

Effets physiologiques du café et santé humaine. Une revue

Astrid Nehlig¹

Inserm
U 666
Faculté de médecine
11, rue Humann
67085 Strasbourg cedex
France
<nehliga@unistra.fr>

Résumé

Dans cette revue, nous ferons une synthèse des principaux effets connus du café et de la caféine sur la santé sur la base des nombreuses études réalisées au cours de ces dix dernières années. Les études récentes ont mis en évidence les propriétés bénéfiques de doses modérées de café (3-4 tasses par jour) sur l'éveil, la vigilance, les capacités cognitives. Toutefois, le café peut perturber le sommeil et générer de l'anxiété. Sa consommation au cours de la vie ralentit le vieillissement cognitif normal et diminue le risque de développer une maladie de Parkinson ou d'Alzheimer, de même qu'un diabète de type 2 et de nombreux cancers (cancers du système digestif, du sein, de l'endomètre et de la peau en particulier). Le café n'a pas d'effet négatif sur le cœur, il stimule la digestion et doit être consommé avec modération au cours de la grossesse. Les données résumées dans cette synthèse proviennent d'études chez l'animal et chez l'homme et dans de nombreux cas, elles sont issues de méta-analyses des études publiées dans le domaine concerné. Cette grande richesse de données a permis de faire évoluer la vision négative et persistante selon laquelle le café était délétère pour la santé vers la vision actuelle que le café consommé en quantités modérées peut faire partie d'un régime équilibré et pourrait même être plutôt favorable à la santé.

Mots clés : café ; cerveau ; cœur ; diabète ; santé.

Thèmes : alimentation, consommation, nutrition ; productions végétales.

Abstract

Physiological effects of coffee and human health. A review

In this review, we summarize the main known effects of coffee and caffeine on health based on the numerous studies performed over the last ten years. These recent studies report the beneficial properties of moderate doses of coffee (3-4 cups per day) on alertness, vigilance, and cognitive abilities. On the other hand, coffee can disturb sleep and generate anxiety. Its lifelong consumption slows down normal cognitive aging and reduces the risk of developing Parkinson's or Alzheimer's disease, type 2 diabetes and numerous cancers (cancers of the digestive tract, breast, endometrial and skin cancer in particular). Coffee has no negative impact on the cardiovascular system; it stimulates digestion and needs to be consumed in moderation during pregnancy. The data summarized in this review come from animal and human studies and in many cases they originate from meta-analyses published in the area of interest. This large wealth of data played a critical role in the change from the earlier prevalent negative view that coffee had negative effects on health to the present view that coffee consumed in moderation can be part of a balanced diet and may even be rather good for health.

Key words: brain; coffee; diabetes; health; heart.

Subjects: Food, consumption, nutrition; vegetal productions.

Le café est la boisson stimulante la plus consommée par les adultes. Sa consommation par tête est la plus élevée en Europe, en particulier en Europe du Nord (10-12 kg/an *versus* 4-9 pour le reste de l'Europe) suivie de l'Amérique du Nord (5 kg/an), l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud (4-5 kg/an), l'Océanie, l'Afrique et l'Asie¹. Le pourcentage de buveurs de café varie en fonction du pays et de l'âge. En Amérique du Nord et en Europe, plus de 50 % des adultes consomment du café quotidiennement et 25 % supplémentaires en consomment occasionnellement. En revanche, en Europe du Nord, une très grande majorité des adultes consomment du café au quotidien².

La caféine est la substance psychoactive contenue dans le café ainsi que dans le thé, les sodas, le cacao et le chocolat (*tableau 1*). On la retrouve aussi dans des médicaments antalgiques, énergétiques et dans les préparations amincissantes. La consommation mondiale moyenne de caféine, le constituant majeur du café, est de 1 mg/kg/jour chez les adultes dont environ 80 % proviennent du café (*tableau 2*). Elle atteint 2,4-4,0 mg/kg/jour aux États-Unis et au Canada, et 7,0 mg/kg/jour en Scandinavie. Au Royaume-Uni, la consommation de caféine est équivalente à celle de la Scandinavie, mais 55 % proviennent du thé. Chez les enfants de 7 à 10 ans, la consommation de caféine varie de 0,5 à 1,8 mg/kg/jour dans les pays développés, dont 26-55 % proviennent de sodas, 17-40 % de barres et boissons chocolatées, 6-34 % du thé, et 0-22 % du café (Barone et Roberts, 1996).

Dans cette revue, nous ferons une synthèse des principaux effets connus du café et de la caféine sur la santé. Ces effets concernent le cerveau sain et les pathologies du vieillissement cérébral, le cœur, la digestion, les cancers, le diabète et la grossesse. Les données résumées dans cette synthèse proviennent d'études chez l'animal et chez l'homme. Dans de nombreux cas,

¹ http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_coffee_consumption_per_capita.

² http://www.e-importz.com/Support/specialty_coffee.htm ; <http://www.ecf-coffee.org/documents/European%20Coffee%20Report%202010-11.pdf>.

Tableau 1. Contenu en caféine de diverses boissons et produits alimentaires.

Table 1. Caffein content of various drinks and food products.

Boissons	Volume	Caféine (mg) Moyenne (valeurs extrêmes)
Café filtre	150 mL	115 (60-180)
Expresso	30 mL	40 (40-60)
Café instantané soluble	150 mL	65 (40-120)
Café décaféiné	150 mL	3 (2-5)
Thé (feuilles ou sachet)	150 mL	40 (30-45)
Thé glacé	330 mL	70 (65-75)
Chocolat chaud	150 ml	4 (2-7)
Soda normal	330 mL	30-48
Soda sans sucre	330 mL	26-57
Barre chocolatée	30 g	20 (5-36)
Chocolat au lait	30 g	6 (1-15)
Chocolat noir	30 g	60 (20-120)

Données d'après Debry (1993).

elles sont issues de méta-analyses des études publiées dans le domaine concerné.

Café/caféine et système nerveux central

Effets généraux de la caféine

La consommation de caféine faible à modérée (50-250 mg, soit une petite à deux grandes tasses de café en une prise) génère des effets positifs : sensation de bien-être, relaxation, bonne humeur, énergie, vigilance accrue, meilleure capacité de concentration. La consommation de doses élevées à très élevées (400-800 mg, soit 5-10 grandes tasses de café en une prise) induit des effets négatifs : nervosité, anxiété, agressivité, insomnie, tachycardie, tremblements. On considère que la consommation modérée de café et de caféine (3-4 tasses/jour) ne pose

pas de problème pour la santé (Fredholm *et al.*, 1999).

L'absorption de caféine par le tractus gastro-intestinal est rapide et atteint 99 % en 45 minutes. Les propriétés lipophiles de la caféine lui permettent de traverser toutes les membranes biologiques, y compris la barrière hémato-encéphalique et sa concentration dans le cerveau est proche de celle du plasma. La demi-vie de la caféine varie de 40 à 75 minutes chez le rat, et 150 à 270 minutes chez l'homme. La demi-vie de la caféine est réduite de 30 à 50 % chez les fumeurs, doublée par la contraception orale et considérablement allongée au cours du dernier trimestre de la grossesse, ainsi que chez le nouveau-né et le bébé jusqu'à 6 mois.

