

PHARMACOLOGIE DE LA CAFÉINE

Pharmacologie

La caféine, qui est un stimulant du système nerveux central et du métabolisme, est utilisée dans un but à la fois récréatif et médical pour réduire la fatigue physique et restaurer la vigilance quand une faiblesse ou une somnolence inhabituelle se produit. La caféine stimule le système nerveux central au niveau du cerveau, il en résulte une vigilance accrue, un flot de pensées plus claires et rapides, une augmentation de la concentration et une coordination générale du corps améliorée^[40]. Une fois dans le corps, elle a une chimie complexe et agit au travers des différents mécanismes décrits ci-dessous.

Pharmacocinétique

La caféine est très rapidement et intégralement absorbée par le tube digestif, et parvient au cerveau dès la 5^e minute suivant l'ingestion. Dans une étude, chez 75 % des volontaires, une dose de 175 mg de caféine est absorbée par l'estomac après un quart d'heure. Le pic plasmatique est atteint au bout d'une heure.

La caféine diffuse rapidement dans le milieu extra-vasculaire. Elle n'est que faiblement liée aux protéines circulantes du plasma (environ 15 %). Elle passe la barrière hémato-encéphalique grâce à sa ressemblance à l'adénosine. Sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien est égale à celle du plasma.

Son passage dans le lait maternel est également important, sa concentration y est égale à 50 % de la concentration plasmatique de la mère. Chez l'adulte, la caféine est presque complètement métabolisée au niveau hépatique par oxydation, déméthylation et acétylation.

La caféine ne peut être détectée dans l'organisme plus de 24 h après la dernière prise de caféine, que ce soit par analyse globulaire du sang ou par examen chimique de l'urine.

Métabolisme et demi-vie

La caféine est métabolisée dans le foie en trois métabolites primaires : paraxanthine (84 %), théobromine (12 %) et théophylline(4 %).

La caféine du café ou d'autres boissons est absorbée au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle, puis redistribuée via la circulation sanguine dans tous les tissus du corps. Elle est éliminée selon une cinétique du premier ordre. La caféine peut aussi être absorbée rectalement, c'est le cas des suppositoires à base de tartrate d'ergotamine et de caféine pour le soulagement des migraines ou de chlorobutanolet de caféine pour le traitement de l'hyperémèse (nausées et vomissements incoercibles de la grossesse).

La demi-vie de la caféine — la durée nécessaire au corps pour éliminer la moitié de la quantité initiale de caféine — varie fortement suivant les individus en fonction de facteurs tels que l'âge, le fait d'être enceinte ou non, la présence d'autres médicaments concurrents ou le niveau d'activité dans le foie des enzymes nécessaires au métabolisme de la caféine. Chez des adultes en bonne santé, la demi-vie de la caféine est de 2 à 12 heures (4 à 6 heures en moyenne). Chez les femmes prenant des contraceptifs oraux, cette durée peut augmenter à 4-12 heures^[76] et chez celles enceintes la demi-vie est d'environ 9-11 heures. La caféine peut

s'accumuler chez les individus atteints d'une hépatopathie sévère, la demi-vie pouvant aller jusqu'à 96 heures. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, la demi-vie peut être plus longue que chez les adultes ; chez les nouveau-nés, elle varie de 65 à 130 heures^[78]. D'autres facteurs tels que le fait de fumer peut diminuer la demi-vie de la caféine^[79].

La caféine est métabolisée dans le foie par le système enzymatique cytochrome P450 (spécialement, l'isoenzyme 1A2) en trois isomères de la diméthylxanthine^[80], chacun de ces métabolites a ses propres effets sur le corps :

- la paraxanthine (84 %) : augmente la lipolyse, entraînant des concentrations élevées de glycérol et d'acides gras dans le plasma sanguin ;
- la théobromine (12 %) : dilate les vaisseaux sanguins et augmente le volume d'urine (diurèse). La théobromine est aussi le principal alcaloïde du cacao et donc du chocolat ;
- la théophylline (4 %) : relaxe les muscles lisses des bronches et est utilisée pour traiter l'asthme. La dose thérapeutique de la théophylline représente cependant plusieurs fois les concentrations atteintes lors du métabolisme de la caféine.

Chacun de ces métabolites est à son tour métabolisé puis excrété dans les urines.

Mode d'action

La caféine agit principalement comme antagoniste des récepteurs à adénosine dans le cerveau. On voit ici, côte à côte, la caféine et l'adénosine.

Comme l'alcool et la nicotine, la caféine traverse facilement la barrière hémato-encéphalique qui sépare la circulation sanguine du cerveau du reste du corps. Une fois dans le cerveau, elle agit principalement comme antagoniste des récepteurs à adénosine^[81], c'est-à-dire en les bloquant. En effet la molécule de caféine, qui a une structure similaire à l'adénosine, peut se fixer aux récepteurs à adénosine se trouvant à la surface des cellules sans les activer. La caféine agit donc comme un inhibiteur compétitif.

