H.-J., BELOW P. et al.** « Chlorogenic Acid and Synthetic Chlorogenic Acid Derivatives: Novel Inhibitors of Hepatic Glucose-6-phosphate Translocase ». *Journal of Medicinal Chemistry* [En ligne]. 1 janvier 1997. Vol. 40, n°2, p. 137-145.
- [126] **MCCARTY M. F.** « A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk ». *Medical Hypotheses* [En ligne]. janvier 2005. Vol. 64, n°4, p. 848-853.
- [127] **HENRY-VITRAC C., IBARRA A., ROLLER M. et al.** « Contribution of Chlorogenic Acids to the Inhibition of Human Hepatic Glucose-6-phosphatase Activity in Vitro by Svetol, a Standardized Decaffeinated Green Coffee Extract ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [En ligne]. 14 avril 2010. Vol. 58, n°7, p. 4141-4144.
- [128] **MONTEIRO M., FARAH A., PERRONE D. et al.** « Chlorogenic Acid Compounds from Coffee Are Differentially Absorbed and Metabolized in Humans ». *The Journal of Nutrition*. 1 octobre 2007. Vol. 137, n°10, p. 2196-2201.
- [129] **BASSOLI B. K., CASSOLLA P., BORBA-MURAD G. R. et al.** « Chlorogenic acid reduces the plasma glucose peak in the oral glucose tolerance test: effects on hepatic glucose release and glycaemia ». *Cell Biochemistry and Function* [En ligne]. avril 2008. Vol. 26, n°3, p. 320-328.

- [130] **BOULOGNE A. & VANTYGHEM M.-C.** « Physiopathologie de l'insulinorésistance ». La Presse Médicale [En ligne]. juin 2004. Vol. 33, n°10, p. 666-672.
- [131] **KIM H. G., KIM J. Y., HWANG Y. P. et al.** « The coffee diterpene kahweol inhibits tumor necrosis factor- α -induced expression of cell adhesion molecules in human endothelial cells ». Toxicology and Applied Pharmacology [En ligne]. 15 décembre 2006. Vol. 217, n°3, p. 332-341.
- [132] **ZAMPELAS A., PANAGIOTAKOS D. B., PITSAVOS C. et al.** « Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: the ATTICA study ». The American Journal of Clinical Nutrition. 1 octobre 2004. Vol. 80, n°4, p. 862-867.
- [133] **LOPEZ-GARCIA E., DAM R. M. VAN, QI L. et al.** « Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women ». The American Journal of Clinical Nutrition. 1 octobre 2006. Vol. 84, n°4, p. 888-893.
- [134] **WILLIAMS C. J., FARGNOLI J. L., HWANG J. J. et al.** « Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes ». Diabetes care. 2008. Vol. 31, n°3, p. 504.
- [135] **IMATOH T., TANIHARA S., MIYAZAKI M. et al.** « Coffee consumption but not green tea consumption is associated with adiponectin levels in Japanese males ». European Journal of Nutrition [En ligne]. 16 octobre 2010. Vol. 50, n°4, p. 279-284.
- [136] **CHU Y.-F., CHEN Y., BLACK R. M. et al.** « Type 2 diabetes-related bioactivities of coffee: Assessment of antioxidant activity, NF- κ B inhibition, and stimulation of glucose uptake ». Food Chemistry [En ligne]. février 2011. Vol. 124, n°3, p. 914-920.
- [137] **PAUR I., BALSTAD T. R., & BLOMHOFF R.** « Degree of roasting is the main determinant of the effects of coffee on NF- κ B and EpRE ». Free Radical Biology and Medicine [En ligne]. 1 mai 2010. Vol. 48, n°9, p. 1218-1227.
- [138] **BIHAN H.** « Stress oxydatif, insulino-sécrétion et insulino-résistance ». <http://www.em-premium.com/data/revues/00034266/00630001/61/> [En ligne]. 16 février 2008. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/75453/resultatrecherche/6> (consulté le 20 septembre 2012)
- [139] **FUJIOKA K. & SHIBAMOTO T.** « Quantitation of Volatiles and Nonvolatile Acids in an Extract from Coffee Beverages: Correlation with Antioxidant Activity ». Journal of Agricultural and Food Chemistry [En ligne]. août 2006. Vol. 54, n°16, p. 6054-6058.
- [140] **HIGGINS L. G., CAVIN C., ITOH K. et al.** « Induction of cancer chemopreventive enzymes by coffee is mediated by transcription factor Nrf2. Evidence that the coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol confer protection against acrolein ». Toxicology and Applied Pharmacology [En ligne]. 1 février 2008. Vol. 226, n°3, p. 328-337.
- [141] **BARROS R. P. A., MACHADO U. F., & GUSTAFSSON J.-Å.** « Estrogen receptors: new players in diabetes mellitus ». Trends in Molecular Medicine [En ligne]. septembre 2006. Vol. 12, n°9, p. 425-431.
- [142] **YOSHINARI O., SATO H., & IGARASHI K.** « Anti-Diabetic Effects of Pumpkin and Its Components, Trigonelline and Nicotinic Acid, on Goto-Kakizaki Rats ». Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2009. Vol. 73, n°5, p. 1033-1041.
- [143] **CARIOU B.** « L'inhibition de la 11 β -HSD1 dans le diabète de type 2. De la preuve de concept aux premiers essais thérapeutiques ». <http://www.em-premium.com/data/revues/19572557/00060HS1/11/> [En ligne]. 5 mars 2012.

- Disponible sur : <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/710941/resultatrecherche/2> (consulté le 26 septembre 2012)
- [144] **ATANASOV A. G., DZYAKANCHUK A. A., SCHWEIZER R. A. S. et al.** « Coffee inhibits the reactivation of glucocorticoids by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: A glucocorticoid connection in the anti-diabetic action of coffee? » *FEBS Letters* [En ligne]. 24 juillet 2006. Vol. 580, n°17, p. 4081-4085.
- [145] **RAJPATHAK S. N., CRANDALL J. P., WYLIE-ROSETT J. et al.** « The role of iron in type 2 diabetes in humans ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* [En ligne]. juillet 2009. Vol. 1790, n°7, p. 671-681.
- [146] **MORCK T. A., LYNCH S. R., & COOK J. D.** « Inhibition of food iron absorption by coffee. » *American Journal of Clinical Nutrition*. 1 mars 1983. Vol. 37, n°3, p. 416-420.
- [147] **RAYSSIGUIER Y., DURLACH J., & BOIRIE Y.** « Métabolisme du magnésium et son rôle en pathologie ». <http://www.em-premium.com/data/traites/gn/10-24958/> [En ligne]. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/10530/resultatrecherche/9> (consulté le 26 septembre 2012)
- [148] **USDA.** « USDA National Nutrient Database for Standard Reference Mangesium » [En ligne]. Disponible sur : <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR17/wtrank/sr17a304.pdf> (consulté le 26 septembre 2012)
- [149] « OMS | Maladies cardio-vasculaires ». Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html> (consulté le 26 septembre 2012)
- [150] « Heart disease - MayoClinic.com ». Disponible sur : <http://www.mayoclinic.com/health/heart-disease/DS01120> (consulté le 26 septembre 2012)
- [151] « Maladies cardiovasculaires : chiffres clés et prévalence ». In : <http://www.carenity.com> [En ligne]. Disponible sur : <http://www.carenity.com/pathologies/maladies-cardiovasculaires/chiffres-cles-et-prevalence> (consulté le 26 septembre 2012)
- [152] **NURMINEN M., NIITTYNEN L., KORPELA R. et al.** « Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. » *European Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 53, n°11, p. 831-839.
- [153] **RIKSEN N. P., RONGEN G. A., & SMITS P.** « Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: Implications for coronary heart disease ». *Pharmacology & Therapeutics* [En ligne]. février 2009. Vol. 121, n°2, p. 185-191.
- [154] **ROBERTSON D., WADE D., WORKMAN R. et al.** « Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. » *Journal of Clinical Investigation*. 1981. Vol. 67, n°4, p. 1111.
- [155] **AMMON H. P., BIECK P. R., MANDALAZ D. et al.** « Adaptation of blood pressure to continuous heavy coffee drinking in young volunteers. A double-blind crossover study. » *British journal of clinical pharmacology*. 2012. Vol. 15, n°6, p. 701-706.
- [156] **FARAG N. H., VINCENT A. S., McKEY B. S. et al.** « Hemodynamic Mechanisms Underlying the Incomplete Tolerance to Caffeine's Pressor Effects ». *The American Journal of Cardiology* [En ligne]. juin 2005. Vol. 95, n°11, p. 1389-1392.
- [157] **LOVALLO W. R., WILSON M. F., VINCENT A. S. et al.** « Blood Pressure Response to Caffeine Shows Incomplete Tolerance After Short-Term Regular Consumption ». *Hypertension* [En ligne]. 16 février 2004. Vol. 43, n°4, p. 760-765.

