

1 Les effets de la caféine sur le cerveau

Vigilance, cognition, performance et dépendance

■ L'action de la caféine sur le cerveau est connue de longue date. En agissant sur les récepteurs de l'adénosine, elle agit sur de nombreuses fonctions cérébrales.

Astrid Nehlig*

MÉCANISME D'ACTION DE LA CAFÉINE

La caféine, aux doses retrouvées dans le plasma après l'ingestion d'une ou deux tasses de café, exerce ses effets principaux par son antagonisme au niveau des récepteurs de l'adénosine, neuromodulateur endogène dont les effets principaux sont l'inhibition de la neurotransmission excitatrice (cholinergique et glutamatergique) et inhibitrice (GABAergique), avec des effets plus marqués sur la neurotransmission excitatrice.

Les récepteurs A1 de l'adénosine sont présents dans pratiquement toutes les régions cérébrales, avec une expression élevée dans l'hippocampe, le cortex cérébral et cérébelleux et certains noyaux thalamiques. En revanche, les récepteurs A2A sont prédominants dans le striatum (caudé-putamen et noyau accumbens). Dans ces structures, les récepteurs A1 et A2A sont présents dans deux types de neurones différents et sont colocalisés respectivement avec les récepteurs D1 et D2 de la dopamine. Le blocage des récepteurs adénosinergiques active les récepteurs dopaminergiques et inversement (1).

VIGILANCE ET CYCLE VEILLE/SOMMEIL

La consommation de café et de caféine exerce un effet très net sur la vigilance. Qui de nous n'a pas besoin de son petit café ou grand thé du matin pour réveiller et stimuler ses neurones ?

LA CAFÉINE ACCROÎT LA VIGILANCE

De nombreuses études ont montré que la caféine augmente la vigilance ou réduit la sensation de fatigue. Ces effets sont obtenus à des doses allant de 100 à 400 mg de caféine (soit 1-4 tasses de café) et varient proportionnellement à la quantité absorbée. Au-delà de 400 mg, le niveau de vigilance n'augmente plus (2).

Ces effets sont particulièrement nets dans les situations de vigilance réduite (après l'administration de benzodiazépines, tôt le matin, en cas de travail de nuit, baisse de vigilance postprandiale ou liée au rhume, privation de sommeil). La consommation de café tend à compenser un niveau de vigilance diminué en le restaurant vers le niveau de base de la personne. Toutefois, la caféine est également active lorsque la vigilance est normale (2, 3).

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. La somnolence au volant la nuit résulte de la pression homéostatique, liée à la durée d'éveil, et de la pression chronobiologique, régulant le cycle éveil-sommeil. Le café agit sur les deux, ce qui permet de restaurer efficacement des performances normales (4). Dans le travail de nuit, la consommation de café réduit le nombre d'accidents (3). La caféine augmente également la vigilance et améliore les temps de réaction après la consommation d'alcool mais ne neutralise pas les erreurs de conduite alcool-dépendantes (5).

LA CAFÉINE ALTÈRE LA QUALITÉ DU SOMMEIL

Le sommeil est rapidement affecté par la caféine. Les études épidémiologiques ont observé une association entre la consommation quotidienne de caféine, les problèmes de sommeil et la somnolence diurne (6).

Les effets les plus nets du café sur le sommeil sont une latence d'endormissement prolongée, une durée totale de sommeil réduite, une augmentation du sommeil léger au détriment du sommeil profond.

*INSERM U 666, Neurosciences, Faculté de Médecine de Strasbourg

Le sommeil paradoxal est moins affecté bien que la latence avant la première période de rêve soit réduite. La qualité subjective du sommeil est également affectée en raison des effets de la caféine sur la vigilance, effets qui sont associés à de fréquents éveils nocturnes. De manière surprenante ces effets sont notés lorsque la caféine est ingérée juste avant le coucher mais la qualité du sommeil dépend essentiellement de la quantité de caféine absorbée au cours de la journée, y compris le matin. Lorsque la caféine est ingérée juste avant l'heure du coucher, les effets sont dose-dépendants. Les effets sont également plus prononcés chez les consommateurs occasionnels qu'habituels (7).

