



La caféine peut-elle être considérée comme une drogue de dépendance ?

Astrid Nehlig*

La caféine est la substance psychoactive la plus consommée dans le monde. Elle a été parfois considérée comme une possible drogue de dépendance. L'objet de cet article est tout d'abord de résumer les principaux effets de la caféine au niveau du système nerveux central, incluant son mécanisme d'action et l'étude des régions cérébrales connues pour être particulièrement sensibles aux effets de la caféine. La seconde partie de cet article est focalisée sur la dépendance et les stratégies qui ont permis de démontrer que la caféine ne partageait pas les propriétés spécifiques des drogues de dépendance. En fait, la caféine ne renforce sa propre consommation qu'à des doses faibles correspondant à l'absorption quotidienne de quelques tasses de café.

La caféine (1,3,7-triméthylxanthine) est la substance psychoactive la plus consommée dans le monde. La majorité de la caféine consommée provient de sources alimentaires telles que le café, le thé, les sodas de type Coca-Cola et le chocolat. La caféine est aussi présente dans de nombreux médicaments en vente libre, comme les médicaments anti-rhume, les analgésiques, les produits amaigrissants. La prise de caféine peut induire deux grands types d'effets. **À des doses modérées (50-300 mg en une prise)**, la caféine apporte une sensation de bien-être et accroît la vigilance, l'énergie et les capacités de concentration. **À des doses plus élevées (400-800 mg en une prise)**, la caféine induit des effets négatifs tels que anxiété, irritabilité, nervosité, insomnie et tachycardie. Ces effets apparaissent principalement chez un petit échantillon de population particulièrement sensible.

Un faible pourcentage de consommateurs se déclarent dépendants du café, principal mode d'absorption de la caféine, et considèrent ne pas pouvoir cesser de consommer ce breuvage ou contrôler sa consommation. Ce constat a initié un certain nombre de travaux sur une dépendance possible vis-à-vis du café et de son constituant principal, la caféine. La caféine a en effet été décrite comme une

potentielle drogue de dépendance (1) et même comme un "modèle de drogue de dépendance" (2). Enfin, sur la base d'une revue de données expérimentales et cliniques, il a été suggéré d'ajouter au manuel de diagnostic de la Société américaine de psychiatrie (Diagnostic and Scientific Manual, DSM IV) le sevrage de caféine, mais ni la dépendance ni la consommation abusive (3).

Cet article est consacré à une revue des données actuelles de la littérature sur la consommation de caféine, les effets de la caféine sur l'activité locomotrice, le sommeil, la vigilance et l'humeur, fonctions très sensibles à la caféine, et enfin permet d'apprécier dans quelle mesure les effets de la caféine sur les circuits cérébraux qui sous-tendent la dépendance aux drogues diffèrent de ceux des amphétamines ou de la cocaïne.

Consommation de caféine

La teneur en caféine des principales boissons varie en moyenne de **5 mg à 150 ml pour le chocolat**, **30 à 50 mg/150 ml pour le thé**, **15 à 30 mg/180 ml pour le Coca-Cola** et **70 à 220 mg/150 ml pour le café** (4) (tableau I). La consommation individuelle de caféine, toutes sources et tranches d'âge confondues, est de 76 mg/jour/personne (une petite tasse de café), mais elle atteint 210 à 300 mg/jour aux États-Unis et au Canada (soit 2,4 à 4,0 mg/kg pour un individu adulte de 60 à 70 kg) et plus

Caféine : a potential drug of abuse

Caffeine is the most widely used psychoactive substance and has been occasionally considered a drug of abuse. The purpose of this article is first to summarize the main effects of caffeine at the level of the central nervous system, including its mechanism of action and the study of the regions known to be most sensitive to the effects of caffeine. The second part of this article is devoted to dependence and the strategies that allowed to demonstrate that caffeine does not share the specific properties of drugs of abuse. In fact, caffeine acts as a reinforcer of its own consumption only at low doses corresponding to the daily ingestion of some cups of coffee.

Mots-clés : Caffeine, Locomotion, Sleep, Dependence, Tolérance, Withdrawal.

de 400 mg/jour (soit 6 à 7 mg/kg) dans les pays scandinaves où 80 à 100 % de la caféine absorbée proviennent du café. Au Royaume-Uni, la consommation de caféine est aussi élevée que dans les pays scandinaves, mais 72 % de la caféine consommée proviennent du thé (4, 5). Chez les enfants, les sodas représentent 55 %, les aliments et boissons à base de chocolat 35 à 40 % et le thé 6 à 10 % de la prise totale de caféine (5).

Mécanisme d'action de la caféine au niveau du cerveau

Plusieurs mécanismes d'action de la caféine ont été décrits. L'action sur la libération du calcium intracellulaire ne se produit qu'à des concentrations millimolaires. De même, l'inhibition des phosphodiésterases des nucléotides cycliques nécessite des concentrations de micromolaires élevées ou millimolaires qui ne peuvent être atteintes lors de la consommation normale de caféine (6, 7). Le seul mécanisme d'action de la caféine qui intervient aux doses atteintes après la consommation régulière de café est l'antagonisme au niveau des récepteurs de l'adénosine (8).