La caféine agit en se liant aux récepteurs de l'adénosine sur lesquels elle exerce une action antagoniste (*figure 1*). L'adénosine est un neuromodulateur qui régule la libération des neurotransmetteurs, en particulier excitateurs. Parmi les quatre types de récepteurs de l'adénosine, A1, A2A, A2B, et A3, la caféine exerce la plupart de ses effets biologiques en se liant aux récepteurs

Tableau 2. Composition d'un café moyennement torréfié.

Table 2. Composition of a coffee with average roasting.

Composants	Pourcentage de matière sèche		Pourcentage d'extraction par l'eau à 100°
	Arabica	Robusta	
Caféine	1,3	2,4	75-100
Trigonelline	1,0	0,7	85-100
Minéraux	4,5	4,7	90
Acides			
- chlorogénique	2,5	3,8	100
- quinique	0,8	1,0	100
Sucres			
- saccharose	0	0	
- sucres réducteurs	0,3	0,3	100
Polysaccharides	33	37	10
Lignine	2,0	2,0	0
Pectines	3,0	3,0	-
Protéines	10	10	15-20
Lipides	17	11	1
Produits caramélisés (ex. mélanoidines)	23	22,5	20-25
Substances volatiles	0,1	0,1	40-80

Données d'après D'Amicis et Viani (1993).

A1 et A2A. L'antagonisme au niveau de ces récepteurs permet d'expliquer les effets stimulants de la caféine sur l'activité cérébrale (Fredholm *et al.*, 1999).

Vigilance et sommeil

La consommation de 1 à 4 tasses de café (100 à 400 mg de caféine) par jour augmente le niveau de vigilance, proportionnellement à la quantité absorbée. Au-delà, le niveau de vigilance n'augmente plus. Ces effets sont particulièrement marqués en situation de privation de sommeil et lorsque le niveau de vigilance est diminué. C'est le cas de la période postprandiale, du travail de nuit, du rhume. La consommation de café tend à compenser un niveau de vigilance diminué en le restaurant vers le niveau de base de la personne. La consommation d'une demi-tasse de café, avant de prendre

le volant de nuit, réduit significativement les risques d'accident de la route, sans altérer la qualité du sommeil à venir (Nehlig et Debry, 1993a ; Philip *et al.*, 2006).

Une consommation modérée - 1 à 2 tasses de café avant le coucher - a des conséquences sur le sommeil, avec des difficultés et retards d'endormissement jusqu'à trois heures après la prise. Une consommation de caféine même faible (100 mg) avant le coucher diminue la qualité du sommeil, surtout l'organisation temporelle des phases de sommeil lent et paradoxal et la qualité du sommeil profond. Les conséquences sont des réveils nocturnes, des cauchemars, des difficultés au lever et une somnolence diurne. Néanmoins, la consommation de café au cours de la journée n'a pas d'influence sur l'endormissement ou la qualité du sommeil (Nehlig et Debry, 1993a). Les effets varient d'un sujet à l'autre et sont plus

marqués chez les sujets âgés. Des facteurs génétiques sont évoqués. Ainsi, le polymorphisme du gène du récepteur A2A de l'adénosine détermine la sensibilité interindividuelle aux effets de la caféine sur le sommeil. Les effets du café sur le sommeil sont aussi plus marqués chez les consommateurs occasionnels (Rogers *et al.*, 2010).

Compétences sensorielles et intellectuelles

Une consommation modérée de café (1 à 4 tasses par jour) facilite de nombreuses fonctions cognitives, alors qu'une consommation plus importante a plutôt des effets négatifs sur le fonctionnement intellectuel. Ces effets dépendent du sexe, de l'âge, du moment de la prise dans la journée et du caractère chronique ou non de la consommation de café. Une faible consommation de café augmente les capacités de discrimination sensorielle et perceptive. L'attention est accrue dès la consommation de 100 mg de caféine (une tasse de café). Cet effet est particulièrement marqué chez les sujets privés de sommeil. Cependant, au-delà de 600 mg de caféine, les capacités de discrimination sensorielle diminuent. Jusqu'à quatre tasses par jour, le café diminue le temps de réaction à une consigne. Au-delà, la vitesse de traitement de l'information n'augmente plus. Les effets sont plus marqués lors de conditions sous-optimales, comme le matin, la nuit, dans un contexte de fatigue, lors de tâches de longue durée et chez les consommateurs occasionnels. Les effets dépendent de la dose et des habitudes de consommation. Le café agirait sur les compétences cognitives : i) en compensant la baisse du niveau de vigilance ; et ii) en augmentant la vitesse de réaction sur les composants perceptif et moteur. Le café n'améliore pas directement les capacités d'apprentissage et de mémorisation. Les effets seraient indirects et liés à une augmentation de la concentration et à la capacité de fixer son attention. Le café n'améliore pas les compétences arithmétiques, ni la compréhension à la lecture. Aucun effet positif n'est démontré dans les tâches de complément de phrases, de classification d'images ou de résolution d'anagrammes (Nehlig, 2010).

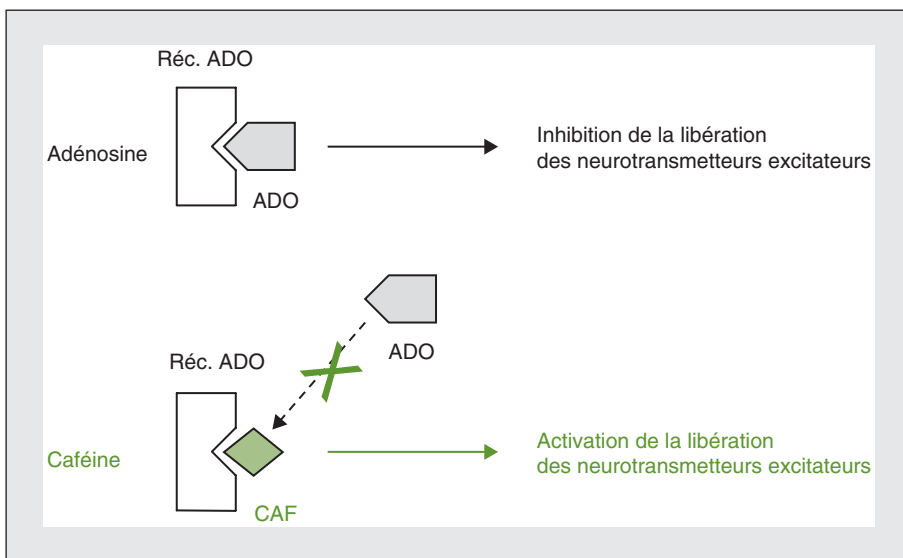


Figure 1. Mécanisme d'action de la caféine au niveau cérébral.

Figure 1. Action mechanism of caffeine at the cerebral level.

La caféine est un antagoniste des récepteurs de l'adénosine. En se fixant sur ces récepteurs, elle prévient l'action inhibitrice de l'adénosine sur la libération des neurotransmetteurs excitateurs, active leur libération et stimule le niveau basal d'activité cérébrale.