L'adénosine est présente dans l'ensemble du corps, elle y joue en effet un rôle dans le métabolisme énergétique de l'ATP, mais elle a des fonctions spéciales au niveau du cerveau. Les concentrations d'adénosine dans le cerveau sont augmentées par différents types de stress métaboliques (dont l'anoxie et l'ischémie) et permettent de protéger le cerveau en supprimant l'activité neuronale et en augmentant la circulation sanguine^[82]. Ainsi la caféine, en neutralisant l'adénosine, a globalement un effet désinhibiteur sur l'activité cérébrale. Cependant, le mécanisme précis par lequel ces effets se traduisent en une augmentation de la vigilance et de l'éveil n'est pas connu.

L'antagonisme de l'adénosine par la caféine provoque l'augmentation de l'activité nerveuse avec la libération d'adrénaline et l'augmentation des niveaux de dopamine. L'adrénaline est une hormone qui cause plusieurs effets tels que l'augmentation du rythme cardiaque (chronotrope positif), de la contractilité du cœur (inotrope positif), de la pression artérielle, de l'apport de sang aux muscles, la diminution de l'apport de sang aux autres organes (excepté le cerveau) et la libération de glucose par le foie, par néoglucogenèse par exemple. Quant à la dopamine, c'est un neurotransmetteur. La modulation de sa concentration a des répercussions importantes : par exemple, les effets des amphétamines sont dus à l'augmentation de l'activité de la dopamine.

Certains des effets secondaires de la caféine sont probablement causés par des mécanismes non liés à l'adénosine. La caféine est connue pour être un inhibiteur compétitif de l'enzyme AMPc-Phosphodiesterase (AMPc-PDE) qui convertit l'AMP cyclique (AMPc) des cellules en sa forme non cyclique inactive, entraînant ainsi une accumulation d'AMPc dans les cellules. L'AMP cyclique participe à l'activation de la protéine kinase A (PKA) qui débute la phosphorylation d'enzymes spécifiques utilisées dans la synthèse du glucose. En bloquant son élimination, la caféine intensifie et prolonge les effets de l'adrénaline et de médicaments *adrénaline-like* tels que l'amphétamine, la méthamphétamine ou le méthylphénidate. Une augmentation des concentrations d'AMPc dans les cellules de l'épithélium stomacal entraîne une augmentation de l'activation de la protéine kinase A (PKA) qui à son tour augmente l'activation de l'ATPase H⁺/K⁺, ce qui provoque finalement une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique des cellules.

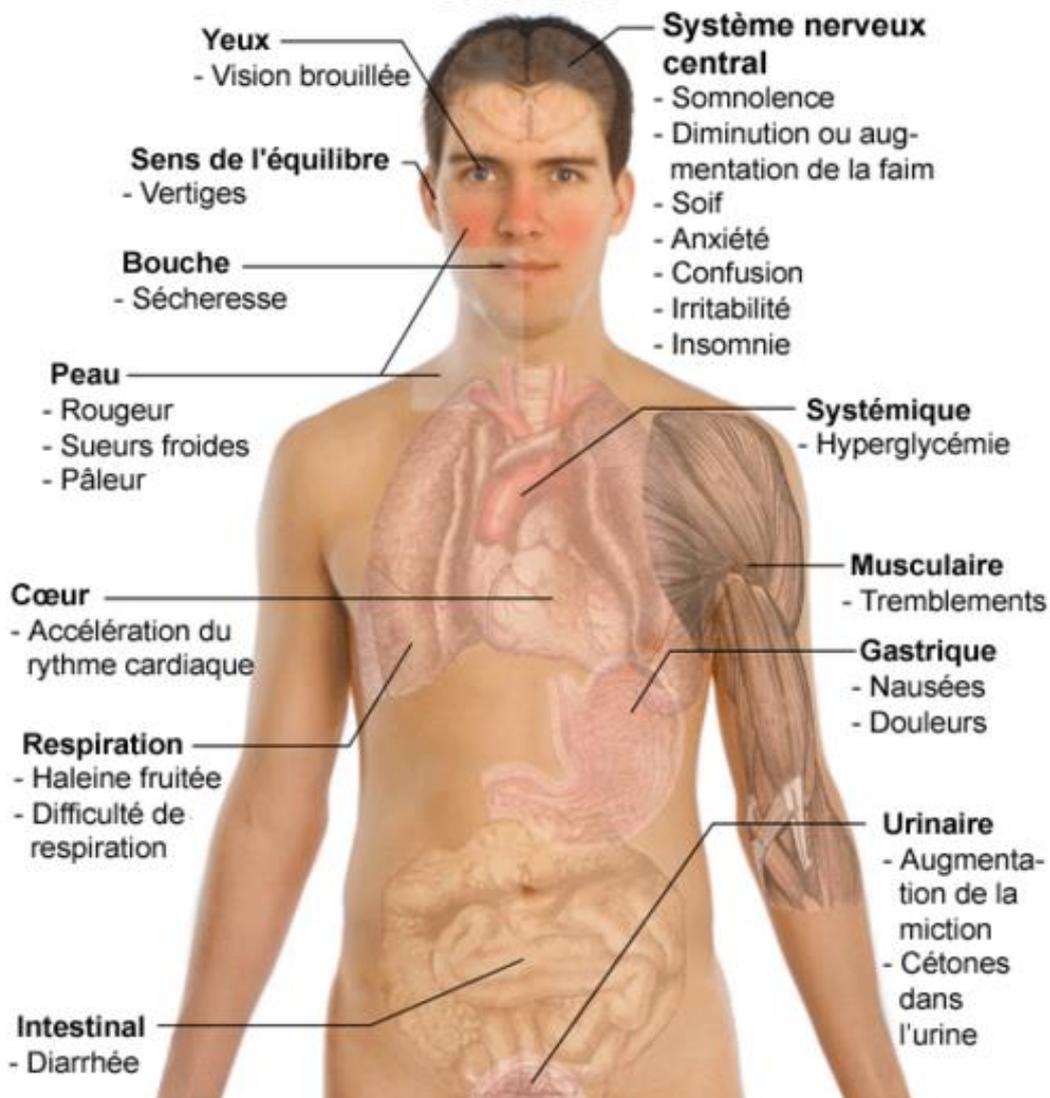
Les métabolites de la caféine contribuent aussi aux effets de la caféine. La paraxanthine est responsable de l'augmentation de la lipolyse qui libère du glycérol et des acides gras dans le sang pour être utilisés comme source d'énergie par les muscles. La théobromine est un vasodilatateur qui augmente le flux d'oxygène et de nutriments dans le cerveau et les muscles. La théophylline relâche les muscles lisses et affecte principalement le rythme et le bon fonctionnement cardiaque^[83].