L'adénosine agit sur quatre sous-types principaux de récepteurs : **A1, A2a, A2b et A3** qui ont été clonés et caractérisés chez différentes espèces (9). Chez l'homme et le rat, les récepteurs A3 et A2b sont peu affectés par la caféine. Cependant, ces récepteurs peuvent être impliqués dans des situations pathologiques provoquant une libération massive d'adénosine comme l'ischémie ou les convulsions (7). En revanche, les récepteurs **A1 et A2a** sont activés à des concentrations faibles de caféine et représentent la cible principale de la caféine. Les récepteurs A1 et A2a sont couplés à des protéines G. L'activation des récepteurs A1 induit une inhibition de l'adénylate-

*Docteur ès sciences, directeur de recherche INSERM U 398, faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg.



cyclase alors que l'activation des récepteurs A2a induit une activation de l'adénylate-cyclase (7, 8).

Les récepteurs A1 sont présents dans pratiquement toutes les régions cérébrales. Les taux les plus élevés sont trouvés dans l'hippocampe, les cortex cérébral et cérébelleux et certains noyaux thalamiques, alors qu'on ne trouve que des niveaux faibles dans le caudé-putamen et le noyau accumbens (10, 11). La distribution de l'ARNm des récepteurs A1, en partie différente de celle des récepteurs A2a indique que certains récepteurs A1 sont localisés au niveau des terminaisons nerveuses plutôt que sur les corps cellulaires (12). Ces observations confirment le rôle des récepteurs A1 dans l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs au niveau de la plupart des neurones (13). Finalement, les récepteurs A1 de l'adénosine (couplés négativement à l'adénylate-cyclase) sont co-localisés avec les récepteurs D1 de la dopamine (couplés positivement à l'adénylate-cyclase) dans les neurones du caudé-putamen qui contiennent du GABA, de la substance P et de la dynorphine et se projettent directement sur la substance noire.

Les récepteurs A2a de l'adénosine sont localisés dans les neurones et quelques cellules gliales des noyaux caudé et accumbens, globus pallidus et tubercule olfactif (14, 15). Ces récepteurs A2a (couplés positivement à l'adénylate-cyclase) sont trouvés principalement dans les régions dopaminergiques et colocalisés avec les récepteurs D2 de la dopamine (couplés négativement à l'adénylate-cyclase) dans les neurones exprimant le GABA et l'enképhaline qui se projettent vers le globus pallidus. La co-localisation entre récepteurs A1-D1 et A2a-D2 représente la base anatomique de l'interaction entre les systèmes adénosinergique et dopaminergique (16).

Métabolisme énergétique cérébral

La caféine, à des concentrations faibles atteintes après la consommation d'une ou de deux tasses de café, agit comme un antagoniste non spécifique des récepteurs A1 et A2a de l'adénosine (7, 8). L'adénosine, en agissant au niveau des récepteurs A1 présynaptiques, inhibe la libération de nombreux neurotransmetteurs comme le glutamate, le GABA, l'acétylcholine et les monoamines et diminue ainsi le rythme de décharge des neurones centraux. La caféine, par son inhibition des récepteurs de l'adénosine, accroît la libération de glutamate et augmente le turnover des monoamines, comme la sérotonine, la dopamine et la nora-

dréline (17, 18). L'affinité de la caféine est plus élevée au niveau des récepteurs A2a de l'adénosine (2 et 8 μ moles respectivement dans le cerveau de l'homme et du rat) qu'à celui des récepteurs A1 (12 et 20 μ moles) (7). L'étude des effets de la consommation de caféine sur le cerveau a fait l'objet d'un nombre considérable d'études, aussi bien humaines qu'animales, comportementales que biochimiques. Toutefois, l'étude des effets centraux de la méthylxanthine est très complexe en raison du nombre de systèmes régulateurs et de systèmes de neurotransmission qu'elle est susceptible d'affecter. Enfin, de très nombreux travaux ont utilisé des doses de caféine très largement supérieures à son niveau de consommation quotidien et difficiles à interpréter.

La mesure du métabolisme cérébral représente un outil extrêmement puissant lorsque l'on souhaite étudier in vivo les effets d'une substance pharmacologique. En effet, le cerveau adulte, dans les conditions normales, n'utilise que du glucose pour couvrir ses besoins énergétiques. Ainsi, la mesure des taux locaux de métabolisme cérébral reflète directement le métabolisme énergétique et la fonction cérébrale (19). Le métabolisme peut être mesuré régionalement et simultanément dans l'ensemble des structures cérébrales d'animaux ou de sujets humains conscients grâce à une méthode autoradiographique quantitative (20). Cette méthode utilise un analogue du glucose, le 2-désoxyglucose- 14 C (2DG), qui pénètre dans le cerveau grâce aux mêmes transporteurs que le glucose mais n'est pas métabolisé au-delà de la première phosphorylation de la glycolyse. Il s'accumule alors sous forme de 2DG-6 phosphate- 14 C dans les régions dans lesquelles il est formé. La mesure densitométrique de son accumulation dans les diverses structures cérébrales permet de calculer leur taux d'utilisation de glucose. Ainsi, cet outil a permis d'explorer chez le rongeur les conséquences régionales de l'administration de doses de caféine représentatives de la consommation humaine (1 à 10 mg/kg) et ainsi de vérifier si la caféine affectait les régions cérébrales impliquées dans le contrôle de fonctions très sensibles à cette substance (locomotion, sommeil et vigilance) mais également les structures cérébrales impliquées dans la dépendance aux drogues.