Anxiété, humeur et céphalées

Une consommation faible de café a un effet bénéfique sur l'anxiété et l'humeur. On décrit une amélioration du bien-être, du contentement, de la capacité à prendre plaisir, alors que le sentiment d'incertitude diminue. Au-delà de 600 mg, en revanche, la caféine augmente la nervosité, l'anxiété et l'irritabilité (Fredholm *et al.*, 1999). La réponse diffère de façon importante d'un individu à l'autre. Des facteurs génétiques seraient impliqués. Ainsi, il existe un lien entre l'état anxieux et deux polymorphismes au niveau du gène du récepteur A2A de l'adénosine (Rogers *et al.*, 2010). De plus, chez certains sujets sensibles, la caféine peut favoriser l'apparition ou l'aggravation de troubles anxieux.

Une consommation modérée de café soulage les céphalées de tension, la migraine, les douleurs dentaires et abdominales par ses effets antalgiques directs sur les récepteurs de l'adénosine et indirects en potentialisant l'action de l'aspirine et de l'ibuprofène (Nehlig, 2004a).

Café, caféine et dépendance

La dépendance est définie comme « un comportement focalisé vers la recher-

che et la prise répétée et compulsive d'une substance psychoactive ». La caféine, considérée comme la substance psychoactive la plus consommée dans le monde, ne répond pas à la plupart des critères d'une drogue de dépendance établis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

À l'arrêt brutal de la consommation de café, des symptômes de sevrage peuvent apparaître mais seulement chez 10 à 20 % des individus : céphalées, sensation de fatigue, manque de concentration, anxiété, irritabilité et, occasionnellement, nausées. Ces symptômes débutent en général 12 à 24 heures après l'arrêt brutal de caféine, atteignent un pic entre 20 et 48 heures et peuvent durer jusqu'à une semaine. Ils ne se produisent pas si la consommation de caféine est réduite progressivement. Leur sévérité est limitée.

La tolérance à une substance indique que la dose nécessaire à l'obtention des effets désirés s'accroît progressivement, incitant les sujets à augmenter leur consommation. Il n'y a pas de tolérance aux effets centraux de la caféine.

Enfin, la caféine n'active pas les circuits cérébraux de dépendance, ni chez l'humain après la consommation de 200 mg de caféine (deux tasses de café) ni chez le rat aux doses reflétant

la consommation humaine, soit 0,5-5,0 mg/kg (½ à 5 tasses de café).

La caféine renforce plutôt sa propre consommation, en raison de ses propriétés stimulantes. Les doses de caféine du thé ou du café (40 à 100 mg) sont suffisantes pour favoriser la consommation de ces boissons alors qu'au-delà de ces doses, on observe une tendance à la réduction du choix ou de la fréquence de consommation d'une boisson contenant de la caféine (Nehlig, 2004b).

Café/caféine et cognition : vieillissement normal et pathologique

Les fonctions cognitives (temps de réaction, la vitesse de perception et de traitement des informations) restent stables jusqu'à 60 ans et ralentissent entre 60 et 80 ans. Toutefois, la vitesse et l'amplitude du déclin cognitif varient en fonction des individus. Le déclin cognitif est accéléré par une mauvaise hygiène de vie, les maladies vasculaires, les facteurs génétiques, le stress oxydatif et l'inflammation. Ces éléments conduisent à penser que le déclin cognitif serait, au moins en partie, modifiable.

Les sujets âgés sont plus sensibles aux effets stimulants de la caféine que les sujets jeunes, en particulier dans le maintien de la performance sur la durée dans le traitement des tâches complexes nécessitant une attention soutenue.

Vieillesse normale

Dans les études réalisées dans divers pays d'Europe et aux États-Unis, une association positive a le plus souvent été rapportée entre les fonctions cognitives du sujet âgé et la consommation habituelle de café/caféine.

La consommation habituelle de café au cours de la vie des individus permet d'améliorer les fonctions cognitives (temps de réaction, mémoire verbale et raisonnement visio-spatial) chez les sujets âgés. Quelques études ont rapporté des effets dans les deux sexes (Jarvis, 1993 ; van Gelder *et al.*, 2007)

alors que trois autres n'ont observé une action que chez les femmes (Johnson-Kozlow *et al.*, 2002 ; Ritchie *et al.*, 2007 ; Santos *et al.*, 2010a ; Santos *et al.*, 2010b). L'effet positif du café est le plus marqué chez les sujets les plus âgés, au-delà de 80 ans. Cette association, non retrouvée avec le café décaféiné, est significative dès la consommation de 2-3 tasses de café par jour. Ces études soutiennent la notion que la consommation habituelle de café et de caféine au cours de la vie pourrait augmenter la réserve cognitive des sujets.

Café et maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence. Sa prévalence s'accroît nettement après 75 ans. Cette maladie neuro-dégénérative aboutit à un déclin cognitif progressif et à des taux cérébraux élevés de peptide β -amyloïde (A β).

À ce jour, les données de 11 études épidémiologiques montrent que le risque moyen estimé entre la consommation de café et le développement de MA est de 0,77 (intervalle de confiance, IC : 95 % : 0,63-0,95) chez les consommateurs comparés aux non-consommateurs. Le risque le plus faible de développer une MA est retrouvé chez les consommateurs de 3 à 5 tasses de café quotidiennes. À ce stade, la confirmation d'une association positive entre consommation de café et réduction du risque de développer une MA nécessite des études prospectives incluant un nombre plus élevé de cas (Santos *et al.*, 2010b).

Des études sur des souris transgéniques qui développent une MA vers 8 mois ont montré que la caféine ajoutée à l'eau de boisson entre 4 et 9 mois à une dose équivalente à 5 tasses de café quotidiennes permet d'améliorer l'apprentissage et la mémoire, et réduit les concentrations de peptide A β et de β -sécrétase (enzyme responsable de la synthèse de peptide A β) dans l'hippocampe, la région cérébrale contrôlant la mémoire. De plus, la prise de caféine chez ces souris âgées de 18-19 mois ayant déjà développé des déficits cognitifs permet d'inverser le déficit de mémoire de travail et de réduire la

concentration cérébrale de protéine A β . La caféine semble agir en réduisant l'expression des médiateurs de l'inflammation (Arendash *et al.*, 2010). Ces résultats suggèrent que la caféine pourrait représenter un traitement potentiel de maintien des capacités cognitives.

De plus, un polyphénol antioxydant du café, l'acide férulique apporté à des souris dans l'eau de boisson à des concentrations correspondant à une consommation normale de café préserve les capacités de mémoire spatiale et de mémoire de travail, empêche la perte cérébrale d'acétylcholine (caractéristique de la maladie) et supprime l'inflammation (Kim *et al.*, 2004).

Café et maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative affectant 3 % des individus de plus de 65 ans. La lésion sous-jacente est la destruction progressive des neurones « dopaminergiques » de la *pars compacta* de la substance noire qui contrôle la locomotion et la posture. Il n'y a pas de traitement pouvant prévenir ou ralentir cette perte neuronale et la baisse subséquente de la dopamine dans le striatum. Les causes de la maladie restent largement méconnues. Les recherches récentes se sont centrées sur le style de vie et les facteurs de risque environnementaux. On appelle risque la probabilité pour un individu de développer la maladie.