La caféine inhibe le sommeil majoritairement par son antagonisme au niveau des récepteurs A2A de l'adénosine qui est considérée comme une molécule de sommeil endogène (8). Les effets de la caféine varient d'un sujet à l'autre et sont plus marqués chez les sujets âgés. Des facteurs génétiques ont été suggérés. Ainsi, le polymorphisme du gène du récepteur A2A de l'adénosine détermine la sensibilité interindividuelle aux effets de la caféine sur le sommeil (9). Indépendamment, les effets du café sur le sommeil sont plus marqués chez les consommateurs occasionnels et chez les sujets en situation de sevrage.

COMPÉTENCES SENSORIELLES ET INTELLECTUELLES

FACILITATION DES FONCTIONS COGNITIVES

Une consommation modérée de café (1 à 4 tasses par jour) a un effet facilitateur sur de nombreuses fonctions cognitives, alors qu'une

consommation plus importante est responsable d'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.

Ainsi, la caféine facilite l'apprentissage dans des tâches dans lesquelles l'information est présentée passivement; cependant, la caféine n'a pas d'effet lorsque l'apprentissage est intentionnel. La caféine facilite la performance dans des tâches qui n'impliquent que modérément la mémoire de travail, mais dégrade la performance dans les tâches qui l'impliquent fortement (10).

Le café et la caféine améliorent les performances dans le rappel différé, la mémoire de reconnaissance et la mémoire verbale. En revanche, la caféine 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 (2, 11).

Le matin, la caféine facilite la performance des individus impulsifs mais détériore celle des individus non impulsifs dans des tâches complexes. Le soir, on observe l'effet inverse. Cette différence est interprétée comme une interaction entre les niveaux optimaux de vigilance et la performance dans les tâches complexes. Ces effets ne sont pas observés dans les tâches simples dans lesquelles même des niveaux élevés de vigilance facilitent la performance (10).

Le café et la caféine augmentent la concentration et la capacité de résolution de problèmes. Ainsi, la prise de caféine (1 mg/kg) au petit déjeuner ou un chewing-gum contenant 40 mg de caféine amé-

liorent les performances dans des tâches qui nécessitent de l'attention (2, 12). Dans les tâches demandant une attention soutenue, on observe un effet similaire de la caféine contenue dans les boissons énergisantes (13). L'association caféine-glucose a des effets bénéfiques sur l'attention, l'apprentissage et la consolidation de la mémoire verbale. L'action synergique des deux composés augmenterait l'efficacité du système attentionnel, demandant moins d'attention pour un niveau de performance donné (14, 15).

STIMULATION DE LA PERCEPTION ET DE L'ATTENTION

Une faible consommation de café augmente les capacités de discrimination sensorielle et perceptive chez les consommateurs occasionnels. L'attention est accrue par une consommation, même de 100 mg de caféine, soit 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 (2, 3, 10).

DIMINUTION DU TEMPS DE RÉACTION

Les fonctions perceptives et le temps de réaction moteur sont les plus sensibles aux effets de la caféine. Les effets dépendent de la dose et des habitudes de consommation. Au niveau des capacités intellectuelles, la caféine diminue le temps de réaction à une consigne, aussi bien dans un choix simple que dans un choix plus complexe, et cela jusqu'à 400 mg par jour. Au-delà, la vitesse de traitement de l'information n'augmente plus.

Le café diminue davantage les composantes perceptive et motrice que le temps de traitement

de la réponse motrice. 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 (2, 3, 10). Le traitement central de l'information est renforcé via le cortex cingulaire antérieur qui est un composant essentiel du circuit de contrôle de l'action (16).

MÉMOIRE : AMÉLIORATION DE L'ENCODAGE

La caféine n'améliore pas directement les capacités d'apprentissage et de mémorisation. On évoque cependant une amélioration des capacités d'encodage mnésique, même si les capacités de rappel différé ne sont pas modifiées. Ces effets seraient indirects, liés à une augmentation de la concentration et à la capacité d'éliminer les distracteurs de l'environnement. La caféine pourrait ainsi avoir un effet bénéfique sur la mémoire de travail, en particulier dans les conditions de vigilance réduite. Au niveau de la mémoire à long terme, on ne dispose que de rares études qui ne montrent aucune amélioration liée à la consommation de caféine (10). A noter toutefois que les capacités mnésiques sont diminuées chez les grands consommateurs de café (au-delà de 600 mg de caféine/jour).

ANXIÉTÉ ET HUMEUR

LA CAFÉINE PEUT ACCROÎTRE L'ANXIÉTÉ

La caféine augmente l'éveil énergétique de manière dose-dépendante et, à dose modérée, elle influe positivement sur l'humeur et réduit l'anxiété. On décrit une amélioration du bien-être, du contentement, de la capacité à

prendre plaisir, alors que le sentiment d'incertitude diminue. La littérature suggère que l'anxiété n'est que rarement observée avec une consommation de caféine normale (200-300 mg, soit 2 à 3 tasses de café par jour) (2).