L'interaction entre les récepteurs A2a de l'adénosine et D2 de la dopamine pourrait soutenir le mécanisme de diverses actions de la caféine sur l'activité liée à la dopamine. Une inhibition des récepteurs A2a par la caféine

devrait augmenter la neurotransmission au niveau des récepteurs D2 (21), ce qui a été largement démontré. Ainsi, la caféine augmente de manière dose-dépendante le taux de turnover et de libération de dopamine au niveau du noyau caudé (22, 23).

Caféine et locomotion

Il est largement démontré que le noyau caudé est très impliqué dans la régulation du comportement moteur chez l'animal et chez l'homme et la propriété de la caféine à stimuler la locomotion a été très étudiée et a fait l'objet de diverses revues (22, 24). Chez le rat et la souris, l'effet de la caféine sur la locomotion est biphasique. La dose seuil nécessaire à l'obtention d'une stimulation est de l'ordre de 1 à 3 mg/kg, et l'effet maximal est observé entre 10 et 20 mg/kg. Au-delà de 40 mg/kg, la caféine réduit l'activité motrice (22, 24).

Le noyau caudé appartient à un système, appelé système dopaminergique nigro-strié, qui est impliqué dans le contrôle de la locomotion. Il a pour origine les neurones dopaminergiques situés dans la substance noire compacte. Ces neurones se projettent vers le globus pallidus et se terminent dans le noyau caudé qui est directement connecté au cortex sensorimoteur (figure 1). L'étude des effets de diverses doses de caféine sur l'utilisation cérébrale de glucose par autoradiographie quantitative dans le système nigro-strié montre que la dose faible de 1 mg/kg induit une augmentation de l'activité métabolique d'environ 25 % de manière spécifique dans le noyau caudé (figure 2). L'activité fonctionnelle de ce noyau s'accroît encore à la dose de 2,5 mg/kg pour atteindre une valeur de 40 % supérieure à celle du témoin. Simultanément, à cette même dose, la caféine augmente l'activité métabolique dans les autres composants du système, la substance noire compacte et le globus pallidus, alors que l'utilisation de glucose du cortex sensorimoteur n'est augmentée qu'à partir de la dose de 5 mg/kg (figure 2). Il apparaît donc qu'il existe une bonne corrélation entre l'augmentation de l'activité fonctionnelle dans les structures du système nigro-strié et les effets connus de la caféine sur l'activité locomotrice. Ainsi, la dose minimale de caféine nécessaire pour induire une stimulation de la locomotion est de 1 mg/kg (22, 24), donc identique à celle qui permet d'augmenter l'activité métabolique dans le noyau caudé. Cette faible dose de caféine induit également une libération de dopamine (23) et une modification de l'activité élec-

Mises au point
Mises au point

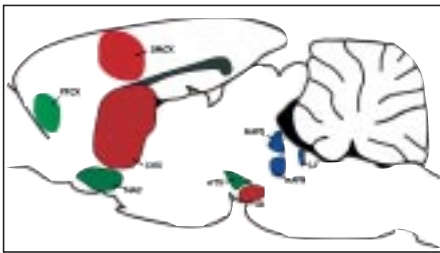


Figure 1. Coupe sagittale de cerveau de rat indiquant la localisation des régions sensibles à la caféine et des régions impliquées dans la dépendance aux drogues.

En rouge sont indiquées les structures du système dopaminergique nigrostriatal régulant la locomotion (substance noire, SN ; caudé-putamen, CAU ; cortex sensorimoteur, SMCX) ; en bleu les structures régulant le cycle veille-sommeil (raphé médian, RAPM ; raphé dorsal, RAPD ; locus coeruleus, LC) ; et en vert les structures du système dopaminergique mésolimbique impliquées dans la dépendance aux drogues (aire tegmentale ventrale, ATV ; noyau accumbens NAC ; cortex préfrontal, PFCX).

trique des neurones (25). Enfin, la caféine induit également de manière spécifique l'activation d'un certain nombre de gènes précoces (*c-fos*, *c-jun*, *junB*, AP-1, NGF1-A et NGF1B) indicatrice d'une augmentation de l'activité cellulaire locale dans le noyau caudé (26-28).

Caféine, sommeil, vigilance et humeur

Il a été largement démontré que le sommeil est la fonction la plus sensible aux effets de la caféine (22, 29). La caféine, à des doses correspondant à une tasse de café, augmente le délai entre le coucher et l'endormissement et diminue la qualité du sommeil, en particulier celle du sommeil profond sans affecter le sommeil paradoxal (30). De même, les doses faibles de caféine (20 à 200 mg en une prise) exercent des effets positifs sur l'humeur, les sujets rapportent qu'ils sont pleins d'énergie, efficaces, imaginatifs, éveillés et ont confiance en eux ; ils se sentent capables de se concentrer, sont motivés pour travailler et ont le désir d'établir des contacts sociaux (7). Les structures cérébrales impliquées dans le contrôle du sommeil, de la vigilance et de l'humeur sont essentiellement les groupements cellulaires de sérotonine, le neuro-médiateur principal du sommeil, les noyaux médian et dorsal du raphé et le groupement cellulaire de noradrénaline, le locus coeruleus (31). Dans ces trois structures, la caféine induit une augmentation de l'activité métabolique dès la dose de