- [158] **CORNELIS M. C., EL-SOHEMY A., & CAMPOS H.** « Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption ». *The American journal of clinical nutrition*. 2007. Vol. 86, n°1, p. 240-244.
- [159] **WU J., HO S. C., ZHOU C. et al.** « Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: A meta-analysis of 21 prospective cohort studies ». *International Journal of Cardiology* [En ligne]. novembre 2009. Vol. 137, n°3, p. 216-225.
- [160] **NOORDZIJ M., UITERWAAL C. S. P. M., ARENDS L. R. et al.** « Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials ». *Journal of hypertension*. 2005. Vol. 23, n°5, p. 921-928.
- [161] « Cours: Athérosclérose ». Disponible sur : <http://www.besanconcardio.org/cours/09-atherosclerose.php#01> (consulté le 3 octobre 2012)
- [162] **VAN WOUDEBERGH G. J., VLEGENTHART R., VAN ROOIJ F. J. A. et al.** « Coffee Consumption and Coronary Calcification: The Rotterdam Coronary Calcification Study ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [En ligne]. 6 mars 2008. Vol. 28, n°5, p. 1018-1023.
- [163] **JEE S. H., HE J., APPEL L. J. et al.** « Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials ». *American journal of epidemiology*. 2001. Vol. 153, n°4, p. 353-362.
- [164] **LEININGER-MULLER B.** « Cours sur le désordre du métabolisme des lipides de la faculté de Pharmacie de Nancy, 3e année dans le cadre de l'EC CV ». 2010.
- [165] **CUCHEL M. & RADER D. J.** « Macrophage Reverse Cholesterol Transport Key to the Regression of Atherosclerosis? » *Circulation* [En ligne]. 30 mai 2006. Vol. 113, n°21, p. 2548-2555.
- [166] **UTO-KONDO H., AYAORI M., OGURA M. et al.** « Coffee Consumption Enhances High-Density Lipoprotein-Mediated Cholesterol Efflux in Macrophages ». *Circulation Research* [En ligne]. 5 mars 2010. Vol. 106, n°4, p. 779-787.
- [167] **GUILLARD J.-C., FAVIER A., POTIER DE COURCY G. et al.** « L'hyperhomocystéinémie : facteur de risque cardiovasculaire ou simple marqueur ? » *Pathologie Biologie*. mars 2003. Vol. 51, n°2, p. 101-110.
- [168] **NYGARD O., REFSUM H., UELAND P. et al.** « Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. » *American Society for Clinical Nutrition*. janvier 1997. Vol. 65, n°1, p. 136-143.
- [169] **GRUBBEN M. J., BOERS G. H., BLOM H. J. et al.** « Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial ». *The American journal of clinical nutrition*. 2000. Vol. 71, n°2, p. 480-484.
- [170] **NIETO F. J., COMSTOCK G. W., CHAMBLESS L. E. et al.** « Coffee consumption and plasma homocyst (e) ine: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. » *The American journal of clinical nutrition*. 1997. Vol. 66, n°6, p. 1475-1477.
- [171] **CHRISTENSEN B., MOSDOL A., RETTERSTOL L. et al.** « Abstention from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol—a randomized controlled trial ». *American Journal of Clinical Nutrition*. 1 septembre 2001. Vol. 74, n°3, p. 302-307.
- [172] **WILHELMSSEN L., ROSENGREN A., ERIKSSON H. et al.** « Heart failure in the general population of men – morbidity, risk factors and prognosis ». *Journal of Internal Medicine* [En ligne]. 2001. Vol. 249, n°3, p. 253-261.
- [173] **AHMED H. N., LEVITAN E. B., WOLK A. et al.** « Coffee consumption and risk of heart failure in men: An analysis from the Cohort of Swedish Men ». *American Heart Journal* [En ligne]. octobre 2009. Vol. 158, n°4, p. 667-672.

- [174] **WANG Y., TUOMILEHTO J., JOUSILAHTI P. et al.** « Coffee consumption and the risk of heart failure in Finnish men and women ». *Heart* [En ligne]. 1 janvier 2011. Vol. 97, n°1, p. 44-48.
- [175] **GROBBEE D. E., RIMM E. B., GIOVANNUCCI E. et al.** « Coffee, Caffeine, and Cardiovascular Disease in Men ». *New England Journal of Medicine* [En ligne]. 1990. Vol. 323, n°15, p. 1026-1032.
- [176] **LARSSON S. C., MÄNNISTÖ S., VIRTANEN M. J. et al.** « Coffee and Tea Consumption and Risk of Stroke Subtypes in Male Smokers ». *Stroke* [En ligne]. 1 juin 2008. Vol. 39, n°6, p. 1681-1687.
- [177] **LARSSON S. C., VIRTAMO J., & WOLK A.** « Coffee Consumption and Risk of Stroke in Women ». *Stroke* [En ligne]. 1 avril 2011. Vol. 42, n°4, p. 908-912.
- [178] **MINEHARU Y., KOIZUMI A., WADA Y. et al.** « Coffee, green tea, black tea and oolong tea consumption and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese men and women ». *Journal of Epidemiology and Community Health* [En ligne]. 1 mars 2011. Vol. 65, n°3, p. 230-240.
- [179] **LEININGER-MULLER B.** « Cours sur l'exploration fonctionnelle du foie et des enzymes correspondantes de la faculté de Pharmacie de Nancy, 3e année dans le cadre de l'EC sur le système gastro-entéro-hépatique ». 2010.
- [180] **GISH R.** « Fiche de renseignements hcsp-Une introduction au foie ». mai 2004.
- [181] **MAHEUT-BOSSER A.** « Cours sur la sémiologie digestive de la faculté de Pharmacie de Nancy, 3e année dans le cadre de l'EC sur le système gastro-entéro-hépatique ». 2010.
- [182] **TANAKA K., TOKUNAGA S., KONO S. et al.** « Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers ». *Int. J. Epidemiol.* [En ligne]. 1 juin 1998. Vol. 27, n°3, p. 438-443.
- [183] **RUHL C. E. & EVERHART J. E.** « Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States ». *Gastroenterology* [En ligne]. janvier 2005. Vol. 128, n°1, p. 24-32.
- [184] **KLATSKY A. L. & MORTON C.** « Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes ». *Archives of Internal Medicine* [En ligne]. 12 juin 2006. Vol. 166, n°11, p. 1190-1195.
- [185] **CORRAO G., ZAMBON A., BAGNARDI V. et al.** « Coffee, Caffeine, and the Risk of Liver Cirrhosis ». *Annals of Epidemiology* [En ligne]. octobre 2001. Vol. 11, n°7, p. 458-465.
- [186] **GALLUS S., TAVANI A., NEGRI E. et al.** « Does Coffee Protect Against Liver Cirrhosis? » *Annals of Epidemiology* [En ligne]. avril 2002. Vol. 12, n°3, p. 202-205.
- [187] **TVERDAL A. & SKURTVEIT S.** « Coffee Intake and Mortality from Liver Cirrhosis ». *Annals of Epidemiology* [En ligne]. juillet 2003. Vol. 13, n°6, p. 419-423.
- [188] **SHI H., DONG L., ZHANG Y. et al.** « Protective effect of a coffee preparation (Nescafe pure®) against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats ». *Clinical Nutrition* [En ligne]. juin 2010. Vol. 29, n°3, p. 399-405.
- [189] **ARAUZ J., MORENO M. G.-, CORTES-REYNOSA P. et al.** « Coffee attenuates fibrosis by decreasing the expression of TGF- β and CTGF in a murine model of liver damage ». *Journal of Applied Toxicology* [En ligne]. août 2012. p. n/a-n/a.
- [190] **FURTADO K. S., PRADO M. G., AGUIAR E SILVA M. A. et al.** « Coffee and Caffeine Protect against Liver Injury Induced by Thioacetamide in Male Wistar Rats ». *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* [En ligne]. 2012. Disponible sur :