La consommation de café et de caféine réduit le risque relatif (RR) de développer une MP. Le RR permet d'exprimer l'association entre l'exposition à un traitement et la survenue de la maladie : c'est le facteur par lequel le risque de maladie est augmenté ou réduit par l'exposition à un traitement. À ce jour, un grand nombre d'études sur de très larges échantillons de populations de diverses ethnies ont été réalisées. Une méta-analyse incluant 26 études a rapporté une diminution globale de 25 % du risque de développer une MP chez les consommateurs de café par rapport aux non-consommateurs. Certains travaux font état de réductions de risque très marquées, jusqu'à moins 80 % pour la consommation de plus de 4 tasses quotidiennes. L'effet préventif

est lié à la caféine car le café, le thé et la caféine diminuent le risque ce qui n'est pas le cas du café décaféiné (Costa *et al.*, 2010).

Chez les femmes, les données sont moins claires. Chez celles qui ne prennent pas de traitement hormonal substitutif (THS), le café a le même effet préventif que chez les hommes. Chez les femmes prenant un THS, la caféine n'est préventive que chez les faibles consommatrices, alors que le risque est multiplié par 4 chez celles qui boivent 6 tasses de café ou plus par jour par comparaison aux non-consommatrices (Ascherio *et al.*, 2003). Ces différences pourraient refléter en partie le polymorphisme génétique d'une enzyme métabolisant la caféine (CYP1A2 rs762551) et une interaction de la caféine avec certaines formes des récepteurs des œstrogènes (Palacios *et al.*, 2010). Finalement, chez le patient âgé déjà atteint par la maladie, les symptômes parkinsoniens ne sont pas améliorés par la consommation de café (Louis *et al.*, 2003).

Le mécanisme impliqué dans l'effet préventif de la caféine dans la MP est son antagonisme au niveau des récepteurs A2a de l'adénosine. La caféine agit sur les symptômes parkinsoniens et potentialise les effets de la L-dopa, le traitement classique de la maladie.

Café et système cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires sont aujourd'hui la première cause de mortalité et de morbidité dans les pays développés. Si on ne peut influencer sur l'âge, le sexe et l'hérédité, les facteurs de risque majeurs comme l'excès de cholestérol, l'hypertension, le tabac, l'alimentation et la sédentarité dépendent de notre mode de vie. L'idée reçue que le café serait délétère pour le cœur continue à être véhiculée alors que les résultats des méta-analyses récentes sont plutôt rassurants.

Le café a des effets négatifs sur divers marqueurs biologiques du risque de maladie coronarienne. Paradoxalement, une consommation élevée de café n'augmente pas le risque de

maladie coronarienne. Une méta-analyse récente a revu les données de 21 études prospectives de cohortes réalisées entre 1966 et 2008. Par rapport à une consommation faible (< 1 tasse/j aux USA et < 2 tasses/j en Europe), le RR combiné pour toutes les études est de 0,96, 1,04 et 1,07 pour des consommations respectivement modérées (1-3 ou 3-4 tasses/j), élevées (4-5 et 5-6 tasses/j) et très élevées (≥ 6 ou ≥ 7 tasses/j). Pour une consommation modérée de café, le RR est même significativement réduit de 18 % chez les femmes et de 13 % chez les hommes (van Dam, 2008a ; Wu *et al.*, 2009).

Deux études suédoises ont abordé la relation entre café et risque d'insuffisance cardiaque (IC) sur un total de 45 000 hommes suivis pendant 9 ou 26 ans. Les groupes ont été ajustés au niveau de l'âge, des facteurs démographiques et du régime alimentaire. La première étude n'a observé aucune influence du café (moins de 5 tasses/j) sur le risque d'IC (RR = 0,94) et une légère augmentation pour les consommations plus élevées (RR = 1,11) par rapport aux non-consommateurs. Dans la seconde étude, le RR atteint 0,87 pour 2 tasses/j, et 0,89 pour les autres consommations (au moins 3 tasses/j) par rapport aux hommes consommant au plus 1 tasse de café/j. Ces données ne permettent donc pas d'étayer l'hypothèse selon laquelle la consommation modérée de café favoriserait l'insuffisance cardiaque (Wilhelmsen *et al.*, 2001 ; Ahmed *et al.*, 2009).

Consommer de grandes quantités de caféine est souvent considéré comme favorisant les troubles du rythme cardiaque. Dans une étude danoise sur 47 949 sujets, la consommation de café n'augmente pas le risque de fibrillation auriculaire ou de palpitations quelle que soit la dose. Une étude américaine récente sur 130 054 hommes et femmes montre que les consommateurs de 1-3 tasses ou de plus de 4 tasses de café par jour voient leur risque respectif d'être hospitalisés pour trouble du rythme réduit de 7 ou 18 % par rapport aux non consommateurs. Ceci est vrai dans les deux sexes, chez les fumeurs ou non fumeurs, et ne dépend pas de l'ethnie (Frost *et al.*, 2005 ; Klatsky *et al.*, 2010).

Une méta-analyse de 16 études a montré que la prise de café augmentait

la pression systolique de 1,2 mm Hg et diastolique de 0,5 mm Hg. À dose égale, la prise de caféine, sous une autre forme, a un effet hypertenseur plus net (respectivement 4,2 et 2,4 mm Hg). Ces effets, indépendants de l'âge, semblent moins nets chez les femmes avant la ménopause, peut-être grâce à l'effet protecteur des œstrogènes. Le café n'est toutefois pas considéré comme un facteur de risque de l'hypertension artérielle (Noordzij *et al.*, 2005).

Le mode de préparation du café influe sur son effet : le café bouilli a l'effet le plus marqué, devant les formes filtrée et instantanée. La prise chronique de café décaféiné augmente la pression artérielle de 0,9 mm Hg et diminue la pression diastolique de 0,15 mm Hg. Ainsi, d'autres constituants que la caféine, comme les polyphénols, pourraient avoir un effet sur la pression artérielle.

Le cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-cholestérol) et les triglycérides ont un fort pouvoir athérogène, et leur augmentation est délétère. La prise de plus de 3 tasses de café bouilli non filtré/jour augmente le cholestérol total, en particulier le LDL et les triglycérides. Cet effet serait dû à l'action des diterpènes (kahwéol et surtout cafestol). Le café filtré, le café instantané et l'expresso ne modifient pas significativement le métabolisme lipidique (Thelle *et al.*, 2005 ; Bonita *et al.*, 2007).

En conclusion, le risque cardiovasculaire du café n'est pas étayé par les études récentes sur de grandes populations. Pour réduire ce risque, il est souhaitable d'agir sur l'hygiène de vie, en particulier cesser le tabac, augmenter l'activité physique et la qualité du régime alimentaire, sauf chez certains patients à risque.

Café et digestion

Nombre d'entre nous consomment un café après le déjeuner pour ses « vertus digestives » mais, paradoxalement, les effets du café sur la digestion ont été assez peu étudiés.

Aucune étude n'a montré que le café, dans les heures qui suivent son absorption, pourrait affecter la motricité de l'œsophage, ou la pression de son sphincter inférieur dont la dimi-

nution est la principale cause de reflux gastro-œsophagien, et cela malgré d'occasionnelles sensations de brûlures œsophagiennes après la consommation de café (Boekema *et al.*, 1999 ; Dore *et al.*, 2008).