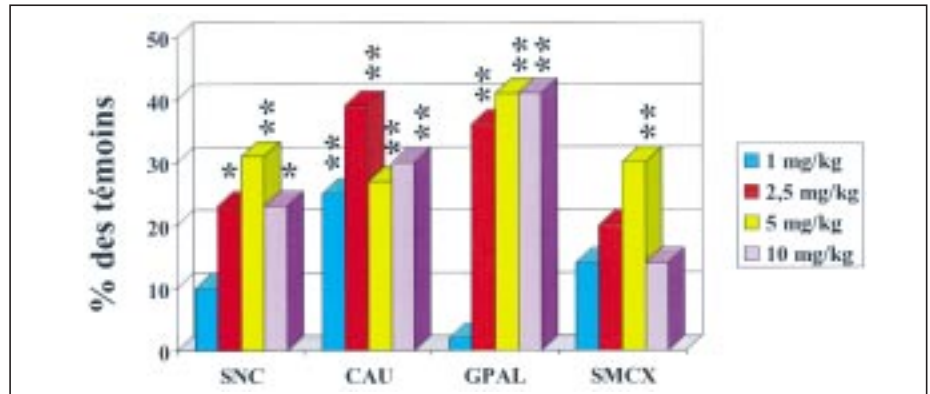
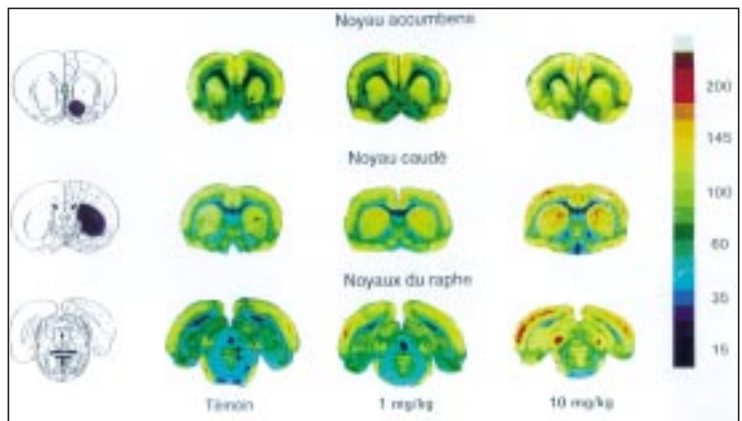


Figure 2. Effets stimulants de la caféine sur les structures régulant l'activité motrice. Les animaux reçoivent 1 à 10 mg/kg de caféine par voie intraveineuse 15 minutes avant la mesure des taux d'utilisation de glucose par la méthode autoradiographique quantitative au 2-désoxyglucose-¹⁴C. Les taux d'utilisation de glucose sont mesurés dans les structures du système dopaminergique nigrostrié : substance noire compacte (SNC), noyau caudé-putamen (CAU), globus pallidus (GPAL) et cortex sensorimoteur (SMCX) dans des groupes de 5 à 6 animaux.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, différences statistiquement significatives par rapport au groupe d'animaux témoins.

Figure 3 : Effets de l'administration de deux doses de caféine sur l'utilisation cérébrale de glucose chez le rat, exprimée en $\mu\text{moles}/100 \text{ g}/\text{mn}$. Chez l'animal témoin ne recevant que du sérum physiologique, on observe la distribution hétérogène classique des taux d'utilisation de glucose dont les valeurs sont données par l'échelle colorée située à droite de la figure.



La dose de 1 mg/kg de caféine augmente sélectivement l'utilisation de glucose dans le noyau caudé et les noyaux du raphé, sièges respectivement du contrôle de la motricité et du niveau de vigilance, deux fonctions très sensibles aux effets de la caféine. En revanche, l'écorce du noyau accumbens ne s'active qu'après une dose très élevée de caféine (10 mg/kg correspondant à l'ingestion simultanée de 8 à 10 tasses de café), dose qui, par ailleurs, active l'ensemble du cerveau. La localisation de ces différents noyaux est indiquée en noir dans les coupes histologiques situées à gauche de la figure.

1 mg/kg et ces structures restent activées à toutes les doses comprises entre 1 et 10 mg/kg (figure 3). Cette activation par la caféine dès les doses faibles est bien corrélée à la sensibilité connue du sommeil et de l'humeur à la caféine (7, 22, 29).

Caféine et dépendance

Après avoir mis en évidence que la technique autoradiographique de mesure des taux d'utilisation cérébrale de glucose permettait d'observer des activations métaboliques spécifiques aux structures contrôlant des fonctions

connues pour être sensibles aux effets de la caféine, nous nous sommes intéressés à une possible dépendance vis-à-vis de la caféine. La dépendance aux drogues a été définie comme "un aspect de comportement focalisé vers la recherche et la prise répétitives et compulsives d'une drogue" (32). Toutefois, il est nécessaire de démontrer, d'une part, que la substance renforce sa propre consommation et, d'autre part, que la substance a bien des effets psychoactifs pour différencier la dépendance vis-à-vis d'une drogue de comportements contrôlés tels que la prise régulière de certains médicaments comme les vitamines ou l'aspirine.

Muse, au point

Tableau I. Contenu en caféine de divers aliments et boissons.