Au-delà de 600 mg, la caféine augmente la nervosité, l'anxiété et l'irritabilité (17). Ces effets sont le plus souvent obtenus à des doses élevées qui ne sont que rarement consommées par la majorité des individus (2, 18). La réponse diffère de façon importante d'un individu à l'autre, sans doute en lien avec des polymorphismes génétiques. Ainsi, il existe une association entre la sensibilité à l'anxiété induite par la caféine et plusieurs polymorphismes au niveau du gène des récepteurs A1 et A2A de l'adénosine (19, 20).

Par ailleurs, chez certains sujets sensibles, la caféine, à des doses faibles non anxiogènes pour la majorité des individus, peut favoriser l'apparition ou l'aggravation de troubles anxieux, comme les troubles anxieux généralisés ou les attaques de panique (21).

LA CAFÉINE RÉDUIT LA DÉPRESSION

Deux études récentes (22, 23) font état d'une réduction dose-dépendante de 20-40 % du risque de dépression chez les consommateurs de café par rapport aux non-consommateurs. Cette relation n'est retrouvée ni avec le thé, ni avec la caféine seule. Diverses études prospectives sur de larges échantillons de populations ont montré une relation inverse marquée entre la consommation de café et le taux de suicide ; ces données sont attribuées à un effet positif du café sur l'humeur (24).

La consommation de caféine est particulièrement élevée chez les patients schizophrènes dont 38 %

consomment plus de 555 mg de caféine par jour, soit 5 à 6 tasses de café. Dans cette population, la consommation élevée de caféine n'augmente pas le niveau d'anxiété ou de dépression et améliore les symptômes négatifs (25).

CAFÉINE ET CÉPHALÉES

La caféine a des propriétés analgésiques intrinsèques et potentialise les propriétés antalgiques des médicaments analgésiques comme le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène. Ces propriétés sont liées à son antagonisme au niveau des récepteurs de l'adénosine, en particulier ceux du type A1 (26, 27).

Des doses de caféine supérieures à 65 mg sont nécessaires pour obtenir des effets analgésiques adjuvants. Deux méta-analyses de 30 essais cliniques indiquent que l'addition de caféine à un agent analgésique améliore par un facteur de 1,36 à 140 le soulagement de la douleur dans les céphalées de tension et/ou les migraines (26, 28). Le paracétamol combiné à la caféine est aussi efficace que le sumatriptan dans la migraine (29). La combinaison d'aspirine, de métoclopramide et d'agonistes des récepteurs sérotoninergiques, comme l'élétriptan ou le rizatriptan sont supérieurs à la combinaison ergotamine-caféine pour soulager l'ensemble des symptômes de la migraine (26).

Une surconsommation, en revanche, peut être responsable d'une aggravation des céphalées ou du développement de céphalées chroniques et de migraines (28). Dans la majorité de ces cas, la baisse ou l'arrêt de la consommation de produits ou de boissons contenant de la caféine permet de soulager les céphalées chroniques (30).

CAFÉINE ET DÉBIT SANGUIN CÉRÉBRAL

La caféine induit une vasodilatation généralisée sauf au niveau du système nerveux central où elle augmente la résistance cérébrovasculaire et induit une vasoconstriction. On observe des baisses de perfusion variant de 3 à 18 % avec une grande variabilité en fonction des sujets. La baisse du débit sanguin cérébral est indépendante de l'humeur, de l'activité physiologique périphérique et de la pression partielle en CO_2 (26).

Une étude récente d'imagerie monophotonique (SPECT) confirme une baisse généralisée de 6-8 % du débit sanguin cérébral après la consommation de 3 mg/kg de caféine, aussi bien chez les faibles que les gros consommateurs de café. Par contre, on observe l'activation de quelques structures cérébrales principalement impliquées dans le contrôle de la vigilance et de l'attention, de l'anxiété et dans la régulation cardiovasculaire. L'activation est plus étendue chez les faibles que chez les gros consommateurs de café (Fig. 1). Toutefois, les structures qui sont majoritairement impliquées dans la régulation de l'anxiété comme l'hippocampe et l'amygdale ne sont pas activées par la caféine, ce qui reflète l'absence de modification du niveau d'anxiété chez les sujets testés (31).