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-7843.2012.00903.x/full>
(consulté le 31 octobre 2012)

- [191] **LOGUERCIO C. & FEDERICO A.** « Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis ». *Free Radical Biology and Medicine* [En ligne]. 1 janvier 2003. Vol. 34, n°1, p. 1-10.
- [192] **KUNDU D., MANDAL T., GHOSH E. et al.** « Oxidative stress in alcoholic and viral hepatitis ». *North American Journal of Medical Sciences* [En ligne]. 2012. Vol. 4, n°9, p. 412.
- [193] **SANCHEZ-GONZALEZ I., JIMENEZ-ESCRIG A., & SAURA-CALIXTO F.** « In vitro antioxidant activity of coffees brewed using different procedures (Italian, espresso and filter) ». *Food Chemistry* [En ligne]. mars 2005. Vol. 90, n°1-2, p. 133-139.
- [194] **DEVASAGAYAM T. P. A., KAMAT J. P., MOHAN H. et al.** « Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* [En ligne]. 13 juin 1996. Vol. 1282, n°1, p. 63-70.
- [195] « Alimentation et cancer ». <http://www.em-premium.com/data/revues/00079960/00360HS1/2S41/> [En ligne]. 16 février 2008. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/78888/resultatrecherche/2> (consulté le 17 décembre 2012)
- [196] **SCHONBORN J. L.** « The role of the liver in drug metabolism anaesthesia tutorial of the week 179 17th MAY 2010 ». 2010. Disponible sur : <http://metabolicresearchcenter.org/goto/http://www.aagbi.org/sites/default/files/179-The-role-of-the-liver-in-drug-metabolism.pdf> (consulté le 17 décembre 2012)
- [197] **CAVIN C., HOLZHAUSER D., SCHARF G. et al.** « Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity ». *Food and Chemical Toxicology* [En ligne]. août 2002. Vol. 40, n°8, p. 1155-1163.
- [198] **HORRIGAN L. A., KELLY J. P., & CONNOR T. J.** « Immunomodulatory effects of caffeine: Friend or foe? » *Pharmacology & Therapeutics* [En ligne]. septembre 2006. Vol. 111, n°3, p. 877-892.
- [199] **MONTESINOS M. C., GADANGI P., LONGAKER M. et al.** « Wound Healing Is Accelerated by Agonists of Adenosine A2 (Gas-linked) Receptors ». *Journal of Experimental Medicine* [En ligne]. 3 novembre 1997. Vol. 186, n°9, p. 1615-1620.
- [200] **OHTA A. & SITKOVSKY M.** « Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage ». *Nature* [En ligne]. 20 décembre 2001. Vol. 414, n°6866, p. 916-920.
- [201] **OHTA A., LUKASHEV D., JACKSON E. K. et al.** « 1,3,7-Trimethylxanthine (Caffeine) May Exacerbate Acute Inflammatory Liver Injury by Weakening the Physiological Immunosuppressive Mechanism ». *Journal of Immunology*. 1 décembre 2007. Vol. 179, n°11, p. 7431-7438.
- [202] **CHAN E. S. L., MONTESINOS M. C., FERNANDEZ P. et al.** « Adenosine A2A receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis ». *British Journal of Pharmacology* [En ligne]. 2006. Vol. 148, n°8, p. 1144-1155.
- [203] **CHE J., CHAN E. S. L., & CRONSTEIN B. N.** « Adenosine A2A Receptor Occupancy Stimulates Collagen Expression by Hepatic Stellate Cells via Pathways Involving Protein Kinase A, Src, and Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2 Signaling Cascade or p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway ». *Molecular Pharmacology* [En ligne]. 1 décembre 2007. Vol. 72, n°6, p. 1626-1636.
- [204] **NCI.** « Comprehensive Cancer Information - National Cancer Institute ». Disponible sur : <http://www.cancer.gov/> (consulté le 21 décembre 2012)

- [205] **INSTITUT NATIONAL DU CANCER.** « Situation du cancer en France 2011 ». octobre 2011.
- [206] « **GLOBOCAN: Country Fast Stat** ». Disponible sur : <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900> (consulté le 21 décembre 2012)
- [207] **POPULATION REFERENCE BUREAU.** « Fiche de données sur la population mondiale 2008 ». Disponible sur : <http://www.prb.org/FrenchContent/Articles/2008/2008wpdsfre.aspx> (consulté le 21 février 2013)
- [208] **BAKER J. A., BEEHLER G. P., SAWANT A. C. et al.** « Consumption of Coffee, but Not Black Tea, Is Associated with Decreased Risk of Premenopausal Breast Cancer ». *Journal of Nutrition*. 1 janvier 2006. Vol. 136, n°1, p. 166-171.
- [209] **VATTEN L. J., SOLVOLL K., & LØKEN E. B.** « Coffee consumption and the risk of breast cancer. A prospective study of 14,593 Norwegian women. » *British journal of cancer*. 1990. Vol. 62, n°2, p. 267.
- [210] **NKONDJOCK A., GHADIRIAN P., KOTSPOULOS J. et al.** « Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2006. Vol. 118, n°1, p. 103-107.
- [211] **LI J., SEIBOLD P., CHANG-CLAUDE J. et al.** « Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer ». *Breast Cancer Research* [En ligne]. 2011. Vol. 13, n°3, p. R49.
- [212] **TANG N., ZHOU B., WANG B. et al.** « Coffee consumption and risk of breast cancer: a metaanalysis ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [En ligne]. mars 2009. Vol. 200, n°3, p. 290.e1-290.e9.
- [213] **JACOBSEN B. K. & THELLE D. S.** « Coffee, cholesterol, and colon cancer: is there a link. » *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1987. Vol. 294, n°6563, p. 4-5.
- [214] **MERIGHI S., BENINI A., MIRANDOLA P. et al.** « Caffeine Inhibits Adenosine-Induced Accumulation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α , Vascular Endothelial Growth Factor, and Interleukin-8 Expression in Hypoxic Human Colon Cancer Cells ». *Molecular Pharmacology* [En ligne]. 1 août 2007. Vol. 72, n°2, p. 395-406.
- [215] **GIOVANNUCCI E.** « Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer ». *American journal of epidemiology*. 1998. Vol. 147, n°11, p. 1043-1052.
- [216] **GALEONE C., TURATI F., LA VECCHIA C. et al.** « Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies - Springer ». août 2010. Disponible sur : <http://link.springer.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/10.1007/s10552-010-9623-5/fulltext.html> (consulté le 22 décembre 2012)
- [217] **STOCKS P.** « Cancer mortality in relation to national consumption of cigarettes, solid fuel, tea and coffee ». *British journal of cancer*. 1970. Vol. 24, n°2, p. 215.
- [218] **GANMAA D., LI X.-M., WANG J. et al.** « Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2002. Vol. 98, n°2, p. 262-267.
- [219] **YU X., BAO Z., ZOU J. et al.** « Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies ». *BMC Cancer* [En ligne]. 15 mars 2011. Vol. 11, n°1, p. 96.
- [220] **SHARPE C. R. & SIEMIATYCKI J.** « Consumption of non-alcoholic beverages and prostate cancer risk ». *European journal of cancer prevention*. octobre 2002. Vol. 11, n°5, p. 497-501.