Produit	Volume ou poids	Contenu en caféine (mg)
Café grillé et moulu		
Percolateur	150 ml	40-170
Filtre	150 ml	60-180
Décaféiné	150 ml	2-5
Café instantané		
Caféiné	150 ml	40-180
Décaféiné	150 ml	2-8
Thé		
En sachets	150 ml	28-44
En feuilles	150 ml	30-48
Instantané	150 ml	24-50
Glacé	150 ml	28-32
Cacao		
Chocolat chaud	150 ml	2-7
Barres de chocolat		
Chocolat au lait	28 g	1-15
Chocolat sucré	28 g	5-36
Chocolat noir mi-sucré	28 g	5-35
Chocolat de ménage	28 g	18-118
Boissons gazeuses		
Cola normal	180 ml	15-24
Cola sans caféine	180 ml	0
Cola sans sucre	180 ml	13-29

Données d'après les références 4 et 5.

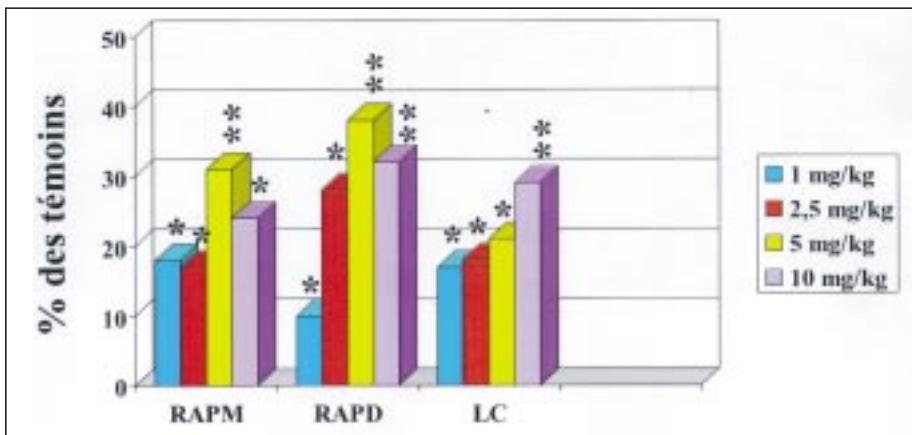


Figure 4. Effets stimulants de la caféine sur les structures régulant le cycle veille-sommeil et l'humeur. Les animaux reçoivent 1 à 10 mg/kg de caféine par voie intraveineuse 15 minutes avant la mesure des taux d'utilisation de glucose par la méthode autoradiographique quantitative au 2-désoxyglucose-¹⁴C. Les taux d'utilisation de glucose sont mesurés dans les structures dans les groupements cellulaires de sérotonine et noradrénaline : raphé médian (RAPM), raphé dorsal (RAPD), locus coeruleus (LC) dans des groupes de 5 à 6 animaux.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, différences statistiquement significatives par rapport au groupe d'animaux témoins.

Critères de classification de la dépendance aux drogues

Les manuels diagnostiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS [33]) et de l'Association américaine de psychiatrie (APA [34]) ont révisé récemment leur liste de critères de dépendance. Le diagnostic de dépendance nécessite une réponse positive à trois

critères parmi les six ou sept proposés par l'APA ou l'OMS. Les sept critères proposés par l'APA sont les suivants : (I) tolérance (sévérité non spécifiée) ; (II) syndrome de sevrage spécifique à la substance (psychique ou physiologique, sévérité non spécifiée) ; (III) substance prise souvent en quantités supérieures ou pendant des durées plus

longues que ce qui est souhaité ; (IV) désir persistant ou efforts infructueux à réduire ou contrôler la prise de substance ; (V) beaucoup de temps passé dans des activités nécessaires pour obtenir, utiliser ou récupérer des effets de la substance ; (VI) renoncement à – ou suppression – de nombreuses activités sociales, professionnelles ou de loisirs à cause de l'utilisation de la substance ; (VII) poursuite de la prise de la substance en dépit de la connaissance de problèmes physiques ou psychologiques persistants ou récurrents qui sont susceptibles d'être causés ou exacerbés par la substance. Les six critères proposés par l'OMS sont très proches de ceux de l'APA et combinent les critères V et VI en un seul critère. La possibilité d'une dépendance vis-à-vis de la caféine a été soulevée par plusieurs groupes (35). Récemment, un groupe américain a réalisé une interview téléphonique de 99 sujets se déclarant dépendants du café. Parmi ceux-ci, les auteurs ont retenu 16 individus qui répondaient aux critères I, II, IV et VII de l'APA et étaient donc considérés comme dépendants. Ces individus consommaient de 1 à 24 tasses de café par jour, mais cette étude a été très contestée car, parmi ces 16 individus, 11 avaient des antécédents de troubles psychiatriques ou psychologiques et 7 avaient consommé des drogues (36).

Caféine, sevrage, tolérance et effet renforcé

Parmi les critères de dépendance aux drogues, les trois critères cités ci-dessus doivent être pris en considération pour déterminer si la caféine est susceptible d'engendrer ou non une dépendance.

La dépendance vis-à-vis de la caféine a été suspectée, car celle-ci peut induire un léger syndrome de sevrage. Ainsi chez un petit pourcentage d'individus sensibles, la cessation brutale de la consommation de café peut induire des maux de tête, une sensation de faiblesse et de fatigue, un défaut de concentration et/ou de l'irritabilité (37, 38). Les symptômes de sevrage ne sont pas liés à la dose de caféine absorbée quotidiennement (3, 36, 38). Ces symptômes disparaissent en 2 ou 3 jours et ne se produisent pas si la consommation de café est réduite progressivement ; enfin, ils sont très rapidement soulagés par l'ingestion de caféine.