Principaux effets de la caféine

De façon générale, la caféine est un stimulant et un psychostimulant. Sur le système cardiovasculaire, ce composé bioactif entraîne une accélération du rythme cardiaque et une vasodilatation. Elle présente également des effets au niveau du système respiratoire et gastro-intestinal. De plus, elle agit au niveau des muscles squelettiques, du flux sanguin rénal, de la glycolyse et de la lipolyse.

Il y a amélioration des performances physiques et augmentation de la diurèse. La caféine peut provoquer une certaine amélioration de l'humeur, du niveau d'éveil et des performances intellectuelles. En contrepartie, l'arrêt de la consommation habituelle ou un simple oubli de prise cause souvent des symptômes de sevrage : fatigue, maux de tête, voire état dépressif. Du fait de ces symptômes de sevrage, il semble que les effets réels de psychostimulation de la caféine aient été parfois surévalués par la recherche. Ceci viendrait du fait que dans certaines études, l'état psychique dégradé lors de l'arrêt de la consommation de caféine (sevrage et manque) a été considéré comme l'état d'une personne ne consommant pas habituellement de café. L'amélioration par la disparition des effets de sevrage consécutive à un apport a alors pu être interprétée comme étant un effet bénéfique de la caféine.

Principaux effets secondaires de la Caféine



Les principaux effets secondaires de la caféine.

La quantité à partir de laquelle la caféine produit des effets varie selon les individus en fonction de leur corpulence et de leur degré de tolérance à la caféine. Les premiers effets se font sentir moins d'une heure après l'ingestion et les effets d'une faible dose disparaissent au bout de trois ou quatre heures^[40]. La consommation de caféine n'élimine pas le besoin de dormir, elle ne fait que diminuer temporairement la sensation d'être fatigué.

La caféine a un effet ergogène puissant, augmentant la capacité de travail mental et physique. Une étude réalisée en 1979 a montré que des sujets qui avaient consommé de la caféine parcouraient à vélo, pendant une durée de deux heures, une distance supérieure de 7 % par rapport aux sujets témoins^[86]. Certaines études ont produit des résultats bien plus spectaculaires : une étude sur des coureurs entraînés a montré que pour une dose de 9 mg de caféine par kilogramme de poids corporel, on constate une augmentation de 44 % de l'endurance en course à pied, de même qu'une augmentation de 51 % de l'endurance à vélo^[87]. D'autres études ont rapporté des effets similaires. Une étude a ainsi montré que chez

des cyclistes s'exerçant sur des circuits nécessitant un travail intense, une concentration de 5,5 mg de caféine par kilogramme de poids corporel augmente la durée de l'effort de 29 %^[88].