- [221] **SHAFIQUE K., McLOONE P., QURESHI K. et al.** « Coffee consumption and prostate cancer risk: further evidence for inverse relationship ». *Nutrition Journal*. 2012. Vol. 11, n°1, p. 42.
- [222] « Prostate cancer - PubMed Health ». Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bases-doc.univ-lorraine.fr/pubmedhealth/PMH0001418/> (consulté le 22 décembre 2012)
- [223] **ZEEGERS M. P. A., DORANT E., GOLDBOHN R. A. et al.** « Are Coffee, Tea, and Total Fluid Consumption associated with Bladder Cancer Risk? Results from the Netherlands Cohort Study ». *Cancer Causes Control* [En ligne]. 1 avril 2001. Vol. 12, n°3, p. 231-238.
- [224] **VILLANUEVA C. M., CANTOR K. P., KING W. D. et al.** « Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2006. Vol. 118, n°8, p. 2040–2047.
- [225] **ZHOU Y., TIAN C., & JIA C.** « A dose–response meta-analysis of coffee consumption and bladder cancer ». *Preventive Medicine* [En ligne]. juillet 2012. Vol. 55, n°1, p. 14-22.
- [226] **CHOW W.-H., SWANSON C. A., LISSOWSKA J. et al.** « Risk of stomach cancer in relation to consumption of cigarettes, alcohol, tea and coffee in Warsaw, Poland ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 1999. Vol. 81, n°6, p. 871–876.
- [227] **LARSSON S. C., GIOVANNUCCI E., & WOLK A.** « Coffee consumption and stomach cancer risk in a cohort of Swedish women ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2006. Vol. 119, n°9, p. 2186–2189.
- [228] **GALLUS S., TRAMACERE I., TAVANI A. et al.** « Coffee, black tea and risk of gastric cancer ». *Cancer Causes Control* [En ligne]. 1 octobre 2009. Vol. 20, n°8, p. 1303-1308.
- [229] **BOTELHO F., LUNET N., & BARROS H.** « Coffee and gastric cancer: systematic review and meta-analysis ». *Cadernos de Saúde Pública* [En ligne]. mai 2006. Vol. 22, n°5, p. 889-900.
- [230] **BIDEL S., HU G., JOUSILAHTI P. et al.** « Coffee consumption and risk of gastric and pancreatic cancer—A prospective cohort study ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2012. p. n/a–n/a.
- [231] **STEEVENS J., SCHOUTEN L. J., VERHAGE B. A. J. et al.** « Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study and a meta-analysis ». *British Journal of Cancer* [En ligne]. 9 octobre 2007. Vol. 97, n°9, p. 1291-1294.
- [232] **TWOROGER S. S., GERTIG D. M., GATES M. A. et al.** « Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer ». *Cancer*. 2008. Vol. 112, n°5, p. 1169–1177.
- [233] **LUETH N. A., ANDERSON K. E., HARNACK L. J. et al.** « Coffee and caffeine intake and the risk of ovarian cancer: the Iowa Women’s Health Study ». *Cancer Causes & Control* [En ligne]. 14 août 2008. Vol. 19, n°10, p. 1365-1372.
- [234] **ARAB L.** « Epidemiologic Evidence on Coffee and Cancer ». *Nutrition and Cancer* [En ligne]. 2010. Vol. 62, n°3, p. 271-283.
- [235] **HIRSHBERG FOUNDATION FOR PANCRATIC CANCER RESEARCH.** « Prognosis of Pancreatic Cancer - Pancreatic Cancer ». 2010. Disponible sur : http://www.pancreatic.org/site/c.htjYJ8MPIwE/b.891917/k.5123/Prognosis_of_Pancreatic_Cancer.htm (consulté le 26 décembre 2012)
- [236] **ARLT A., SEBENS S., KREBS S. et al.** « Inhibition of the Nrf2 transcription factor by the alkaloid trigonelline renders pancreatic cancer cells more susceptible to

- apoptosis through decreased proteasomal gene expression and proteasome activity ». *Oncogene* [En ligne]. 1 janvier . (consulté le 26 décembre 2012)
- [237] **GENKINGER J. M., LI R., SPIEGELMAN D. et al.** « Coffee, Tea, and Sugar-Sweetened Carbonated Soft Drink Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Pooled Analysis of 14 Cohort Studies ». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* [En ligne]. 1 février 2012. Vol. 21, n°2, p. 305-318.
- [238] **TURATI F., GALEONE C., EDEFONTI V. et al.** « A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer ». *Annals of Oncology* [En ligne]. 1 février 2012. Vol. 23, n°2, p. 311-318.
- [239] **LARSSON S. C. & WOLK A.** « Coffee Consumption and Risk of Liver Cancer: A Meta-Analysis ». *Gastroenterology* [En ligne]. mai 2007. Vol. 132, n°5, p. 1740-1745.
- [240] **BRAVI F., BOSETTI C., TAVANI A. et al.** « Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis ». *Hepatology* [En ligne]. 2007. Vol. 46, n°2, p. 430-435.
- [241] **BRAVI F., BOSETTI C., TAVANI A. et al.** « Coffee drinking and hepatocellular carcinoma: An update ». *Hepatology* [En ligne]. 2009. Vol. 50, n°4, p. 1317-1318.
- [242] **JOHNSON S., KOH W.-P., WANG R. et al.** « Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study ». *Cancer Causes & Control* [En ligne]. 22 janvier 2011. Vol. 22, n°3, p. 503-510.
- [243] **TAVANI A., BERTUZZI M., TALAMINI R. et al.** « Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer ». *Oral Oncology* [En ligne]. octobre 2003. Vol. 39, n°7, p. 695-700.
- [244] **NAGANUMA T., KURIYAMA S., KAKIZAKI M. et al.** « Coffee Consumption and the Risk of Oral, Pharyngeal, and Esophageal Cancers in Japan The Miyagi Cohort Study ». *American Journal of Epidemiology* [En ligne]. 15 décembre 2008. Vol. 168, n°12, p. 1425-1432.
- [245] **LAGIOU P., TALAMINI R., SAMOLI E. et al.** « Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: The ARCAGE study ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2009. Vol. 124, n°11, p. 2671-2676.
- [246] **BIAZEVIC M. G. H., TOPORCOV T. N., ANTUNES J. L. F. et al.** « Cumulative Coffee Consumption and Reduced Risk of Oral and Oropharyngeal Cancer ». *Nutrition and Cancer* [En ligne]. 2011. Vol. 63, n°3, p. 350-356.
- [247] **TURATI F., GALEONE C., VECCHIA C. L. et al.** « Coffee and cancers of the upper digestive and respiratory tracts: meta-analyses of observational studies ». *Annals of Oncology* [En ligne]. 1 mars 2011. Vol. 22, n°3, p. 536-544.
- [248] **GALEONE C., TAVANI A., PELUCCHI C. et al.** « Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium ». *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* [En ligne]. juillet 2010. Vol. 19, n°7, p. 1723-1736.
- [249] **TVERDAL A., HJELLVIK V., & SELMER R.** « Coffee intake and oral-oesophageal cancer: follow-up of 389,624 Norwegian men and women 40-45 years ». *British journal of cancer* [En ligne]. 28 juin 2011. Vol. 105, n°1, p. 157-161.
- [250] **SHIMAZU T., INOUE M., SASAZUKI S. et al.** « Coffee consumption and risk of endometrial cancer: A prospective study in Japan ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2008. Vol. 123, n°10, p. 2406-2410.
- [251] **MCCANN S. E., YEH M., RODABAUGH K. et al.** « Higher regular coffee and tea consumption is associated with reduced endometrial cancer risk ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2009. Vol. 124, n°7, p. 1650-1653.