De même, la tolérance aux effets de la caféine a été étudiée. La tolérance peut signifier soit que la dose de substance nécessaire pour obtenir certains effets s'accroît avec le temps, soit que les individus deviennent tolérants aux effets aversifs ou négatifs de la substance.

Dans les deux cas, les individus auront tendance à augmenter leur consommation. Chez l'homme, la tolérance aux effets de la caféine sur la tension artérielle, le rythme cardiaque, la diurèse, les niveaux d'adrénaline et de noradrénaline, et l'activité de la rénine se développe en quelques jours (35). En revanche, aucune tolérance aux effets de la caféine sur le système nerveux central n'a été clairement mise en évidence, en particulier au niveau de la vigilance et de l'éveil (36). Chez le rongeur, l'exposition chronique préalable à la caféine ne modifie pas la réponse métabolique des territoires cérébraux sensibles à la caféine à une exposition ultérieure à la substance, ce qui confirme l'absence de tolérance du système nerveux à la caféine (39). Enfin, la caféine peut agir comme un renforceur chez l'homme et chez l'animal dans certaines conditions (40, 41). Le renforcement est défini comme l'efficacité relative d'une substance à établir ou maintenir un comportement dépendant de son absorption. Il s'avère que la caféine n'est pas un bon renforceur chez l'animal. Chez l'homme, elle semble guider les motivations quotidiennes à absorber sa tasse de café mais agit plutôt dans un sens positif, car la plupart des individus contrôlent leur consommation de café de manière à obtenir les effets recherchés sur le bien-être et la vigilance (36).

Caféine et libération de dopamine à des doses très élevées

Les drogues qui induisent une dépendance, comme la cocaïne, l'amphétamine, la morphine et la nicotine, ont la propriété d'augmenter spécifiquement et à des doses faibles les taux métaboliques et la libération de dopamine dans une structure spécifique du cerveau : l'écorce du noyau accumbens, qui joue un rôle fondamental dans la réponse cérébrale au plaisir et à la dépendance. Cette réponse a été liée aux propriétés de ces substances à induire une forte dépendance (42).

La caféine, aux doses représentatives de la consommation humaine courante (0,5 à 5 mg/kg soit l'équivalent en une prise d'une demi-tasse à cinq tasses de café) n'augmente ni le métabolisme (43 et **figure 5**), ni la libération de dopamine dans l'écorce du noyau accumbens (44). En revanche, comme le montrent les **figures 2 à 4**, à ces faibles doses, la caféine induit une activation des structures contrôlant l'activité motrice (noyau caudé) et le cycle veille-sommeil (noyaux du raphé et locus coeruleus) (43), qui sont deux fonctions très sensibles à l'ingestion de caféine. Il faut en fait administrer à l'animal 10 mg/kg de

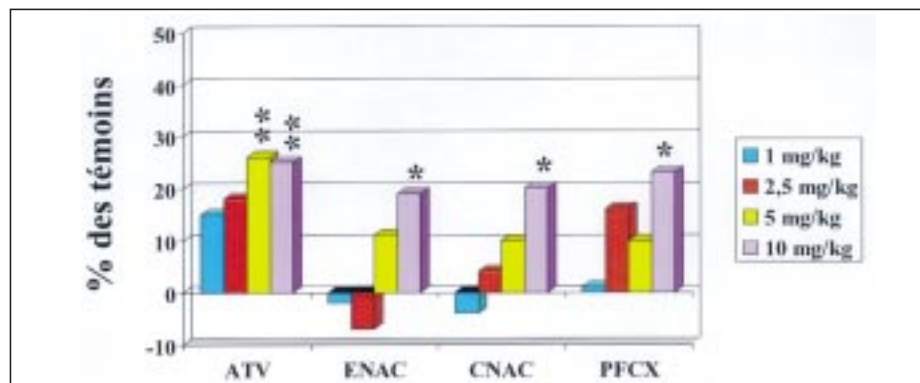


Figure 5. La caféine n'a aucun effet sur les structures impliquées dans les phénomènes de dépendance. Les animaux reçoivent 1 à 10 mg/kg de caféine par voie intraveineuse 15 minutes avant la mesure des taux d'utilisation de glucose par la méthode autoradiographique quantitative au 2-désoxyglucose-(¹⁴C). Les taux d'utilisation de glucose sont mesurés dans les structures du système dopaminergique mésolimbique : aire tegmentale ventrale (ATV), écorce du noyau accumbens (ENAC), cœur du noyau accumbens (CNAC) et cortex pré-frontal (PFCX) dans des groupes de 5 à 6 animaux.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, différences statistiquement significatives par rapport au groupe d'animaux témoins.

caféine en une fois (soit l'équivalent de 8 à 10 tasses de café) pour observer une augmentation des taux métaboliques dans l'écorce du noyau accumbens. Il faut toutefois noter qu'à cette dose élevée, l'augmentation de l'activité métabolique ne se limite pas à l'écorce du noyau accumbens mais touche également le cœur du noyau accumbens qui ne joue aucun rôle dans l'addiction ainsi que l'ensemble des structures cérébrales pratiquement sans exception, qu'elles appartiennent au système moteur ou limbique, au thalamus, à l'hypothalamus, au tronc cérébral ou au cortex cérébral (43). À l'inverse, à des doses faibles, les drogues de dépendance augmentent l'activité métabolique dans l'écorce du noyau accumbens simultanément à un nombre très limité de structures, comme le caudé-putamen dans le cas des amphétamines (45).