La caféine relâche le sphincter anal interne et de ce fait doit être évitée par les personnes souffrant d'incontinence fécale^[89]. Elle possède également une action diurétique^[90].

La caféine peut augmenter l'efficacité de certains médicaments. La caféine améliore ainsi l'efficacité des médicaments soulageant les maux de têtes de 40 % et aide l'organisme à absorber ces substances plus rapidement, diminuant plus vite la douleur^[91]. De ce fait de nombreux médicaments contre les maux de têtes vendus sans ordonnance contiennent de la caféine. Elle est également utilisée avec l'ergotamine dans le traitement des migraines et des algies vasculaires de la face, de même que pour surmonter les somnolences dues aux antihistaminiques.



La caféine a un effet significatif sur certaines araignées qui se traduit dans la construction de leur toile.

Alors que relativement sans danger pour l'humain, la caféine est considérablement plus toxique pour d'autres animaux tels que les chiens, les chevaux et les perroquets du fait de leur

capacité bien plus limitée à métaboliser ce composé. Chez les araignées notamment, la caféine a un effet beaucoup plus significatif que d'autres composés actifs^[92].

Accoutumance, dépendance et sevrage

Comme la caféine est principalement un antagoniste des récepteurs du neurotransmetteur adénosine dans le système nerveux central, l'organisme des personnes qui consomment régulièrement de la caféine s'adapte à la présence continue de cette substance en augmentant substantiellement le nombre de récepteurs de l'adénosine du système nerveux central. Cette augmentation du nombre de récepteurs à adénosine rend l'organisme bien plus sensible à l'adénosine, avec deux conséquences principales^[93]. Tout d'abord, pour une même dose, les effets stimulants de la caféine sont significativement réduits, c'est le phénomène d'accoutumance. Ensuite, comme ces réponses adaptatives à la caféine rendent les individus bien plus sensibles à l'adénosine, une réduction de la prise de caféine va augmenter les effets physiologiques de l'adénosine, entraînant des symptômes de sevrages importuns^[93].

D'autres recherches contestent l'idée que la régulation des récepteurs à adénosine soit responsable de l'accoutumance aux effets stimulants de la caféine, notant entre autres que cette tolérance est insurmontable pour des doses plus élevées de caféine (cela devrait être surmontable si l'accoutumance était due à une augmentation des récepteurs) et que l'augmentation du nombre de récepteurs à l'adénosine est modeste et n'explique pas la forte accoutumance à la caféine qui se produit^[94].

L'accoutumance à la caféine se développe très rapidement. L'accoutumance complète aux effets de la caféine apparaît après la consommation de 400 mg de caféine trois fois par jour pendant sept jours. L'accoutumance complète aux effets subjectifs de la caféine se produit après la consommation de 300 mg de caféine trois fois par jour pendant 18 jours et probablement plus tôt^[95]. Dans une autre expérience, l'accoutumance complète à la caféine a été observée chez des sujets consommant des doses de 750-1 200 mg/j, tandis qu'une accoutumance incomplète a été observée chez ceux qui consomment des doses de caféine dans la moyenne^[96].

La consommation continue de caféine finit par faire apparaître une dépendance liée à l'excès de récepteurs à l'adénosine et au manque de récepteurs à la dopamine. Elle a atteint plusieurs écrivains célèbres comme Honoré de Balzac^[97].

Comme l'adénosine sert en partie à réguler la pression sanguine en provoquant la vasodilatation, les effets accrus de l'adénosine dus au sevrage à la caféine entraîne la dilatation des vaisseaux sanguins de la tête, y occasionnant un excès de sang et pouvant générer des céphalées et des nausées. La diminution de la pression artérielle peut générer d'autres symptômes comme la bradycardie. Une activité catécholaminergique réduite peut causer des sensations de fatigue et de somnolence. Une diminution de la concentration en sérotonine quand la consommation de caféine s'arrête, peut engendrer anxiété, irritabilité, incapacité à se concentrer et diminution de la motivation pour commencer ou terminer des tâches quotidiennes ; dans les cas extrêmes, elle peut entraîner une légère dépression^[98]. Le manque de récepteurs à la dopamine peut générer une sorte d'état dépressif et une nette diminution des performances cérébrales ; c'est pourquoi on recommande toujours un sevrage progressif étalé sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Cependant, contrairement à

d'autres stimulants du système nerveux central, la caféine n'agit pas directement sur le noyau accumbens, responsable de la dépendance psychologique.