LA CAFÉINE N'ACTIVE PAS LE CIRCUIT DE DÉPENDANCE

La dépendance est définie comme « un comportement focalisé vers la recherche et la prise répétée et compulsive d'une substance psychoactive ». La caféine, considérée comme la substance psychoactive la plus consommée dans le monde,

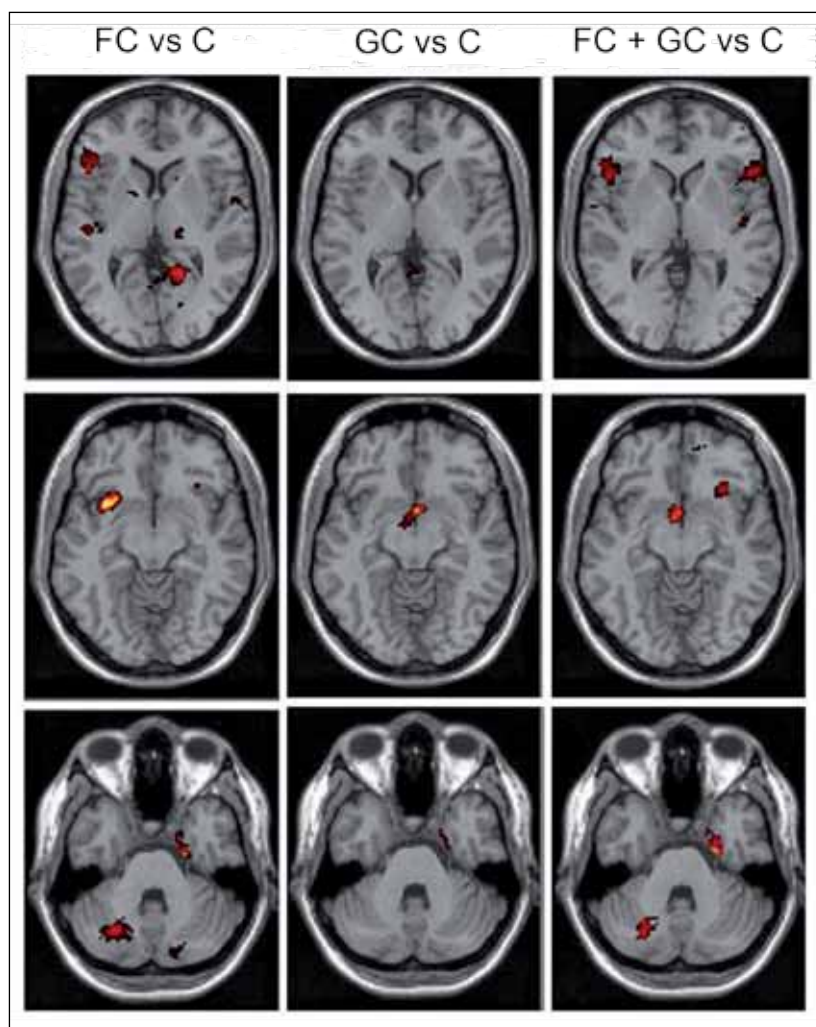


Figure 1 - Augmentations de perfusion induites par la caféine représentées en superposition sur des coupes IRM transaxiales standard.

Colonne de gauche : groupe des faibles consommateurs (FC, n = 8) vs le groupe contrôle (C, n = 8). Colonne centrale : groupe des gros consommateurs (n = 6) vs le groupe contrôle (n = 6) ; colonne de droite : groupe FC + GC (n = 14) vs le groupe contrôle (n = 12). Dans le groupe FC, on peut noter des augmentations de perfusion bilatérales dans le cortex insulaire antérieur et l'uncus, à gauche dans le cortex pariétal interne, et à droite dans le gyrus lingual et le cervelet. Dans le groupe GC, la perfusion augmente bilatéralement dans l'hypothalamus par rapport au groupe contrôle. Lorsque les deux groupes sont poolés et comparés à l'ensemble du groupe contrôle, des augmentations de perfusion significatives sont retrouvées bilatéralement dans le gyrus frontal inférieur-insula antérieure, l'hypothalamus, le cervelet droit et l'uncus gauche. D'après Nehlig et al. (33).

ne répond pas à la plupart des critères d'une drogue de dépendance.