La caféine stimule la sécrétion d'acide gastrique et pourrait réduire la formation de mucus. Ces effets pourraient expliquer une sensibilité particulière de certaines personnes au café et la survenue de dyspepsie chez les patients atteints d'ulcères gastro-duodénaux (Eisig *et al.*, 1989). Toutefois, la consommation de café n'influence ni la survenue d'ulcère ou l'infection par *Helicobacter pylori* (Gikas *et al.*, 2004), ni la vitesse de vidange gastrique.

Le café normal ou décaféiné (165 mL de café fort) augmente la contractilité de la vésicule biliaire et diminue son volume de 30 %. Le café (4 tasses/jour) pourrait réduire de 25 % environ la survenue des calculs biliaires. De même, le café normal et à un degré moindre le café décaféiné augmentent la sécrétion pancréatique exocrine riche en enzymes qui catalysent la digestion des lipides, des protéines et des glucides (Shaffer, 2006).

Une abondante littérature est en faveur des effets positifs du café sur la fonction hépatique. Le foie semble protégé à tous les niveaux, depuis la réduction des transaminases jusqu'à une diminution de la mortalité par carcinome hépatique. Aux stades intermédiaires, on retrouve un effet protecteur de la consommation de café sur l'hépatite C et la cirrhose ; toutefois, les mécanismes sous-jacents restent à définir (Cadden *et al.*, 2007).

Le café n'affecte pas la motricité de l'intestin grêle mais peut agir sur celle du colon. Une étude sur 99 volontaires sains a montré que 29 % décrivaient un besoin impérieux de déféquer après l'ingestion d'une tasse de café, suggérant une stimulation de la motricité colique 4 et 30 minutes après l'absorption de café normal ou de café décaféiné. De même, le café normal stimule l'activité motrice du colon autant que l'absorption de céréales, et davantage que le café décaféiné (+ 23 %) ou qu'un verre d'eau (+ 60 %) (Rao *et al.*, 1998).

Enfin, une étude récente sur 16 sujets adultes en bonne santé a montré que la consommation d'une préparation de café provenant d'une extraction

aqueuse de grains de café vert et torréfié augmente l'activité métabolique et la taille de la population de *Bifidobacterium*, une espèce de bactéries dont les effets bénéfiques sont réputés. Cet effet se produit sans impact significatif sur la flore dominante (Jaquet *et al.*, 2009).

La biodisponibilité des acides chlorogéniques (CGA), antioxydants majeurs du café n'est pas modifiée lorsque le café est consommé seul, mélangé à une faible quantité de lait entier ou à du lait de soja. Par contre, l'ajout d'une grande quantité de lait ou d'un substitut de crème ou de sucre réduit la concentration maximale et ralentit l'absorption des antioxydants dans le sang des sujets (Renouf *et al.*, 2010).

Café et cancer

La relation potentielle entre café et cancer a suscité beaucoup d'intérêt en raison de la fréquence de sa consommation et du nombre élevé de ses constituants qui pourraient affecter le risque de développer un cancer par le biais de divers mécanismes. Plusieurs revues récentes ont fait le point sur le lien entre consommation de café et risque de cancer (voir résumé dans le *tableau 3* et Njonjkock, 2009 ; Arab, 2010).

Cancer colorectal

Le cancer colorectal est l'un des plus communs et 10 fois plus fréquent dans

les pays développés que dans les pays en développement. La majorité des 30 études disponibles font état d'un risque réduit d'environ 17 % du cancer colorectal lié à la consommation de café et jusqu'à 30 % pour les plus grands consommateurs. Quelques études n'ont pas noté d'influence ou une baisse non significative (4 %) du risque (Galeone *et al.*, 2010a). La protection apportée par le café dans cette pathologie serait liée : i) aux propriétés anticarcinogènes des diterpènes et antioxydants du café ; ii) à la propriété du café d'induire l'excrétion d'acides biliaires et de stérols neutres dans le colon, et de stimuler la motilité du colon ; et iii) à l'inhibition par la caféine de la croissance des cellules cancéreuses du colon.

Tableau 3. Effets du café sur le cancer de différents organes.

Table 3. Effects of coffee on cancer in different organs.

Type de cancer	Nombre d'études	Effet du café	Doses
Colorectal	5 études de cohorte 15 cas-témoins	Réduction du risque de 24-60 % sauf dans 3 cohortes	> 3 tasses/jour
Hépatique	20 études de cohorte 11 cas-témoins	Réduction du risque de 30-55 %	Dès 1-2 tasses/jour Effet dose-dépendant
Estomac	23 études	Pas d'effet	
Pancréas	37 études	Pas d'effet	
Œsophage	17 études	Risque inchangé	Augmentation du risque, dans certaines études, lié à la température de la boisson
Voies aériennes supérieures	9 études	Risque réduit de 39 %	4 tasses/jour
Sein	5 études récentes	Pas d'effet après la ménopause Risque réduit de 40 % avant la ménopause, même si risque génétique accru	4 tasses/jour
Ovaires	11 études	Pas d'effet	
Endomètre	5 études	Risque réduit de 60 %	3 tasses/jour
Prostate	11 études	Pas d'effet	
Rein	26 études	Pas d'effet	
Vessie	43 études	Augmentation de risque Pas de changement Lien avec eau du robinet	> 5 tasses/jour < 5 tasses/jour Pas d'effet dose-dépendant
Peau	5 études	Diminution du risque par la caféine appliquée topiquement	

Selon les données de la littérature détaillées dans le paragraphe consacré au thème « café et cancer ».

Cancer du foie

Ce cancer sous toutes ses formes est la cinquième cause mondiale la plus commune de cancer. Trois méta-analyses d'un total de 23 études montrent une réduction de 38 à 59 % du risque de développer ce cancer chez les consommateurs comparés aux non-consommateurs. Les mécanismes sous-jacents à cette protection marquée restent à clarifier (Cadden *et al.*, 2007).

Cancer de l'estomac et du pancréas

Une revue systématique et une méta-analyse de 23 études n'ont montré aucune association entre la consommation de café et le risque relatif de développer un cancer de l'estomac aussi bien dans les études de cohorte (RR : 1,02) que dans les études cas-témoins (RR : 0,97). Il en est de même pour le cancer du pancréas pour lequel une méta-analyse de 37 études cas-témoins et de 18 études de cohorte trouve un risque relatif respectif de 1,04 et de 1,00 chez les consommateurs par rapport aux non-consommateurs (Arab, 2010).

Cancer de l'œsophage, de la cavité orale, du pharynx et du larynx

Sur les 17 études concernant la consommation de café le risque de cancer de l'œsophage, l'association est positive mais non significative (augmentation du risque de 10 à 95 % dans 4 études, inverse avec une réduction du risque de 10 à 40 % dans 7 études et inchangée dans 6 études. Cette disparité tient à un facteur de confusion majeur, la température de consommation du café ; en effet le risque de cancer de l'œsophage augmente lorsque le café est bu chaud ou très chaud (Islami *et al.*, 2009 ; Turati *et al.*, 2011). Les résultats de 9 études montrent que le risque de développer un cancer de la cavité orale ou du pharynx est réduit de 39 % pour la consommation de 4 tasses de café/jour. Le café ne modifie pas le risque de développer un cancer du larynx (Galeone *et al.*, 2010b ; Turati *et al.*, 2011).