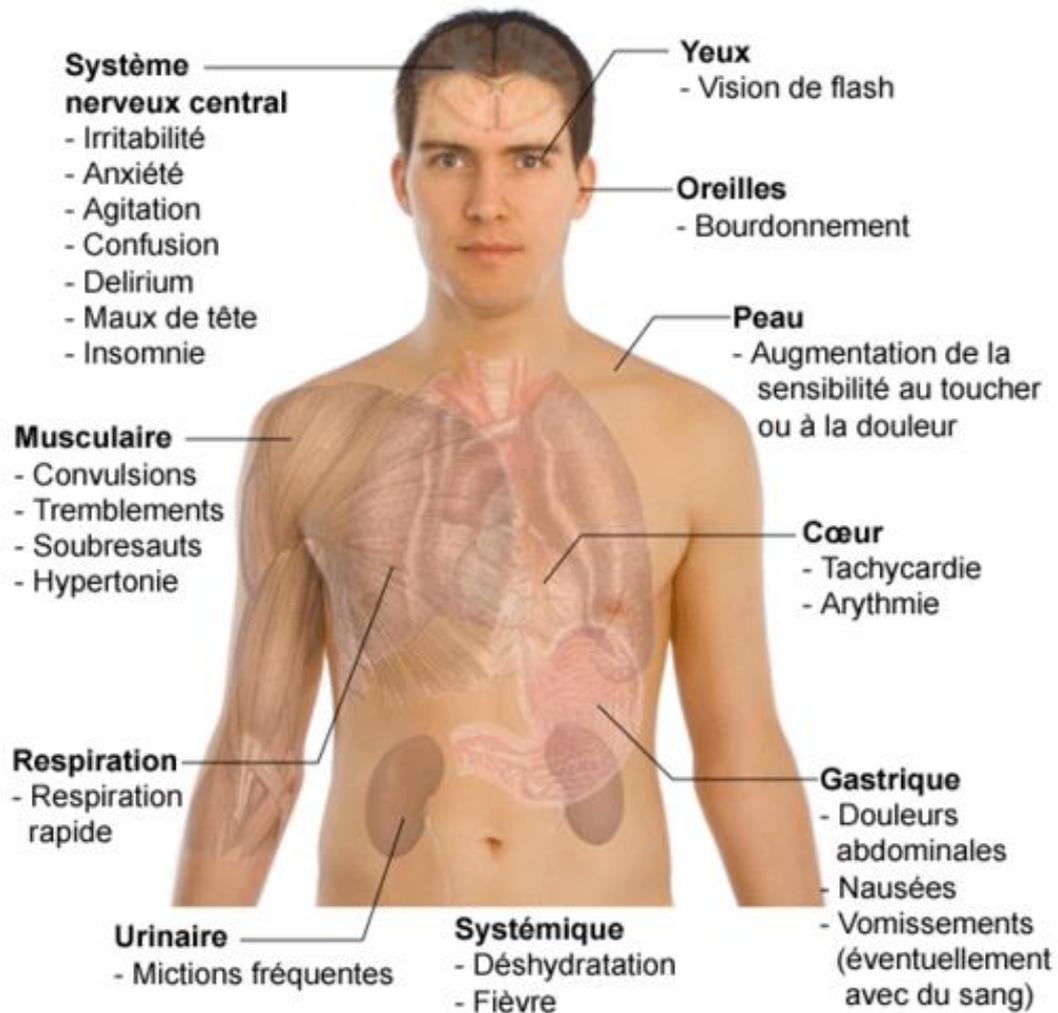
Les symptômes de sevrage — pouvant inclure céphalée, irritabilité, incapacité à se concentrer, somnolence, insomnie et douleurs à l'estomac, au haut du corps et aux articulations^[99] — peuvent apparaître entre 12 et 24 heures après l'arrêt de la prise de caféine, le pic étant atteint vers 48 heures. Ils durent généralement de un à cinq jours, le temps nécessaire pour que les récepteurs à adénosine du cerveau reviennent à des niveaux « normaux ». Des antalgiques tels que l'aspirine peuvent soulager ces symptômes, tout comme une faible dose de caféine^[100]. Le plus efficace étant la combinaison d'un analgésique et d'une petite quantité de caféine.

Surconsommation

La consommation de caféine en grande quantité pendant une durée prolongée peut conduire à une intoxication connue sous le nom de *caféisme*. Le caféisme combine généralement une dépendance à la caféine avec un grand nombre d'états physiques et mentaux désagréables dont l'anxiété, l'irritabilité, les tremblements, la fasciculation (hyperréflexie), l'insomnie, les céphalées, l'alcalose respiratoire et les palpitations cardiaques^{[103],[104]}. De plus, la caféine augmentant la production d'acide gastrique, une forte consommation prolongée peut conduire à des ulcères gastro-duodénaux, des œsophagites érosives et des reflux gastro-œsophagiens.

Il y a quatre troubles psychiatriques induits par la caféine, reconnus par le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4^e éd. : intoxication à la caféine, trouble de l'anxiété induit par la caféine, trouble du sommeil induit par la caféine et troubles liés à la caféine non spécifiés.