- [252] **FRIBERG E., ORSINI N., MANTZOROS C. S. et al.** « Coffee drinking and risk of endometrial cancer--a population-based cohort study ». *International journal of cancer* [En ligne]. 15 novembre 2009. Vol. 125, n°10, p. 2413-2417.
- [253] **JE Y. & GIOVANNUCCI E.** « Coffee consumption and risk of endometrial cancer: Findings from a large up-to-date meta-analysis ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2012. Vol. 131, n°7, p. 1700-1710.
- [254] **CHOI M. J., PARK E. J., OH J. H. et al.** « Cafestol, a coffee-specific diterpene, induces apoptosis in renal carcinoma Caki cells through down-regulation of anti-apoptotic proteins and Akt phosphorylation ». *Chemico-Biological Interactions* [En ligne]. 25 avril 2011. Vol. 190, n°2-3, p. 102-108.
- [255] **LEE J. E., HUNTER D. J., SPIEGELMAN D. et al.** « Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2007. Vol. 121, n°10, p. 2246-2253.
- [256] **MONTELLA M., TRAMACERE I., TAVANI A. et al.** « Coffee, Decaffeinated Coffee, Tea Intake, and Risk of Renal Cell Cancer ». *Nutrition and Cancer* [En ligne]. 2008. Vol. 61, n°1, p. 76-80.
- [257] **MICHAUD D. S., GALLO V., SCHLEHOFER B. et al.** « Coffee and tea intake and risk of brain tumors in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study ». *American Journal of Clinical Nutrition* [En ligne]. 1 novembre 2010. Vol. 92, n°5, p. 1145-1150.
- [258] **HOLICK C. N., SMITH S. G., GIOVANNUCCI E. et al.** « Coffee, tea, caffeine intake, and risk of adult glioma in three prospective cohort studies ». *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* [En ligne]. janvier 2010. Vol. 19, n°1, p. 39-47.
- [259] **DUBROW R., DAREFSKY A. S., FREEDMAN N. D. et al.** « Coffee, tea, soda, and caffeine intake in relation to risk of adult glioma in the NIH-AARP Diet and Health Study ». *Cancer Causes Control* [En ligne]. 1 mai 2012. Vol. 23, n°5, p. 757-768.
- [260] **KUNTZ D. & LIOTE F.** « Goutte ». <http://www.em-premium.com/data/traites/ap/14-26204/> [En ligne]. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/12204/resultatrecherche/3> (consulté le 23 février 2013)
- [261] **CHOI H. K., WILLETT W., & CURHAN G.** « Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study ». *Arthritis & Rheumatism*. 2007. Vol. 56, n°6, p. 2049-2055.
- [262] **CHOI H. K. & CURHAN G.** « Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study ». *American journal of clinical nutrition* [En ligne]. octobre 2010. Vol. 92, n°4, p. 922-927.
- [263] **PHAM N. M., YOSHIDA D., MORITA M. et al.** « The Relation of Coffee Consumption to Serum Uric Acid in Japanese Men and Women Aged 49-76 Years ». *Journal of Nutrition and Metabolism* [En ligne]. 2010. Vol. 2010, p. 1-7.
- [264] **MASCITELLI L. & GOLDSTEIN M. R.** « Does inhibition of iron absorption by coffee reduce the risk of gout? ». *International Journal of Clinical Practice* [En ligne]. 2011. Vol. 65, n°6, p. 713-713.
- [265] « Infosuicide.org ». Disponible sur : <http://www.infosuicide.org/> (consulté le 19 janvier 2013)
- [266] **TAKEDA E., TERAJO J., NAKAYA Y. et al.** « Stress control and human nutrition ». *The Journal of Medical Investigation*. 2004. Vol. 51, n°3,4, p. 139-145.
- [267] **KLATSKY A. L., ARMSTRONG M. A., & FRIEDMAN G. D.** « Coffee, tea, and mortality ». *Annals of Epidemiology* [En ligne]. juillet 1993. Vol. 3, n°4, p. 375-381.

- [268] **TANSKANEN A., TUOMILEHTO J., VIINAMÄKI H. et al.** « Heavy coffee drinking and the risk of suicide ». *European journal of epidemiology*. 2000. Vol. 16, n°9, p. 789-791.
- [269] **NEHLIG A., ÉD.** « Coffee, Tea, Chocolate, and the Brain ». Boca Raton : CRC Press, 2004. 248 p.
- [270] **BÄTTIG K., BUZZI R., MARTIN J. R. et al.** « The effects of caffeine on physiological functions and mental performance ». *Experientia* [En ligne]. 1 novembre 1984. Vol. 40, n°11, p. 1218-1223.
- [271] **JARVIS M. J.** « Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? » *Psychopharmacology* [En ligne]. 1 janvier 1993. Vol. 110, n°1-2, p. 45-52.
- [272] **BRICE C. F. & SMITH A. P.** « Effects of caffeine on mood and performance: a study of realistic consumption ». *Psychopharmacology* [En ligne]. 1 novembre 2002. Vol. 164, n°2, p. 188-192.
- [273] **DUINEN H. VAN, LORIST M. M., & ZIJDEWIND I.** « The effect of caffeine on cognitive task performance and motor fatigue ». *Psychopharmacology* [En ligne]. 1 juillet 2005. Vol. 180, n°3, p. 539-547.
- [274] **FRANKS H. M., HAGEDORN H., HENSLEY V. R. et al.** « The effect of caffeine on human performance, alone and in combination with ethanol ». *Psychopharmacologia* [En ligne]. 1 janvier 1975. Vol. 45, n°2, p. 177-181.
- [275] **MATTILA M. J. & NUOTTO E.** « Caffeine and theophylline counteract diazepam effects in man ». *Medical biology*. 1983. Vol. 61, n°6, p. 337-343.
- [276] **REIDEL W., HOGERVORST E., LÉBOUX R. et al.** « Caffeine attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans ». *Psychopharmacology* [En ligne]. 1 novembre 1995. Vol. 122, n°2, p. 158-168.
- [277] **WILES J. D., BIRD S. R., HOPKINS J. et al.** « Effect of caffeinated coffee on running speed, respiratory factors, blood lactate and perceived exertion during 1500-m treadmill running. » *British Journal of Sports Medicine*. 1992. Vol. 26, n°2, p. 116-120.
- [278] **BURKE L. M.** « Caffeine and sports performance ». *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 33, n°6, p. 1319-1334.
- [279] **MAGKOS F. & KAVOURAS S. A.** « Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action ». *Critical reviews in food science and nutrition*. 2005. Vol. 45, n°7-8, p. 535-562.
- [280] **WADA.** « 2012 Prohibited List ». In : World Anti-Doping Agency [En ligne]. Disponible sur : <http://www.wada-ama.org/en/Resources/Q-and-A/2012-Prohibited-List/> (consulté le 31 janvier 2013)
- [281] **JENSEN T. K., HENRIKSEN T. B., HJOLLUND N. H. I. et al.** « Caffeine Intake and Fecundability: A Follow-up Study among 430 Danish Couples Planning Their First Pregnancy ». *Reproductive Toxicology* [En ligne]. mai 1998. Vol. 12, n°3, p. 289-295.
- [282] **TOSHIMA H., SUZUKI Y., IMAI K. et al.** « Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: A pilot study on exposure and semen quality ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 215, n°5, p. 502-506.
- [283] **BOLUMAR F., OLSEN J., REBAGLIATO M. et al.** « Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity ». *American journal of epidemiology*. 1997. Vol. 145, n°4, p. 324-334.