Cancer du sein

Dans les pays industrialisés, le cancer du sein est la seconde cause de mortalité chez la femme, il est 5 fois plus fréquent que dans les pays en développement et au Japon. Les résultats des nombreuses études notent souvent une absence d'effet chez les femmes ménopausées ou une réduction du risque chez les femmes préménopausées. Dans cette dernière population, la réduction de risque atteint 50 % chez les femmes qui consomment au moins 4 tasses de café/jour par rapport aux faibles consommatrices (1-2 tasses/jour). Enfin, chez les femmes préménopausées porteuses de la mutation *BRCA1* et *BRCA2* qui augmente le risque de cancer du sein (80 % à 70 ans), le risque de développer un cancer du sein est réduit de 25-70 % par une consommation de 4-6 tasses de café/jour mais cet effet bénéfique est limité au café normal et n'est pas retrouvé avec le café décaféiné (Nkondjock *et al.*, 2006 ; Arab, 2010).

Cancer de l'ovaire et de l'endomètre

Le cancer de l'ovaire est le septième cancer pour sa fréquence d'apparition et son risque de mortalité chez la femme. Une méta-analyse de 11 études ne montre aucun effet de la consommation de café sur la survenue de ce cancer (Steevens *et al.*, 2007). Les 5 études disponibles sur la relation entre consommation de café et cancer de l'endomètre, menées sur diverses populations, montrent de manière homogène que la consommation d'au moins 3 tasses de café quotidiennes réduit de 60 % le risque de développer ce type de cancer (Arab, 2010).

Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est la seconde cause de cancer masculin et la sixième cause de mortalité par cancer. Une méta-analyse de 6 études de cohorte et 5 études cas-témoins ne montrent aucune modification du risque de développer ce cancer lié à la consommation de café cumulée sur toute la vie, quel que soit l'âge de début ou la durée (Park *et al.*, 2010). Une étude récente fait état d'une association

inverse prononcée entre la consommation de café et le risque de cancer létal de la prostate. Cette association semble liée aux composés du café autres que la caféine (Wilson *et al.*, 2011).

Cancer du rein

Au cours des trois dernières décades, l'incidence de ce cancer s'est constamment accrue faisant rechercher des liens possibles avec le régime alimentaire. Aucune relation entre café et cancer du rein n'a été retrouvée dans 26 études (RR : 0,99 en moyenne pour l'ensemble des études) (Arab, 2010).

Cancer de la vessie

Le tabac et l'exposition aux amines aromatiques sont les deux facteurs de risque principaux du cancer de la vessie. Cependant, des facteurs associés au style de vie sont également impliqués. Dans 4 études sur 6 de cohorte et 29 études cas-témoins sur 37, une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie par la consommation de café a été observée. Cette augmentation n'est liée ni à la dose ni à la durée d'exposition, ce qui plaide en faveur d'une association non causale. Les données les plus récentes font état d'un RR de 1,0 à 1,18 chez les consommateurs avec une absence d'association chez les femmes et un risque accru de 26 % chez les hommes. Toutefois, un facteur de risque critique est lié à l'eau utilisée pour préparer le café. En effet, l'eau du robinet chlorée augmente à elle seule le risque de cancer de la vessie ce qui n'est pas le cas de l'eau minérale. En fait, les résultats des études épidémiologiques permettent d'exclure une forte association entre café et cancer de la vessie. Les facteurs majeurs de confusion sont le tabac ou d'autres facteurs alimentaires (Pelucchi et La Vecchia, 2009 ; Arab, 2010).

Cancer de la peau

En 2008, une étude effectuée chez la souris a montré que la caféine dans l'eau de boisson, ou directement sur la peau, permettait de détruire les cellules endommagées par l'irradiation par des UVB. En 2009, un travail sur des cellules de peau humaine a montré

que la caféine doublait la mortalité des cellules endommagées par les UVB, et diminuait donc le risque de cancer. Le mécanisme moléculaire sous-jacent est le même dans les deux espèces ce qui a mené à l'hypothèse que la caféine, ou une substance ayant le même mécanisme d'action, appliquée topiquement, pourrait protéger la peau humaine de la nocivité des UVB (Lu *et al.*, 2008 ; Heffernan, 2009).

Café et diabète de type 2

La prévalence du diabète de type 2 ou « diabète gras » a augmenté de manière dramatique au cours des dernières décennies et on considère qu'elle va passer de 171 millions d'individus en 2000 à 366 millions en 2030. La majorité des cas de diabète de type 2 pourrait être évitée par un simple changement de style de vie et de régime alimentaire (Wild *et al.*, 2004). Depuis 2002 plus d'une vingtaine d'études ont été consacrées à la relation entre la consommation de café et le risque de développer un diabète de type 2. Toutes ces études, sauf 3 d'entre elles, ont mis en évidence un risque substantiellement réduit par une consommation fréquente de café par rapport à une non-consommation. Cette association inverse est retrouvée de manière constante dans diverses populations américaines, européennes et japonaises, et elle est renforcée par l'ajustement pour l'ensemble des facteurs de confusion potentiels. Elle est similaire chez les hommes et les femmes de même que chez les individus obèses et non obèses. La plupart des études suggèrent une courbe dose-réponse avec des réductions du risque de développer un diabète plus importantes pour une consommation de café plus élevée. De manière générale, la consommation d'au moins 4 tasses quotidiennes a été associée à une baisse substantielle du risque de développer un diabète de type 2 (environ 30 à 40 % par rapport aux non consommateurs). Pour les consommations plus faibles, on observe une diminution du risque de 7 % pour chaque tasse de café consommée. Cette association inverse est observée avec le café normal et

décaféiné, filtre ou noir, sucré ou non, mais pas avec la caféine seule. Les antioxydants, comme les acides chlorogénique et quinique sont des candidats potentiels pour cet effet préventif car ils ont la capacité de réguler le métabolisme des glucides (van Dam, 2008b ; Huxley *et al.*, 2009 ; Pimentel *et al.*, 2009). Des études complémentaires restent nécessaires pour identifier les constituants et mécanismes responsables de l'effet préventif du café sur ce diabète.

Café, fertilité, grossesse, croissance foetale et néonatale

Les données résumées ici proviennent d'une revue très complète de toutes les études publiées entre 2000 et 2009 sur le lien entre consommation de café/caféine, et grossesse et développement foetal (Peck *et al.*, 2010). Toutefois, en raison de nombreux facteurs de confusion, en particulier au niveau des symptômes de signal de grossesse et des effets du tabac, les conclusions de certaines études sont à prendre avec précaution.

Effets sur la fertilité

Dans les grossesses naturelles, il n'y a pas de lien entre consommation de caféine et réduction de fécondabilité. De même, la caféine n'influence pas le nombre d'ovocytes récupérés et fécondés, le nombre d'embryons transférés ou allant au terme d'une grossesse dans les fécondations *in vitro*. Pour la fertilité masculine, il n'y a pas d'association entre la consommation de caféine et le nombre de spermatozoïdes, leur mobilité et leur morphologie, l'état de leur ADN et le démarrage d'une grossesse.