Ainsi, il apparaît que, contrairement aux drogues de dépendance, la caféine n'affecte le métabolisme et la libération de dopamine dans l'écorce du noyau accumbens qu'à des doses élevées auxquelles la méthylxanthine active déjà de nombreuses autres régions (43). En fait, la caféine agit de manière préférentielle sur le système moteur et les structures qui régulent le cycle veille-sommeil (6, 7). En revanche, l'activation de la structure clé de la dépendance, l'écorce du noyau accumbens ne se produit qu'à des doses élevées de caféine (10 mg/kg, soit 700 mg en une prise pour un individu de 70 kg) qui induisent une activation généralisée du cerveau. Cette activation généralisée reflète sans doute les effets négatifs de l'ingestion de doses élevées de caféine ainsi qu'une part des effets aversifs de la consommation de doses élevées de la triméthylxanthine (6, 7).

Elle n'a pas les propriétés d'une drogue

Lorsqu'on considère les propriétés des drogues de dépendance, il apparaît qu'un

syndrome de sevrage à la caféine a été décrit chez un nombre limité d'individus. Seule une très faible tolérance aux effets centraux de la caféine est susceptible de se développer, et les propriétés renforçatrices de la caféine chez l'homme sont limitées aux doses faibles présentes dans une tasse de café ou une canette de soda. Il apparaît donc qu'aux doses représentatives de la consommation humaine, la caféine ne présente pas les propriétés d'une drogue de dépendance. Elle agit comme un renforçateur léger, et, chez la plupart des individus, la consommation de café est régulée consciemment ou inconsciemment, pour agir sur l'humeur, le bien-être et la vigilance (46). De plus, il ne faut pas oublier que l'ingestion de café et de caféine chez l'homme est fractionnée au cours de la journée, même chez les individus qui ont une consommation élevée de café. Au contraire, les drogues de dépendance sont le plus souvent injectées ou inhalées ce qui permet la prise rapide de doses élevées. Enfin, il se pourrait, chez les grands consommateurs de café, (i) que le métabolisme de la caféine soit accéléré : il peut varier d'un facteur 1 à 16 en fonction des individus (47) et en particulier le tabac augmente le métabolisme de la caféine (6, 7), (ii) ou le niveau plasmatique de caféine requis pour atteindre l'effet stimulant ou relaxant désiré soit plus élevé que chez les autres individus. ■

Références bibliographiques

1. Gilliland K, Bullock W (1984) Caffeine : a potential drug of abuse. *Adv Alcohol Subst Abuse* 3 : 53-73.
2. Holtzman SG. Caffeine as a model drug of abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1990 ; 11 : 355-6.
3. Hughes JR, Oliveto AH, Helzer JE et al. Should caffeine abuse, dependence, or withdrawal be added to DSM-IV and ICD-10 ? *Amer J Psychiatry* 1992 ; 149 : 33-40.