A l'arrêt brutal de la consommation de caféine, des symptômes de sevrage apparaissent 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 h après l'arrêt brutal de caféine, atteignent un pic entre 20 et 48 h et peuvent durer jusqu'à une semaine. Ils ne sont pas liés à la quantité de caféine ingérée au

quotidien et ne se produisent pas si la consommation de caféine est réduite progressivement. Leur sévérité est limitée si on la compare aux symptômes liés au sevrage des drogues classiques (32, 33).

La caféine exerce un effet renforteur sur sa propre consommation, en raison de ses propriétés stimulantes. Les doses de caféine du thé ou du café (40 à 80 mg) sont suffisantes pour servir de renforteur alors qu'au-delà de ces doses (150 mg), on observe une tendance à la réduction du choix ou de la fréquence de consommation d'une boisson caféinée (32).

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. La tolérance aux effets cérébraux de la caféine est faible, et n'est pas observée pour l'éveil, la vigilance ou le métabolisme énergétique cérébral (1, 34).

Enfin, la caféine n'active pas les circuits cérébraux de dépendance. En effet les drogues (cocaïne, amphétamine, morphine, nicotine) activent la transmission dopaminergique et le métabolisme dans une structure cérébrale spécifique,

EN RÉSUMÉ

- Une consommation modérée de caféine (de 100 à 400 mg par jour) a des effets positifs sur les compétences attentionnelles, la vitesse de réaction motrice et l'acuité de perception sensorielle. Elle peut améliorer le niveau de vigilance en situation de fatigue ou de tâches prolongées.
- Elle a un effet positif sur l'anxiété et l'humeur et peut améliorer les symptômes céphalalgiques.
- La caféine n'active pas le circuit cérébral de dépendance, et aurait plutôt un effet renforteur sur sa consommation. La plupart des individus ont la capacité de doser leur consommation quotidienne et ne la modifient pas.
- En revanche, une consommation de plus de 600 mg de caféine est susceptible d'induire des effets indésirables.

l'écorce du noyau accumbens. Cet effet, qui se produit à des doses faibles, est caractéristique du pouvoir addictif élevé de ces substances. La caféine (200 mg, soit 2 tasses de café) n'a cet effet ni chez les humains, qu'ils soient faibles ou gros consommateurs (31), ni chez le rat aux doses reflétant la consommation humaine, soit 0,5-5,0 mg/kg (1/2 à 4 tasses de café) (34, 35).

Enfin, certains auteurs soutiennent l'hypothèse que l'amélioration de l'humeur et de la performance par la caféine reflèterait en réalité l'annulation des effets liés au sevrage, en particulier après une nuit d'abstinence. Un travail récent remet cette hypo-

thèse en cause et montre que l'abstinence nocturne est sans effets sur l'humeur et la performance et que l'amplitude des effets de la consommation de caféine est similaire après la nuit ou durant la journée (36). Toutefois, le débat n'est pas clos. ■

Correspondance

Astrid Nehlig
INSERM U 666, Neurosciences
Faculté de Médecine de Strasbourg
E-mail : nehlig@unistra.fr

Mots-clés : Caféine, Adénosine, Dopamine, Sommeil, Vigilance, Fatigue, Cognition, Attention, Mémoire, Humeur, Anxiété, Céphalées, Migraine, Syndrome de sevrage

BIBLIOGRAPHIE

1. Fredholm BB, Bättig K, Holmén 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.
2. Smith A. Effects of caffeine on human behavior. *Food Chem Toxicol* 2002; 40 : 1243-55.
3. Smith AP. Caffeine at work. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20 : 441-5.
4. Philip P, Taillard J, Moore N et al. The effect of coffee and napping on nighttime highway driving. *Ann Intern Med* 2006; 144 : 785-91.
5. Liguori A, Robinson JH. Caffeine antagonism of alcohol-induced driving impairment. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63 : 123-9.
6. Roehrs T, Roth T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness. *Sleep Med Rev* 2008; 12 : 153-62.
7. Porkka-Heiskanen T. Methylxanthines and sleep. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 200 : 331-48.
8. Huang ZL, Qu WM, Eguchi N et al. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat Neurosci* 2005; 8 : 858-9.
9. Rétey JV, Adam M, Khatami R et al. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81 : 692-8.
10. Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis* 2010; 20 Suppl 1 : S85-94.
11. Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA et al. Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179 : 813-25.
12. Smith A. Effects of caffeine in chewing gum on mood and attention. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24 : 239-47.
13. Rao A, Hu H, Nobre AC. The effects of combined caffeine and glucose drinks on attention in the human brain. *Nutr Neurosci* 2005; 8 : 141-53.
14. Adan A, Serra-Grabulosa JM. Effects of caffeine and glucose, alone and combined, on cognitive performance. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25 : 310-317.
15. Serra-Grabulosa JM, Adan A, Falcón C et al. Glucose and caffeine effects on sustained attention: an exploratory fMRI study. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25 : 543-52.
16. Tieges Z, Richard Ridderinkhof K, Snel J et al. Caffeine strengthens action monitoring: evidence from the error-related negativity. *Brain Res*