Effets sur le cours de la grossesse

La caféine ingérée par la mère est très rapidement absorbée, traverse la barrière placentaire et se distribue dans la totalité des tissus foetaux, système nerveux central compris. La demi-vie de la caféine est très augmentée

chez le fœtus (plus de 100 heures) dépourvu de l'équipement enzymatique nécessaire à l'élimination de la méthylxanthine.

La plupart des études ne retrouvent pas d'association entre une consommation de caféine inférieure à 300 mg/jour (3 tasses de café) et une augmentation du risque de fausses couches. L'étude récente de Weng *et al.* (2008) a observé un risque relatif de 2,2 pour une consommation de caféine supérieure à 200 mg/jour. Toutefois, cette étude était mal stratifiée et n'a pas contrôlé avec soin les facteurs de confusion comme l'intensité du tabagisme et la durée de la période de nausées. Lorsqu'on prend en compte la sévérité des nausées qui entraînent souvent une réduction de la consommation de café/caféine, le risque relatif de fausses couches passe de 1,5-1,7 pour une consommation de 300 à plus de 500 mg/jour de caféine (3 à plus de 5 tasses de café) à 1,0-1,1 (Wen *et al.*, 2001).

Toutefois, après l'étude de Weng *et al.* (2008), plusieurs associations ont conseillé aux patientes souhaitant démarrer une grossesse de limiter leur consommation de café en deçà de 200 mg/jour, alors que d'autres ont maintenu la limite au niveau antérieur de 300 mg/jour.

La grande majorité des études ne trouve aucune association entre café et croissance foetale quelle que soit la dose. Après ajustement pour le tabac et l'alcool, 11 études observent un retard de croissance foetale, 5 pour une absorption de caféine durant la gestation supérieure à 300 mg/jour (3 tasses) et 3 pour une consommation de 500 à 800 mg/jour (5-8 tasses de café). La croissance foetale est davantage affectée par la consommation de café au cours du 1^{er} qu'au cours du 3^e trimestre et le retard de croissance intra-utérin n'est vraiment significatif qu'au-delà de 600 mg/jour de caféine (Manonochie *et al.*, 2007). Les données de 14 études n'ont pas rapporté de manière consistante d'association entre l'exposition totale à la caféine et le risque de naissance prématurée précoce (≤ 34 semaines) ou tardive (35-37 semaines de gestation) (Bracken *et al.*, 2003).

Les données animales ont montré un effet tératogène dose-dépendant de la caféine, mais uniquement à de très fortes doses, supérieures à 80 mg/kg

(l'équivalent de 60-80 tasses de café absorbées en une fois). Chez l'homme, aucune étude n'a pu mettre en évidence d'augmentation de l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères consommant une grande quantité de café (300 à 1 000 mg/jour) durant toute la gestation (Nehlig et Debry, 1993b).

Effets sur le développement postnatal

La caféine passe dans le lait maternel ; elle n'a aucun effet sur sa composition et stimule sa production. Il est donc conseillé aux femmes de consommer leur café après et non avant d'allaiter. Les études sur le développement psychomoteur sont très rassurantes. La consommation prénatale de café n'influence ni le score d'Apgar, ni le réflexe de succion, le poids, la taille ou le comportement psychomoteur évalué durant la première année. Aucun effet n'a pu être montré sur le quotient intellectuel, l'habileté motrice ou la vigilance à 4 ans et à 7 ans (Nehlig et Debry, 1993b).

En conclusion, une consommation modérée de caféine (inférieure à 200/300 mg/jour), sous toutes ses formes, ne semble pas avoir un retentissement notable en termes de fertilité ou de croissance fœtale. Un doute persiste pour des consommations plus élevées et il paraît sage de recommander aux femmes qui souhaitent une grossesse, ou qui sont enceintes, de ne pas dépasser la limite raisonnable de 200 ou 300 mg/ jour (2 à 3 tasses de café).

Conclusion

Les données présentées dans cette revue sont le reflet des nombreuses études réalisées au cours de ces dix dernières années sur le thème du café et de la santé. Cette grande richesse de données a permis de faire évoluer la vision négative ancrée dans les esprits selon laquelle le café ne pouvait pas être bon pour la santé car le consommateur trouvait trop de plaisir dans sa consommation. En réalité il est maintenant parfaitement accepté que la consommation modérée de café (3 à 4 tasses par jour) dans le contexte d'un

régime équilibré n'a aucun effet négatif sur la santé humaine. En fait, selon les données sur le vieillissement cognitif, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, le diabète et le cancer, la consommation de café pourrait même s'avérer bénéfique pour la santé humaine. ■

Références

Ahmed HN, Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA, 2009. Coffee consumption and risk of heart failure in men : an analysis from the Cohort of Swedish Men. *American Heart Journal* 158 : 667-72.

Arab L, 2010. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. *Nutrition and Cancer* 62 : 271-83.

Arendash GW, Cao C, 2010. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 20 Suppl 1 : 117-26.

Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE, 2003. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 60 : 790-5.

Barone JJ, Roberts HR, 1996. Caffeine consumption. *Food and Chemical Toxicology* 34 : 119-26.

Boekema PJ, Samsom M, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ, 1999. Coffee and Gastrointestinal Function : Facts and fiction. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 99 : 35-9.

Bonita JS, Mandarano M, Shuta D, Vinson J, 2007. Coffee and cardiovascular disease : in vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacology Research* 55 : 187-98.

Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP, 2003. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *American Journal of Epidemiology* 157 : 456-66.

Cadden IS, Partovi N, Yoshida EM, 2007. Review article : possible beneficial effects of coffee on liver disease and function. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 26 : 1-8.

Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A, 2010. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Alzheimer's Disease* 20 Suppl 1 : 221-38.

D'Amicis A, Viani R, 1993. The consumption of coffee. In : Garattini S, ed. *Caffeine, coffee, and health*. New York : Raven Press.

Debry G, 1993. Le café et la santé. Montrouge : John Libbey Eurotext.

Dore MP, Maragkoudakis E, Fraley K, Pedroni A, Tadeu V, Realdi G, et al., 2008. Diet, lifestyle and gender in gastro-esophageal reflux disease. *Digestive Diseases and Sciences* 53 : 2027-32.

Eisig JN, Zaterka S, Massuda HK, Bettarello A, 1989. Coffee drinking in patients with duodenal ulcer and a control population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 24 : 796-8.

Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE, 1999. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews* 51 : 83-133.

Frost L, Vestergaard P, 2005. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter : the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 81 : 578-82.

Galeone C, Turati F, La Vecchia C, Tavani A, 2010a. Coffee consumption and risk of colorectal cancer : a meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 21 : 1949-59.

Galeone C, Tavani A, Pelucchi C, Turati F, Winn DM, Levi F, et al., 2010b. 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 and Prevention* 19 : 1723-36.

Gikas A, Triantafyllidis JK, Apostolidis N, Mallas E, Peros G, Androulakis G, 2004. Relationship of smoking and coffee and alcohol consumption with seroconversion to *Helicobacter pylori* : a longitudinal study in hospital workers. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19 : 927-33.

Heffernan TP, Kawasumi M, Blasina A, Anderes K, Conney AH, Nghiem P, 2009. ATR-Chk1 pathway inhibition promotes apoptosis after UV treatment in primary human keratinocytes : potential basis for the UV protective effects of caffeine. *Journal of Investigative Dermatology* 129 : 1805-15.

Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al., 2009. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus : a systematic review with meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 169 : 2053-63.

Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F, 2009. High-temperature beverages and foods and oesophageal cancer risk - A systematic review. *International Journal of Cancer* 125 : 491-524.

Jaquet M, Rochat I, Moulin J, Cavin C, Bibiloni R, 2009. Impact of coffee consumption on the gut microbiota : a human volunteer study. *International Journal of Food Microbiology* 130 : 117-21.

Jarvis MJ, 1993. Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology* 110 : 45-52.

Johnson-Kozlow M, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Morton D, 2002. Coffee consumption and cognitive function among older adults. *American Journal of Epidemiology* 156 : 842-50.

Kim HS, Cho JY, Kim DH, Yan JJ, Lee HK, Suh HW, et al., 2004. Inhibitory effects of long-term administration of ferulic acid on microglial activation induced by intracerebroventricular injection of beta-amyloid peptide (1-42) in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 27 : 120-1.

Klatsky A, 2010. *Coffee drinkers less likely to be hospitalized for heart rhythm disturbances*. American Heart Association's 50th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention, San Francisco, March 5.

Louis ED, Luchsinger JA, Tang MX, Mayeux R, 2003. Parkinsonian signs in older people : prevalence and associations with smoking and coffee. *Neurology* 61 : 24-8.

Lu YP, Lou YR, Peng QY, Xie JG, Nghiem P, Conney AH, 2008. Effect of caffeine on the ATR/Chk1 pathway in the epidermis of UVB-irradiated mice. *Cancer Research* 68 : 2523-9.

Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R, 2007. Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case-control study.

- British Journal of Obstetrics and Gynaecology 114 : 170-86.
- Nehlig A, 2004a. *Headache. Coffee, tea, chocolate and the brain*. Boca Raton (Florida) : CRC Press.
- Nehlig A, 2004b. *Dependence. Coffee, tea, chocolate and the brain*. Boca Raton (Florida) : CRC Press.
- Nehlig A, 2010. Is caffeine a cognitive enhancer? *Journal of Alzheimer's Disease* 20 Suppl 1 : 85-94.
- Nehlig A, Debry G, 1993a. Café et système nerveux central. In : Debry G, ed. *Le café et la santé*. Montrouge : John Libbey Eurotext.
- Nehlig A, Debry G, 1993b. Effets génotoxique, mutagène et cancérigène du café. In : Debry G, ed. *Le café et la santé*. Montrouge : John Libbey Eurotext.
- Nkondjock A, 2009. Coffee consumption and the risk of cancer : An overview. *Cancer Letters* 277 : 121-5.
- Nkondjock A, Ghadirian P, Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch H, Kim-Sing C, et al., 2006. Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International Journal of Cancer* 118 : 103-7.
- Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM, 2005. Blood pressure response to chronic intake coffee and caffeine : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension* 23 : 921-8.
- Palacios N, Weisskopf M, Simon K, Gao X, Schwarzschild M, Ascherio A, 2010. Polymorphisms of caffeine metabolism and estrogen receptor genes and risk of Parkinson's disease in men and women. *Parkinsonism and Related Disorders* 16 : 370-5.
- Park CH, Myung SK, Kim TY, Seo HG, Jeon YJ, Kim Y, et al., 2010. Coffee consumption and risk of prostate cancer : a meta-analysis of epidemiological studies. *British Journal of Urology International* 106 : 762-9.
- Peck JD, Leviton A, Cowan LD, 2010. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption : A 2000-2009 update. *Food and Chemical Toxicology* 48 : 2549-76.
- Pelucchi C, La Vecchia C, 2009. Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. *European Journal of Cancer Prevention* 18 : 62-8.
- Philip P, Taillard J, Moore N, Delord S, Valtat C, Sagaspe P, et al., 2006 The effect of coffee and napping on nighttime highway driving. *Annals of Internal Medicine* 144 : 785-91.
- Pimentel GD, Zemdegs JC, Theodoro JA, Mota JF, 2009. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetology and Metabolic Syndrome* 1 : 6. doi :10.1186/1758-5996r-1-6.
- Rao SS, Welcher K, Zimmerman B, Stumbo P, 1998. Is coffee a colonic stimulant? *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 10 : 113-8.
- Renouf M, Marmet C, Guy P, Fraering AL, Longet K, Moulin J, et al., 2010. Nondairy creamer, but not milk, delays the appearance of coffee phenolic acid equivalents in human plasma. *Journal of Nutrition* 140 : 259-63.
- Ritchie K, Carrière I, de Mendonca A, Portet F, Dartigues JF, Rouaud O, et al. The neuroprotective effects of caffeine : a prospective population study (the Three City Study). *Neurology* 2007 ; 69 : 536-45.
- Rogers PJ, Hohoff C, Heatherley SV, Mullings EL, Maxfield PJ, Evershed RP, et al., 2010. Association of the angiogenic and alerting effects of caffeine with ADORA2A and ADORA1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption. *Neuropsychopharmacology* 35 : 1973-83.
- Santos C, Lunet N, Azevedo A, de Mendonça A, Ritchie K, Barros H, 2010a. Caffeine intake is associated with a lower risk of cognitive decline : a cohort study from Portugal. *Journal of Alzheimer's Disease* 20 Suppl 1 : 175-85.
- Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N, 2010b. Caffeine intake and dementia : systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 20 Suppl 1 : 187-204.
- Shaffer EA, 2006. Gallstone disease : Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology* 20 : 981-96.
- Steevens J, Schouten LJ, Verhage BA, Goldbohm RA, van den Brandt PA, 2007. Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk : results from the Netherlands Cohort Study and a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 97 : 1291-4.
- Thelle DS, 2005. Coffee and disease : an overview with main emphasis on blood lipids and homocysteine. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition* 49 : 50-61.
- Turati F, Galeone C, La Vecchia C, Garavello W, Tavani A, 2011. Coffee and cancers of the upper digestive and respiratory tracts : meta-analyses of observational studies. *Annals of Oncology* 22 : 536-44.
- van Dam RM, 2008a. Coffee consumption and coronary heart disease : paradoxical effects on biological risk factors versus disease incidence. *Clinical Chemistry* 54 : 1418-20.
- van Dam RM, 2008b. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 33 : 1269-83.
- van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, et al., 2007. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men : the FINE Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 61 : 226-32.
- Wen W, Shu XO, Jacobs DR Jr, Brown JE, 2001. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. *Epidemiology* 12 : 38-42.
- Weng X, Odouli R, Li DK, 2008. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage : a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 198 : 279. e1-8.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H, 2004. Global prevalence of diabetes : estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27 : 1047-53.
- Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G, 2001. Heart failure in the general population of men—morbidity, risk factors and prognosis. *Journal of Internal Medicine* 249 : 253-61.
- Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, et al., 2011. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *Journal of the National Cancer Institute* 103 : 876-84.
- Wu JN, Ho SC, Zhou C, Ling WH, Chen WQ, Wang CL, et al., 2009. Coffee consumption and risk of coronary heart diseases : A meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *International Journal of Cardiology* 137 : 216-25.