Principaux symptômes d'une Surdose de caféine



Principaux symptômes de l'intoxication à la caféine.

La caféine est classée dans la catégorie des substances moyennement toxiques. La Food and Drug Administration la liste parmi les « substances alimentaires à buts multiples généralement reconnues comme sans danger »^[106], mais après que le nombre de visites aux services d'urgence impliquant des boissons énergétiques avait doublé de 2000 à 2011 (passant de 10 068 à 20 783 cas, adolescents ou jeunes adultes pour la plupart), selon la Federal Substance Abuse and Mental Health Services Administration^[59]. La plupart des cas concernaient des adolescents ou de jeunes adultes, aux États-Unis en 2013, après discussion avec la FDA, le groupe Wrigley a cessé son marketing et ses ventes de gommes caféinées (« Alert caffeinated gum ») et en 2010, l'agence a interdit la fabrication de boissons alcoolisées contenant de la caféine. « La différence entre une quantité sûre et une dose létale de caféine dans les produits en poudre est très faible », a rappelé en 2014 Jennifer Dooren (porte-parole de la FDA qui a en 2014 lancé une alerte à la suite de la mort soudaine d'un jeune sportif (lutteur) dont l'autopsie a mis en évidence plus de 70 microgrammes de caféine par millilitre de sang, soit jusqu'à 23 fois la quantité trouvée dans un café typique ou un soda caféiné^[59]).

L'intoxication aiguë à la caféine intervient habituellement aux environs de 300 milligrammes, selon le poids corporel et le niveau de tolérance à la caféine. Elle peut entraîner un état de surstimulation du système nerveux central^[107], avec des symptômes différents de ceux observés lors d'overdoses d'autres stimulants. Ils peuvent inclure anxiété, excitation, insomnie, *flushing* cutané (rougeur de la face), polyurie, troubles gastro-intestinaux, contraction involontaire, flot de pensées et de paroles incohérentes, irritabilité, arythmie cardiaque, tachycardie et agitation psychomotrice^[104]. Dans le cas d'overdoses plus importantes, manie, dépression, erreurs de jugement, désorientation, désinhibition, délire, hallucination, psychose et rhabdomyolyse (destruction de cellules musculaires) peuvent se produire^{[108],[109]}. Il est recommandé de ne pas dépasser une consommation quotidienne de caféine (toutes sources) de 600 mg/j, ce qui équivaut à environ six tasses de café ou deux à trois litres de thé par jour. Pour les femmes enceintes, il est recommandé de limiter la consommation quotidienne à un maximum de 300 mg.

Notamment quand elle est abusivement^[111] utilisée sous forme de poudre comme complément alimentaire (encore en vente libre aux États-Unis en 2014) ou automédication (pour maigrir), l'overdose peut conduire à la mort^[59]. Une cuillère à café de poudre de caféine peut contenir 3 200 mg de caféine, une dose potentiellement mortelle. La FDA rappelle que le dosage de la poudre est presque impossible à faire avec les outils habituels de la cuisine.

La dose létale 50 (DL₅₀) chez le rat est de 192 mg/kg^[13]. La DL₅₀ de la caféine chez l'humain, qui dépend du poids et de la sensibilité individuelle, est estimée à environ 150 à 200 mg/kg de masse corporelle, soit pour un adulte normal approximativement quatre-vingt à cent tasses de café, prises en un temps limité qui va dépendre de la demi-vie. Atteindre une telle dose létale avec un café ordinaire est extrêmement difficile, cependant, des cas de mort par surdose de caféine en comprimé ont été rapportés, ainsi que des symptômes graves d'overdoses nécessitant une hospitalisation se produisant dès deux grammes de caféine. Une exception à cela pourrait être la prise d'un médicament tel que la fluvoxamine qui bloque les enzymes du foie intervenant dans le métabolisme de la caféine. Il s'ensuit une augmentation drastique d'un facteur cinq des concentrations sanguines de caféine et de ses effets. Dans ce cas, le café n'est pas contre-indiqué, mais il est fortement conseillé de réduire de façon importante la consommation de boissons caféinées, puisque boire une tasse de café aura les mêmes effets qu'en boire cinq en condition normale^{[112],[113],[114],[115]}. La mort intervient généralement à la suite d'une fibrillation ventriculaire provoquée par les effets de la caféine sur le système cardiovasculaire.

Une intoxication sévère à la caféine ne nécessite généralement qu'un traitement de soutien, mais si le patient a des concentrations sériques de caféine très élevées, alors une dialyse péritonéale, une hémodialyse ou une hémofiltration peut être nécessaire.

Troubles de l'anxiété et du sommeil

Les deux troubles rarement diagnostiqués, induits par une consommation de caféine excessive pendant une durée prolongée et qui sont reconnus par l'Association américaine de psychiatrie (APA), sont le *trouble de l'anxiété induit par la caféine* et le *trouble du sommeil induit par la caféine*.