BIBLIOGRAPHIE

- Cogn Brain Res 2004 ; 21 : 87-93.
17. Sicard BA, Perault MC, Enslen M et al. The effects of 600 mg of slow release caffeine on mood and alertness. Aviat Space Environ Med 1996 ; 67 : 859-62.
 18. Smit HJ, Rogers PJ. Effects of caffeine on mood. In: Smith BD, Gupta U, Gupta BS, eds. Caffeine and the activation theory. Effects on health and behavior. Boca Raton, FL : CRC Press, 2006 : 229-282.
 19. Alsene K, Deckert J, Sand P et al. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. Neuropsychopharmacology 2003 ; 28 : 1694-702.
 20. Rogers PJ, Hohoff C, Heatherley SV et al. Association of the anxiogenic and alerting effects of caffeine with ADORA2A and ADORA1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption. Neuropsychopharmacology 2010 ; 35 : 1973-83.
 21. Vilarim MM, Rocha Araujo DM, Nardi AE. Caffeine challenge test and panic disorder: a systematic literature review. Expert Rev Neurother 2011 ; 11 : 1185-95.
 22. Lucas M, Mirzaei F, Pan A et al. Coffee, caffeine, and risk of depression among women. Arch Intern Med 2011 ; 171 : 1571-8.
 23. Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T et al. Coffee, tea and caffeine intake and the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Public Health Nutr 2010 ; 13 : 1215-20.
 24. Lara DR. Caffeine, mental health, and psychiatric disorders. J Alzheimers Dis 2010 ; 20 Suppl 1 : S239-48.
 25. Casas M, Ramos-Quiroga JA, Prat G et al. Effects of coffee and caffeine on mood and mood disorders. In : Nehlig A, ed. Coffee, tea, chocolate and the brain. Boca Raton, FL : CRC Press, 2004 : 73-83.
 26. Nehlig A. Caffeine and headache: relationship with the effects of caffeine on cerebral blood flow. In : Nehlig A, ed. Coffee, tea, chocolate and the brain. Boca Raton, FL : CRC Press, 2004 : 175-86.
 27. Wu WP, Hao JX, Halldner L et al. Increased nociceptive response in mice lacking the adenosine A1 receptor. Pain 2005 ; 113 : 395-404.
 28. Shapiro RE. Caffeine and headaches. Curr Pain Headache Rep 2008 ; 12 : 311-5.
 29. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M et al. Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. J Headache Pain 2012 ; 13 : 669-75.
 30. Sawynok J. Caffeine and pain. Pain 2011 ; 152 : 726-9.
 31. Nehlig A, Armspach JP, Namer IJ. SPECT assessment of brain activation induced by caffeine: no effect on areas involved in dependence. Dialogues Clin Neurosci 2010 ; 12 : 255-63.
 32. Nehlig A. Dependence upon coffee and caffeine: an update. In : Nehlig A, ed. Coffee, tea, chocolate and the brain. Boca Raton, FL : CRC Press, 2004 : 133-46.
 33. Juliano LM, Huntley ED, Harrell PT et al. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity and associated features. Psychopharmacology 2004 ; 176 : 1-29.
 34. 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.
 35. Acquas E, Tanda G, Di Chiara G. Differential effects of caffeine on dopamine and acetylcholine transmission in brain areas of drug-naïve and caffeine-pretreated rats. Neuropsychopharmacology 2002 ; 27 : 182-93.
 36. Hewlett P, Smith A. Effects of repeated doses of caffeine on performance and alertness: new data and secondary analyses. Hum Psychopharmacol 2007 ; 22 : 339-50.

L'abonnement à la revue Neurologies
vous permet de bénéficier d'un **accès illimité et gratuit**
à l'intégralité des sites d'Expressions Santé



geriatrics.org / diabeteetobesite.org / cardinale.fr / neurologies.fr / onko.fr / rhumatos.fr / ophtalmologies.org