- [284] **HATCH E. E. & BRACKEN M. B.** « Association of delayed conception with caffeine consumption ». *American journal of epidemiology*. 15 décembre 1993. Vol. 138, n°12, p. 1082-1092.
- [285] **KLONOFF-COHEN H., BLEHA J., & LAM-KRUGLICK P.** « A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra-Fallopian transfer ». *Human Reproduction* [En ligne]. 1 juillet 2002. Vol. 17, n°7, p. 1746-1754.
- [286] **AL-SALEH I., EL-DOUSH I., GRISSELLI B. et al.** « The effect of caffeine consumption on the success rate of pregnancy as well various performance parameters of in-vitro fertilization treatment ». *Medical science monitor*. décembre 2010. Vol. 16, n°12, p. CR598-605.
- [287] « Eshre ». Disponible sur : <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Press-Room/Press-Releases/Press-releases-2012/ESHRE-2012/Coffee-and-IVF/page.aspx/1614> (consulté le 6 août 2012)
- [288] **WENG X., ODOULI R., & LI D.-K.** « Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [En ligne]. mars 2008. Vol. 198, n°3, p. 279.e1-279.e8.
- [289] **SAVITZ D. A., CHAN R. L., HERRING A. H. et al.** « Caffeine and miscarriage risk ». *Epidemiology* [En ligne]. janvier 2008. Vol. 19, n°1, p. 55-62.
- [290] **BECH B. H., NOHR E. A., VAETH M. et al.** « Coffee and Fetal Death: A Cohort Study with Prospective Data ». *American Journal of Epidemiology* [En ligne]. 15 novembre 2005. Vol. 162, n°10, p. 983-990.
- [291] **BROWNE M. L., BELL E. M., DRUSCHEL C. M. et al.** « Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations ». *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2007. Vol. 79, n°7, p. 533-543.
- [292] **BROWNE M. L., HOYT A. T., FELDKAMP M. L. et al.** « Maternal caffeine intake and risk of selected birth defects in the national birth defects prevention study ». *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* [En ligne]. 2011. Vol. 91, n°2, p. 93-101.
- [293] **CONDE A., TEVES C., & FIGUEIREDO B.** « Maternal coffee intake and associated risk factors: effects on fetal growth and activity ». 2011. Disponible sur : <http://repositorium.sdum.uminho.pt/handle/1822/17394> (consulté le 9 février 2013)
- [294] **BAKKER R., STEEGERS E. A., OBRADOV A. et al.** « Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study ». *American Journal of Clinical Nutrition* [En ligne]. 1 juin 2010. Vol. 91, n°6, p. 1691-1698.
- [295] **ADENEY K. L., WILLIAMS M. A., SCHIFF M. A. et al.** « Coffee consumption and the risk of gestational diabetes mellitus ». *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007. Vol. 86, n°2, p. 161-166.
- [296] **BARRETT J. F. R., WHITTAKER P. G., WILLIAMS J. G. et al.** « Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy ». *BMJ* [En ligne]. 9 juillet 1994. Vol. 309, n°6947, p. 79-82.
- [297] **ZIJP I. M., KORVER O., & TIJBURG L. B. M.** « Effect of Tea and Other Dietary Factors on Iron Absorption ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [En ligne]. 2000. Vol. 40, n°5, p. 371-398.
- [298] **SOMOGYI A. & BECK H.** « Nurturing and breast-feeding: exposure to chemicals in breast milk. » *Environmental health perspectives*. 1993. Vol. 101, n°Suppl 2, p. 45.

- [299] **RYU J. E.** « Effect of maternal caffeine consumption on heart rate and sleep time of breast-fed infants ». *Developmental pharmacology and therapeutics*. 1985. Vol. 8, n°6, p. 355-363.
- [300] **HILDEBRANDT R. & GUNDERT-REMY U.** « Lack of pharmacological active saliva levels of caffeine in breast-fed infants ». *Pediatric pharmacology (New York, N.Y.)*. 1983. Vol. 3, n°3-4, p. 237-244.
- [301] **SANTOS I. S., MATIJASEVICH A., & DOMINGUES M. R.** « Maternal Caffeine Consumption and Infant Nighttime Waking: Prospective Cohort Study ». *Pediatrics [En ligne]*. 1 mai 2012. Vol. 129, n°5, p. 860-868.
- [302] **BEKKHUS M., SKJØTHAUG T., NORDHAGEN R. et al.** « Intrauterine exposure to caffeine and inattention/overactivity in children ». *Acta Paediatrica*. 2010. Vol. 99, n°6, p. 925-928.
- [303] **HAS.** « Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose » [En ligne]. juillet 2006. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf (consulté le 16 février 2013)
- [304] **HALLSTRÖM H., WOLK A., GLYNN A. et al.** « Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women ». *Osteoporosis international*. 2006. Vol. 17, n°7, p. 1055-1064.
- [305] **EL MAGHRAOUI A., GHAZI M., GASSIM S. et al.** « Risk factors of osteoporosis in healthy Moroccan men ». *BMC Musculoskeletal Disorders [En ligne]*. 2010. Vol. 11, n°1, p. 148.
- [306] **LACERDA S. A., MATUOKA R. I., MACEDO R. M. et al.** « Bone quality associated with daily intake of coffee: a biochemical, radiographic and histometric study ». *Brazilian Dental Journal [En ligne]*. janvier 2010. Vol. 21, n°3, p. 199-204.
- [307] **SAKAMOTO W., NISHIHARA J., FUJIE K. et al.** « Effect of coffee consumption on bone metabolism ». *Bone [En ligne]*. mars 2001. Vol. 28, n°3, p. 332-336.
- [308] **DEMIRBAG D., OZDEMIR F., & TURE M.** « Effects of coffee consumption and smoking habit on bone mineral density ». *Rheumatology International [En ligne]*. 1 avril 2006. Vol. 26, n°6, p. 530-535.
- [309] **MASSEY L. K. & WHITING S. J.** « Caffeine, urinary Calcium, Calcium Metabolism and Bone¹2 ». *The Journal of Nutrition*. 1993. Vol. 123, n°9, p. 1611-1614.
- [310] **RAPURI P. B., GALLAGHER J. C., & NAWAZ Z.** « Caffeine decreases vitamin D receptor protein expression and 1,25(OH)₂D₃ stimulated alkaline phosphatase activity in human osteoblast cells ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology [En ligne]*. mars 2007. Vol. 103, n°3-5, p. 368-371.
- [311] **RAPURI P. B., GALLAGHER J. C., KINYAMU H. K. et al.** « Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes ». *American Journal of Clinical Nutrition*. 1 novembre 2001. Vol. 74, n°5, p. 694-700.
- [312] **MAUGHAN R. J. & GRIFFIN J.** « Caffeine ingestion and fluid balance: a review ». *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2003. Vol. 16, n°6, p. 411-420.
- [313] **GRANDJEAN A. C., REIMERS K. J., BANNICK K. E. et al.** « The Effect of Caffeinated, Non-Caffeinated, Caloric and Non-Caloric Beverages on Hydration ». *Journal of the American College of Nutrition*. 1 octobre 2000. Vol. 19, n°5, p. 591-600.
- [314] **COHEN D. D., STEINBERG J. R., ROSSIGNOL M. et al.** « Normal variation and influence of stress, caffeine intake, and sexual activity on uroflowmetry parameters of a middle-aged asymptomatic cohort of volunteer male urologists ». *Neurourology and urodynamics*. 2002. Vol. 21, n°5, p. 491-494.