Le trouble du sommeil induit par la caféine se produit chez une personne qui ingère régulièrement de grandes quantités de caféine, suffisamment importantes pour induire de sévères perturbations de son sommeil et justifier des soins cliniques.

Chez certains individus, une grande quantité de caféine peut induire une anxiété sévère nécessitant des soins cliniques. Ce trouble de l'anxiété induit par la caféine peut prendre des formes variées telles que de l'anxiété généralisée, des crises de panique, des troubles obsessionnels compulsifs ou même des phobies^[107]. Comme ces états peuvent être similaires à des troubles mentaux organiques tels que le trouble bipolaire ou même la schizophrénie, un grand nombre de professionnels de la médecine pensent que des personnes intoxiquées à la caféine sont couramment mal diagnostiquées et traitées avec des médicaments, alors qu'il suffit pour les psychoses induites par la caféine d'arrêter de consommer de la caféine^[116]. Une étude du *British Journal of Addiction* a conclu que le caféisme, bien que rarement diagnostiqué, pourrait toucher une personne sur dix dans la population^[102].

Cœur et maladies cardiovasculaires

La caféine se fixe sur des récepteurs à la surface des cellules musculaires du cœur, ce qui entraîne une augmentation de la concentration en AMPc à l'intérieur de ces cellules (par blocage de l'enzyme qui dégrade l'AMPc), mimant ainsi les effets de l'adrénaline (qui se fixe à des récepteurs sur la cellule qui activent la production d'AMPc). L'AMPc agit comme messenger secondaire et active un grand nombre de protéines kinases A (PKA). Cela a pour effet général d'augmenter la glycolyse et la quantité d'ATP disponible pour la contraction et le relâchement musculaire. D'après une étude épidémiologique, la consommation de caféine sous forme de café est corrélée significativement avec un moindre risque de maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. Cependant, cette relation n'a été vérifiée que chez les personnes qui ne souffraient pas de sévère hypertension. De plus, rien de tel n'a été trouvé chez les personnes âgées de moins de 65 ans ou celles âgées de 65 ans ou plus pour ce qui est de la mortalité par maladies vasculaires cérébrales.

Mémoire et apprentissage

Un grand nombre d'études ont montré que la caféine pourrait avoir des effets nootropiques, provoquant certains changements dans la mémorisation et l'apprentissage. Cependant, les résultats des tests se sont révélés contradictoires et peu concluants.

Des chercheurs ont découvert que la consommation à long terme de faibles doses de caféine ralentit l'apprentissage dépendant de l'hippocampe (une partie du cerveau associé au processus de mémorisation) et diminue la mémoire à long terme chez la souris. La consommation de caféine durant quatre semaines diminuait significativement la neurogenèse hippocampale comparée aux témoins au cours de l'expérience. La conclusion était que la consommation à long terme de caféine pourrait inhiber l'apprentissage dépendant de l'hippocampe et la mémoire partielle par l'inhibition de la neurogenèse hippocampale.

Dans une autre étude, de la caféine était ajoutée *in vitro* à des neurones de rats. Les épines dendritiques (une partie des neurones formant des connexions entre les neurones) de l'hippocampe ont grandi de 33 % et de nouvelles épines se sont formées. Toutefois, après une heure ou deux, ces cellules ont retrouvé leur forme originale.

Une autre étude encore a montré que des sujets ayant reçu 100 mg de caféine avaient une activité accrue dans le lobe frontal, une région du cerveau où se situe une partie du réseau impliqué dans la mémorisation, et le cortex cingulaire antérieur, une partie du cerveau qui contrôle l'attention. Les sujets sous caféine ont également mieux effectué les exercices de mémorisation.

Cependant, une étude différente a montré que la caféine pourrait diminuer la mémoire à court terme et augmenter l'occurrence du phénomène dit du « mot sur le bout de la langue ». L'étude a amené les chercheurs à suggérer que la caféine pourrait aider la mémoire à court terme quand l'information à se rappeler est liée au train de pensées, mais également à formuler l'hypothèse que la caféine gênerait la mémoire à court terme quand le train de pensées est sans lien de parenté^[121]. En résumé, la consommation de caféine augmenterait les performances mentales d'une pensée focalisée, tandis qu'elle pourrait diminuer les capacités de réflexion d'un vaste champ de pensées.