4. Debry G. Le Café et la Santé. Paris : John Libbey 1993.
5. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 1996 ; 34 : 119-26.
6. Nehlig A, Debry G. Effets du café sur le système nerveux central. In : Debry G (Ed). *Le Café et la Santé*. Paris : John Libbey 1994 : 163-260.
7. Fredholm BB, Bättig K, Holmen J et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999 ; 51 : 83-133.
8. Fredholm BB. Astra Award Lecture. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol* 1995 ; 76 : 93-101.
9. Fredholm BB, Abbracchio MP, Burnstock G et al. Nomenclature and classification of purinoceptors. *Pharmacol Rev* 1994 ; 46 : 143-56.
10. Goodman RR, Snyder SH. Autoradiographic localization of adenosine receptor in rat brain using ³H]cyclohexyladenosine. *J Neurosci* 1982 ; 2 : 1230-41.
11. Ochiishi T, Chen L, Yukawa A et al. Cellular localization of adenosine A1 receptors in rat forebrain: immunohistochemical analysis using adenosine A1 receptor-specific monoclonal antibody. *J Comp Neurol* 1999 ; 411 : 301-16.
12. Johansson B, Ahlberg S, van der Ploeg I et al. Effect of long term caffeine treatment on A1 and A2 adenosine receptor binding and on mRNA levels in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1993 ; 347 : 407-14.
13. Fredholm BB, Dunwiddie TV. How does adenosine inhibit transmitter release ? *Trends Pharmacol Sci* 1988 ; 9 : 130-4.
14. Jarvis MF, Williams M. Direct autoradiographic localization of adenosine A2 receptors in the rat brain using the A2-selective agonist, ³H]CGS 21680. *Eur J Pharmacol* 1989 ; 168 : 243-6.
15. Svenningsson P, Le Moine C, Kull B et al. Cellular expression of adenosine A2A receptor messenger RNA in the rat central nervous system with special reference to dopamine innervated areas. *Neuroscience* 1997a ; 80 : 1171-85.
16. Ferré S, Fredholm BB, Morelli M et al. Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1997 ; 20 : 482-7.
17. Fernström JD, Fernström MH. Effects of caffeine on monoamine neurotransmitters in the central and peripheral nervous system. In : Dews PB (Ed) *Caffeine : Perspectives from Recent Research*. Heidelberg : Springer Verlag 1984 : 107-18.
18. Hadfield MG, Milo C. Caffeine and regional brain monoamine utilization in mice. *Life Sci* 1989 ; 45 : 2637-44.
19. Sokoloff L. Localization of functional activity in the central nervous system by measurement of glucose utilization with radioactive deoxyglucose. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981 ; 1 : 7-36.
20. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C et al. The [¹⁴C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977 ; 28 : 897-916.
21. Ferré S, Fuxe K, von Euler G et al. Adenosine-dopamine interactions in the brain. *Neuroscience* 1992 ; 51 : 501-12.
22. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Rev* 1992 ; 17 : 139-70.
23. Okada M, Kiryu K, Kawata Y et al. Determination of the effects of caffeine and carbamazepine on striatal dopamine release by in vivo microdialysis. *Eur J Pharmacol* 1997 ; 321 : 181-8.
24. Daly JW. Mechanism of action of caffeine. In Garattini S (Ed) *Caffeine, Coffee and Health*. New York : Raven Press 1993 : 97-150.
25. Hirsch K, Forde J, Chou DT. Effects of caffeine and amphetamine SO₄ on single unit activity in the caudate nucleus. *Soc Neurosci Abstr* 1982 ; 8 : 898.
26. Johansson B, Lindström K, Fredholm BB. Differences in the regional and cellular localization of c-fos messenger RNA induced by amphetamine, cocaine and caffeine in the rat. *Neuroscience* 1994 ; 59 : 837-49.
27. Svenningsson P, Ström A, Johansson B, Fredholm BB. Increased expression of c-jun, junB, AP-1, and preproenkephalin mRNA in rat striatum following a single injection of caffeine. *J Neurosci* 1995 ; 15 : 3583-93.
28. Svenningsson P, Nomikos GG, Fredholm BB. Biphasic changes in locomotor behavior and in expression of mRNA for NGFI-A and NGFI-B in rat striatum following an acute caffeine administration. *J Neurosci* 1995 ; 15 : 7612-24.
29. Snel J. Coffee and caffeine. Sleep and wakefulness. In : Garattini S (Ed) *Coffee, Caffeine and Health*. New York : Raven Press 1993 : 255-90.
30. Landolt HP, Dijk DJ, Gaus SE, Borbely AA. Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology* 1995 ; 12 : 229-38.
31. Reinis S, Goldman JM. *The Chemistry of Behavior. A Molecular Approach to Neuronal Plasticity*. New York : Plenum Press 1982.
32. Heishman SJ, Henningfield JE. Stimulus functions of caffeine in humans : relation to dependence potential. *Neurosci Biobehav Rev* 1992 ; 16 : 273-87.
33. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders*. World Health Organization, Geneva 1994.
34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edn*. Washington DC : American Psychiatric Association 1992.
35. Nehlig A. Are we dependent on coffee and caffeine ? A review on human and animal data. *Neurosci Biobehav Rev* 1999 ; 23 : 563-76.
36. Strain EC, Mumford GK, Silverman K, Griffiths RR. Caffeine dependence syndrome. Evidence from case histories and experimental evaluations. *JAMA* 1994 ; 272 : 1043-8.
37. Griffiths RR, Woodson PP. Reinforcing properties of caffeine : studies in humans and laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav* 1988 ; 29 : 419-27.
38. Shuh KJ, Griffiths RR. Caffeine reinforcement : the role of withdrawal. *Psychopharmacology* 1997 ; 130 : 320-6.
39. Nehlig A, Daval JL, Boyet S, Vert P. Comparative effects of acute and chronic administration of caffeine on local cerebral glucose utilization in the conscious rat. *Eur J Pharmacol* 1986 ; 129 : 93-103.
40. Griffiths RR, Mumford GK. Caffeine - A drug of abuse ? In : Bloom FE, Kupfer DJ (Eds) *Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress*. New York : Raven Press 1995 : 1699-713.
41. Griffiths RR, Mumford GK. Caffeine reinforcement, discrimination, tolerance and physical dependence in laboratory animals and humans. In : Schuster CR, Kuhar MJ (Eds) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 118. Heidelberg : Springer Verlag 1996 : 315-41.
42. Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci* 1995 ; 18 : 463-95.
43. Nehlig A, Boyet S. Dose-response study of caffeine effects on cerebral functional activity with a specific focus on dependence. *Brain Res* 2000 ; 858 : 71-7.
44. Di Chiara G, Acquas E, Tanda G et al. Neurochemical and behavioural effects of caffeine measured by in vivo dopamine and acetylcholine microdialysis and spatial delayed alternation task. Abstracts of the 19th International Conference on Coffee Science, Trieste, Italy 2001 : 504.
45. Porrino LJ, Lucignani G, Dow-Edwards D, Sokoloff L. Correlation of dose-dependent effects of acute amphetamine administration on behavior and local cerebral metabolism in rats. *Brain Res* 1984 ; 307 : 311-20.
46. Rogers PJ, Deroncourt C. Regular caffeine consumption, a balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. *Pharmacol Biochem Behav* 1998 ; 59 : 1039-45.
47. Birkett DJ, Miners JO. Caffeine renal clearance and urine caffeine concentrations during steady state dosing. Implications for monitoring caffeine intake during sports events. *Br J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 405-8.

Imprimé en France - EDIPS - Paris - Dépôt légal 4^e trimestre 2001 - © décembre 1998 - DaTeBe édition. Les articles publiés dans Le Courrier des addictions le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.