- [315] **TAJIMA Y.** « Coffee-induced Hypokalaemia ». *Clinical medicine insights. Case reports*. 2010. Vol. 3, p. 9.
- [316] **ARMSTRONG L. E., PUMERANTZ A. C., ROTI M. W. et al.** « Fluid, electrolyte, and renal indices of hydration during 11 days of controlled caffeine consumption ». *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. juin 2005. Vol. 15, n°3, p. 252-265.
- [317] **ARMSTRONG L. E.** « Caffeine, body fluid-electrolyte balance, and exercise performance ». *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. juin 2002. Vol. 12, n°2, p. 189-206.
- [318] **COHEN S.** « Pathogenesis of Coffee-Induced Gastrointestinal Symptoms ». *New England Journal of Medicine [En ligne]*. 1980. Vol. 303, n°3, p. 122-124.
- [319] **LOHSIRIWAT S., PUENGNA N., & LEELAKUSOLVONG S.** « Effect of caffeine on lower esophageal sphincter pressure in Thai healthy volunteers ». *Diseases of the Esophagus [En ligne]*. 2006. Vol. 19, n°3, p. 183-188.
- [320] **BOEKEMA, Lo, SAMSOM et al.** « The effect of coffee on gastric emptying and oro-caecal transit time ». *European Journal of Clinical Investigation [En ligne]*. 2000. Vol. 30, n°2, p. 129-134.
- [321] **RUBACH M., LANG R., SEEBACH E. et al.** « Multi-parametric approach to identify coffee components that regulate mechanisms of gastric acid secretion ». *Molecular Nutrition & Food Research [En ligne]*. 2012. Vol. 56, n°2, p. 325-335.
- [322] **VAN DER STEGEN G. H. D.** « The effect of dewaxing of green coffee on the coffee brew ». *Food Chemistry*. 1979. Vol. 4, n°1, p. 23-29.
- [323] **DARBOVEN A.** « Verfahren zur Qualitätsverbesserung von Rohkaffee durch Behandlung mit Wasserdampf und Wasser ». EP0755631 B1. 5 mars 1997.
- [324] **WEISS C., RUBACH M., LANG R. et al.** « Measurement of the Intracellular pH in Human Stomach Cells: A Novel Approach To Evaluate the Gastric Acid Secretory Potential of Coffee Beverages ». *J. Agric. Food Chem. [En ligne]*. 10 février 2010. Vol. 58, n°3, p. 1976-1985.
- [325] **RUBACH M., LANG R., SKUPIN C. et al.** « Activity-Guided Fractionation to Characterize a Coffee Beverage that Effectively Down-Regulates Mechanisms of Gastric Acid Secretion as Compared to Regular Coffee ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry [En ligne]*. 14 avril 2010. Vol. 58, n°7, p. 4153-4161.
- [326] **VAN DEVENTER G., KAMEMOTO E., KUZNICKI J. T. et al.** « Lower esophageal sphincter pressure, acid secretion, and blood gastrin after coffee consumption ». *Digestive Diseases and Sciences [En ligne]*. 1 avril 1992. Vol. 37, n°4, p. 558-569.
- [327] **PEHL C., PFEIFFER A., WENDL B. et al.** « The effect of decaffeination of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics [En ligne]*. 1997. Vol. 11, n°3, p. 483-486.
- [328] **ASSOCIATION A. P.** « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR ». JAYPEE, 2000. 950 p. ISBN : 8184485425.
- [329] **WINSTON A. P., HARDWICK E., & JABERI N.** « Neuropsychiatric effects of caffeine ». *APT [En ligne]*. 1 novembre 2005. Vol. 11, n°6, p. 432-439.
- [330] **SMITH A.** « Effects of caffeine on human behavior ». *Food and Chemical Toxicology [En ligne]*. septembre 2002. Vol. 40, n°9, p. 1243-1255.
- [331] **STERN K. N., CHAIT L. D., & JOHANSON C. E.** « Reinforcing and subjective effects of caffeine in normal human volunteers ». *Psychopharmacology (Berl.)*. 1989. Vol. 98, n°1, p. 81-88.





- [332] **ALSENE K., DECKERT J., SAND P. et al.** « Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety ». *Neuropsychopharmacology*. 2003. Vol. 28, n°9, p. 1694-1702.
- [333] **LANDOLT H.-P., WERTH E., BORBELY A. A. et al.** « Caffeine intake (200 mg) in the morning affects human sleep and EEG power spectra at night ». *Brain Research* [En ligne]. 27 mars 1995. Vol. 675, n°1-2, p. 67-74.
- [334] **LANDOLT H. P., DIJK D. J., GAUS S. E. et al.** « Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG ». *Neuropsychopharmacology* [En ligne]. mai 1995. Vol. 12, n°3, p. 229-238.
- [335] **HO S. C. & CHUNG J. W. Y.** « The effects of caffeine abstinence on sleep: A pilot study ». *Applied Nursing Research* [En ligne]. 28 août 2012. (consulté le 17 mars 2013)
- [336] **HEDGES D. W., WOON F. L., & HOOPES S. P.** « Caffeine-induced psychosis ». *CNS Spectr.* 2009. Vol. 14, n°3, p. 127-129.
- [337] **LUCAS P. B., PICKAR D., KELSOE J. et al.** « Effects of the acute administration of caffeine in patients with schizophrenia ». *Biological Psychiatry* [En ligne]. 1 juillet 1990. Vol. 28, n°1, p. 35-40.
- [338] **STRASSNIG M., BRAR J. S., & GANGULI R.** « Increased caffeine and nicotine consumption in community-dwelling patients with schizophrenia ». *Schizophrenia Research* [En ligne]. septembre 2006. Vol. 86, n°1-3, p. 269-275.
- [339] **HUGHES J. R., MCHUGH P., & HOLTZMAN S.** « Alcohol & Drug Abuse: Caffeine and Schizophrenia ». *Psychiatric Services*. 1 novembre 1998. Vol. 49, n°11, p. 1415-1417.
- [340] **ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE.** « Réduire la teneur d'ochratoxine A dans le café ». 2013. Disponible sur : <http://www.coffee-ota.org/> (consulté le 13 avril 2013)
- [341] **KOUADIO I. A., KOFFI L. B., NEMLIN J. G. et al.** « Effect of Robusta (*Coffea canephora* P.) coffee cherries quantity put out for sun drying on contamination by fungi and Ochratoxin A (OTA) under tropical humid zone (Côte d'Ivoire) ». *Food and Chemical Toxicology* [En ligne]. juin 2012. Vol. 50, n°6, p. 1969-1979.
- [342] **FERRAZ M. B. M., FARAH A., IAMANAKA B. T. et al.** « Kinetics of ochratoxin A destruction during coffee roasting ». *Food Control* [En ligne]. juin 2010. Vol. 21, n°6, p. 872-877.
- [343] **LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES.** « Règlement (CE) N°1881/2006 de la commission du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires ». *Journal officiel de l'Union européenne*. 20 décembre 2006. n°L 364, p. 5-24.
- [344] **LAWLEY R., CURTIS L., & DAVIS J.** « The Food Safety Hazard Guidebook ». Second Edition. Cambridge : RSC Publishing, 2012. 546 p.
- [345] **DIAS E. C., PEREIRA R. G. F. A., BOREM F. M. et al.** « Biogenic Amine Profile in Unripe Arabica Coffee Beans Processed According to Dry and Wet Methods ». *J. Agric. Food Chem.* [En ligne]. 25 avril 2012. Vol. 60, n°16, p. 4120-4125.
- [346] **OLIVEIRA S. D., FRANCA A. S., GLORIA M. B. A. et al.** « The effect of roasting on the presence of bioactive amines in coffees of different qualities ». *Food Chemistry* [En ligne]. mars 2005. Vol. 90, n°1-2, p. 287-291.
- [347] **WHO.** « WHO | Frequently asked questions - acrylamide in food ». Disponible sur : http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/acrylamide_faqs/en/index.html (consulté le 13 avril 2013)