Consommation pendant la grossesse

Malgré un usage largement répandu et l'idée communément admise selon laquelle la caféine est une substance sans danger, une étude de 2008 suggère que les femmes enceintes qui consomment 200 mg ou plus de caféine par jour — l'équivalent de deux tasses de café ou plus — ont un risque de fausses couches environ deux fois plus élevé que les femmes qui n'en consomment pas. Cependant, une autre étude n'a pas révélé de lien entre la consommation de caféine et le risque de fausse couche^{[122],[123]}. Au Royaume-Uni, la Food Standards Agency (FSA) a recommandé aux femmes enceintes de limiter leur consommation de caféine à moins de 200 mg/j^{[124],[125]}. La FSA fait remarquer que le protocole expérimental utilisé dans ces études ne permet pas de déterminer si les différences observées sont dues à la caféine elle-même ou aux modes de vie associés à une forte consommation de caféine, mais a estimé que le conseil était bon.

La grossesse dure statistiquement un peu plus longtemps (quelques heures) chez les femmes buvant beaucoup de café, mais indépendamment de la caféine, ce qui laisse penser qu'un autre composant du café peut agir sur la grossesse, *a priori* sans conséquences majeures pour la santé de l'enfant^[126]. Une étude réalisée en Norvège et basée sur un panel de près de 60 000 femmes enceintes (ayant accouché d'un seul bébé après une grossesse sans complication) n'a pas trouvé de preuve de prématurité accrue¹.

Cette étude a cependant conclu que l'exposition *in utero* à la caféine est effectivement un facteur de risque de petit poids de naissance du bébé, et ce de manière indépendante au tabagisme (qui est lui aussi facteur de risque et souvent associé à la consommation de café)^[126]. Les études sur un possible effet de la consommation de caféine durant la grossesse sur le poids du nouveau-né sont néanmoins contradictoires : certaines montrent que la consommation de caféine est corrélée à un poids de naissance plus faible^[128], d'autres ne trouvent pas d'association^[129]. Une méta-analyse de 13 études épidémiologiques a conclu à l'existence d'une association^[130]. Quel que soit le moment de la grossesse concerné, « toute hausse quotidienne de 100 milligrammes de caféine — l'équivalent d'environ deux tasses de café filtre ou d'un expresso — réduit le poids du nouveau-né de 12 à 18 grammes »^[126]. L'OMS supposait antérieurement que sous 300 mg/j ce risque n'existait pas, et il est généralement recommandé de ne pas dépasser plus de 200 mg de caféine par jour^[126]. L'étude suédoise montre cependant qu'au-dessus de ce seuil de 200 mg/j, une femme nord-européenne

moyenne a jusqu'à « 62 % plus de risques de porter un enfant de faible taille pour son âge gestationnel ».

L'effet potentiel de la consommation de café pendant la grossesse sur la santé ultérieure de l'enfant est moins bien documenté. Des études chez l'animal suggèrent qu'une consommation élevée de caféine pourrait affecter le neurodéveloppement^{[131],[132]}. Chez l'humain, les études épidémiologiques existantes s'accordent à conclure qu'une consommation inférieure à 200 mg/j (environ deux tasses) est sans risque majeur pour le développement cognitif de l'enfant^{[133],[134]}. Dans une cohorte épidémiologique française, l'étude EDEN, une consommation supérieure à 200 mg/j a cependant été mise en relation avec un quotient intellectuel plus bas à l'âge de 5-6 ans.

Traitement à base de caféine chez l'enfant prématuré

Une étude réalisée sur 2 000 prématurés amène à penser que la caféine aurait un rôle positif sur leurs fonctions respiratoires.

Le citrate de caféine a des effets bénéfiques dans le traitement des troubles de la respiration des enfants prématurés tels que l'apnée du prématuré et la dysplasie bronchopulmonaire^[85]. Le seul risque à court terme d'un traitement au citrate de caféine est la diminution temporaire de la prise de poids au cours de la thérapie^[137]. Des études sur le long terme (18 à 21 mois) ont montré des avantages durables pour le traitement à la caféine des enfants prématurés.

Consommation chez l'enfant

Plusieurs études scientifiques ont réfuté la croyance selon laquelle la consommation de caféine entraîne l'ostéoporose chez l'enfant^[140]. Les enfants peuvent ressentir les mêmes effets induits par la caféine que les adultes. La plupart des boissons énergisantes (contenant de grandes quantités de caféine) ont été interdites dans de nombreuses écoles de par le monde^[141] mais elle a d'autres effets secondaires indésirables, dont problèmes d'estomac, de nervosité, de tremblements, d'accélération du rythme cardiaque, d'insomnie et d'irritabilité.

Maladie de Parkinson

Plusieurs études réalisées à grande échelle ont montré que la prise de caféine est associée à une réduction du risque de développer la maladie de Parkinson chez l'homme, tandis que les études chez la femme ne sont pas concluantes^{[142],[143],[144],[145]}. Le mécanisme par lequel la caféine est inversement corrélée à cette maladie demeure un mystère. Chez les modèles animaux, les chercheurs ont montré, sans pouvoir l'expliquer, que la caféine peut prévenir la perte de cellules nerveuses dopaminergiques que l'on observe dans la maladie de Parkinson.