- [348] **SUMMA C. A., DE LA CALLE B., BROHEE M. et al.** « Impact of the roasting degree of coffee on the in vitro radical scavenging capacity and content of acrylamide ». *LWT-Food Science and Technology*. 2007. Vol. 40, n°10, p. 1849-1854.
- [349] **LANTZ I., TERNITE R., WILKENS J. et al.** « Studies on acrylamide levels in roasting, storage and brewing of coffee ». *Molecular Nutrition & Food Research* [En ligne]. novembre 2006. Vol. 50, n°11, p. 1039-1046.
- [350] **HOUESSOU J. K., MALOUG S., LEVEQUE A.-S. et al.** « Effect of Roasting Conditions on the Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Content in Ground Arabica Coffee and Coffee Brew ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [En ligne]. 1 novembre 2007. Vol. 55, n°23, p. 9719-9726.
- [351] **SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD.** « Polycyclic Aromatic Hydrocarbons – Occurrence in foods, dietary exposure and health effects » [En ligne]. hiver 2002. Disponible sur : http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out154_en.pdf (consulté le 14 avril 2013)
- [352] **EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY.** « Update on furan levels in food from monitoring years 2004-2010 and exposure assessment ». *EFSA Journal* [En ligne]. 1 septembre 2011. Vol. 9, n°2347,. Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2347.pdf> (consulté le 14 avril 2013)
- [353] **KUBALLA T. & RUGE W.** « Kaffee und Furan – was ist dran? » [En ligne]. 2006. Disponible sur : http://www.cvua-karlsruhe.de/eua/wtf/lebensmittelchemikertag2006/lct2006_furan.pdf (consulté le 14 avril 2013)
- [354] **GUENTHER H., HOENICKE K., BIESTERVELD S. et al.** « Furan in coffee: pilot studies on formation during roasting and losses during production steps and consumer handling ». *Food Additives & Contaminants: Part A* [En ligne]. 2010. Vol. 27, n°3, p. 283-290.
- [355] **COMER A. M., PERRY C. M., & FIGGITT D. P.** « Caffeine Citrate ». *Pediatric Drugs* [En ligne]. 1 janvier 2001. Vol. 3, n°1, p. 61-79.
- [356] **MORIETTE G., LESCURE S., EL AYOUBI M. et al.** « Apnées du prématuré : données récentes ». *Archives de Pédiatrie* [En ligne]. février 2010. Vol. 17, n°2, p. 186-190.
- [357] **PHARMACIE DES HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENEVE.** « Utilisation de la caféine en néonatalogie » [En ligne]. 5 octobre 2012. Disponible sur : http://pharmacie.hugge.ch/infomedic/utilismedic/caffeine_protocole.pdf (consulté le 20 avril 2013)
- [358] **VIDAL.** « Médicaments par substance active : caféine - Vidal.fr ». 2013. Disponible sur : <http://www.vidal.fr/Substance/caffeine-698.htm> (consulté le 20 avril 2013)
- [359] **SAWYNOK J.** « Caffeine and pain ». *PAIN* [En ligne]. avril 2011. Vol. 152, n°4, p. 726-729.
- [360] **GRANADOS-SOTO V. & CASTAÑEDA-HERNANDEZ G.** « A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the potentiation of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine ». *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* [En ligne]. octobre 1999. Vol. 42, n°2, p. 67-72.
- [361] **FREDHOLM B. B.** « Methylxanthines ». Berlin : Springer, 2011. 559 p.
- [362] **DERRY C. J., DERRY S., & MOORE R. A.** « Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults ». In : *Cochrane Database of Systematic Reviews* [En ligne]. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009281.pub2/abstract> (consulté le 20 avril 2013) ISBN : 1465-1858.

- [363] **TURNBULL D. K. & SHEPHERD D. B.** « Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment ». *British Journal of Anaesthesia* [En ligne]. 1 novembre 2003. Vol. 91, n°5, p. 718-729.
- [364] **CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT.** « Thériaque ». Disponible sur : <http://theriaque.org> (consulté le 20 avril 2013)
- [365] **TFELT-HANSEN P., SAXENA P. R., DAHLÖF C. et al.** « Ergotamine in the acute treatment of migraine A review and European consensus ». *Brain* [En ligne]. 1 janvier 2000. Vol. 123, n°1, p. 9-18.
- [366] **CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK GÖPPINGEN.** « Carbo Königsfeld® » [En ligne]. juin 2011. Disponible sur : <http://www.mueller-goeppingen.de/media/files/BP-Arzneimittel/carbo-k-feld.pdf> (consulté le 21 avril 2013)
- [367] **ANSM.** « Pharmacopée française 11e édition » [En ligne]. 1 juillet 2012. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/42050/546907/version/1/file/cp-120702-pharmacopee-11eme-edition.pdf> (consulté le 21 avril 2013)
- [368] **HOMÖOPATHIEWELT.** « Homöopathische Mittel von A-Z - Symptome, Anwendung, Einnahme, Dosierung ». 2011. Disponible sur : <http://www.homoeopathiewelt.com/> (consulté le 21 avril 2013)
- [369] **HERMAN A. & HERMAN A. P.** « Caffeine's Mechanisms of Action and Its Cosmetic Use ». *Skin Pharmacology and Physiology* [En ligne]. 2013. Vol. 26, n°1, p. 8-14.
- [370] **SWEETMAN S. C., ÉD.** « Martindale: The Complete Drug Reference, 36th Edition ». 36^e éd. London : Pharmaceutical Press, 2009. 3694 p. ISBN : 0853698406.
- [371] **AFSSAPS.** « Thésaurus des interactions médicamenteuses » [En ligne]. décembre 2010. Disponible sur : <http://www.esculape.com/medicament/20101201-interactions-AFSSAPSThesaurus.pdf?> (consulté le 27 avril 2013)
- [372] « - World of Caffeine ». Disponible sur : <http://worldofcaffeine.com/drug-and-food-interactions-with-caffeine/> (consulté le 27 avril 2013)
- [373] **ANSM : AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE.** « Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions ». Disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/\(language\)/fre-FR](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/(language)/fre-FR) (consulté le 23 mai 2012)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 05 juillet 2013

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : HALER Pol Nicolas Guy</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p>Le café : les effets bénéfiques et néfastes sur la santé.</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : Mme D. LAURAIN-MATTAR, Professeur Directeur : Mme B. MOREAU, Maître de Conférences Juges : Mme T. GOEDERT, Docteur en Pharmacie M F. BOOB, Docteur en Pharmacie</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 30 Mai 2013</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse D. LAURAIN-MATTAR B. MOREAU</p> <p align="center"> </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 30 mai 2013</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 11.6.2013</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6478</p>

N° d'identification :

TITRE

LE CAFE : LES EFFETS BENEFIQUES ET NEFASTES SUR LA SANTE.

Thèse soutenue le 05 juillet 2013

Par Pol Nicolas Guy HALER

RESUME :

Le café, boisson très populaire dans le monde, a été considéré longtemps comme étant mauvais pour la santé. Depuis une trentaine d'années, de plus en plus d'études prouvent le contraire.

Les grains de café, récoltés dans la « Bean Belt », proviennent de deux espèces de caféiers, *Coffea arabica* et *Coffea canephora*. Séchés, torréfiés, parfois décaféinés, les grains de café moulus sont préparés selon différents modes.

Les divers constituants tels la caféine, les acides chlorogéniques, la trigonelline, le cafestol et le kahweol exercent tous leur action sur le corps humain avec des résultats plus ou moins prononcés.

Des études prospectives, rétrospectives ainsi que expérimentales ont montré les effets bénéfiques chez l'Homme ou à défaut chez l'animal. Ainsi, les chercheurs ont découvert un effet protecteur du café contre la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et le diabète de type 2. Il existe une relation négative entre la consommation de café et l'insuffisance cardiaque et l'accident vasculaire cérébral. Les chercheurs attribuent également un effet hépatoprotecteur au café.

L'action sur l'apparition des cancers varie en fonction du type considéré, la consommation de café est soit protectrice soit indifférente soit favorisante.

En cas d'excès de consommation de café, un certain nombre d'effets néfastes peuvent apparaître telles une dépendance, une anxiété, une insomnie et une augmentation du risque d'ostéoporose.

La consommation de 2 à 3 tasses de café équivalant à peu près à 200 à 300 mg de caféine par jour sera sans problème, même lors de la grossesse. Bu noir et sans sucre, le café aura alors des effets plutôt positifs.

Il faut malgré tout garder à l'esprit que le café reste un aliment parmi tant d'autres, que nous consommons tous les jours, et que seule une bonne hygiène de vie en dévoilera les effets bénéfiques potentiels.

MOTS CLES :

Café, Caféier, *Coffea, arabica, canephora*, caféine, acide chlorogénique, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, diabète de type 2, cancer, antioxydant

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Blandine MOREAU	Laboratoire de Pharmacognosie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
	Faculté de Pharmacie de Nancy	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 4

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---