

TABAC ET CAFE, NICOTINE ET CAFEINE

Robert MOLIMARD

L'association tabac-café

"Café-Bar-Tabac". Cette enseigne omniprésente illustre bien une association qui s'impose depuis longtemps à l'inconscient collectif, et combien l'alcool, le café et le tabac sont liés au sentiment de convivialité et aux échanges interhumains. De nombreux travaux ont retrouvé l'association positive entre consommation de café et fume. . Dans une revue des relations entre l'usage de tabac, d'alcool et de caféine, Istvan et Matarazzo¹ citent plusieurs travaux dont celui de Friedman et coll. qui, étudiant le rôle du tabac et du café dans la genèse de l'ulcère de l'estomac, ont innocenté le café, mais trouvé que 38% des fumeurs des deux sexes étaient grands consommateurs de café, contre, selon le sexe, 12% et 16% chez les non-fumeurs. L'étude épidémiologique de Framingham a relevé une corrélation (non paramétrique) extrêmement forte ($r = 0,99$) entre le nombre de cigarettes et le nombre de tasses de café consommées. Cette corrélation n'est pas retrouvée avec le thé. Même les anciens fumeurs consomment beaucoup plus de café que les non-fumeurs de toujours. Chronologiquement, tabac et café sont associés les jours de stress plus intense. De plus, on boit le café avant de fumer plutôt que le contraire.

A l'Hôpital Max Fourestier à Nanterre, nous avons étudié les comportements de dépendance à l'égard de multiples substances chez 165 hospitalisés en médecine interne². 58% buvaient du café, 75% fumaient. Cette proportion élevée de fumeurs, très supérieure à celle de la population générale, traduit entre autres combien le tabac est pourvoyeur d'hospitalisations. 83% des buveurs de café fumaient, alors que 65% seulement des fumeurs buvaient du café. L'hétérogénéité de cette répartition est significative. Le taux de thiocyanates sanguins, (*biomarqueur du tabagisme, actuellement abandonné car peu spécifique*) était plus élevé chez les buveurs de plus de 2 tasses de café par jour (140 $\mu\text{moles/l}$) que pour deux tasses au plus (89 $\mu\text{moles/l}$, $p < 0,01$). La corrélation entre le nombre de tasses de café par jour et les thiocyanates est positive et significative ($r = 0,32$, $p < 0,01$), ce qui témoigne d'un tabagisme d'autant plus important que l'on boit plus de café. Vice-versa, les non-fumeurs consomment moins de café que les fumeurs (0,9 vs 3,6 tasses/jour, $p < 0,0001$).

Effets biologiques de la caféine

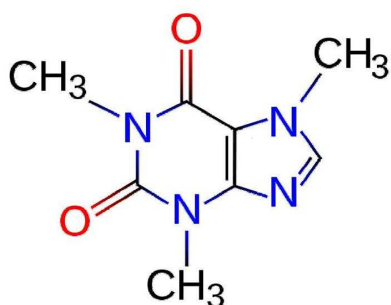


Figure 1. La caféine

La caféine est la tri-méthyl-xanthine (fig. 1). Son action essentielle, qu'elle partage avec la théophylline (diméthylxanthine), est l'augmentation de la concentration d'AMP cyclique aux dépens de l'ATP. Cette molécule très active stimule de nombreuses enzymes intracellulaires. Elle augmente en particulier la libération de catécholamine, d'adrénaline par la médullosurrénale, et de noradrénaline cérébrale. Cet effet est favorisé par l'augmentation du Ca^{++} intracellulaire.

Cette augmentation de l'AMPc est la double conséquence d'une augmentation de l'activité de l'adénylcyclase, par inhibition des récepteurs A1 à

¹ Istvan J, Matarazzo JD: Tobacco, alcohol and caffeine use: A review of their Interrelationships. *Psychological Bulletin* (1984) **95**: 301-26.

² Caillabet-Le Guillou F. Comportement de dépendance chez les patients hospitalisés à l'Hôpital de Nanterre. *Thèse Médecine Paris-sud* (1991), 63p.

l'adénosine qui la freinent, et à l'inhibition de la phosphodiesterase qui transforme l'AMP cyclique en AMP.

Le résultat est

- l'accélération du rythme cardiaque
- La stimulation du système nerveux central, avec augmentation de la vigilance et parfois anxiété
- Une bronchodilatation (antagonise l'effet de l'adénosine chez l'asthmatique)
- Une stimulation des centres respiratoires

Une grande majorité des fumeurs boivent du café, et fument d'autant plus qu'ils boivent plus de café.

La corrélation café/cigarettes n'est pas liée à la caféine: elle ne se retrouve pas avec le thé

Le café précède la cigarette.

Les non-fumeurs consomment moins de café que les fumeurs.

La caféine, comme la théophylline, agissent en augmentant la concentration d'AMP cyclique intracellulaire, par inhibition de la phosphodiesterase et levée d'inhibition de l'adénylcyclase.

Tabac, café et pathologie

Le café ne semble pas poser de problèmes réels de santé publique. Les soupçons sur des affections liées au café n'ont guère été confirmés³. Cependant, compte tenu de la fréquence de son association avec le tabac, on peut théoriquement craindre certaines interactions.

Pression artérielle

Les effets cardiovasculaires du café sont connus depuis longtemps. Ils sont en grande part liés à une activation sympathique, qui élève le taux plasmatique d'adrénaline et de noradrénaline. La rénine plasmatique augmente également. Comme la nicotine, le café à forte dose est vasoconstricteur et élève la pression artérielle. On observe certes au début une bradycardie réflexe par stimulation des barorécepteurs de l'aorte et du sinus carotidien. Mais il s'agit de récepteurs à l'adénosine qui seraient inhibés par les méthylxanthines. La bradycardie est de courte durée et le cœur s'accélère alors et la pression artérielle s'élève comme avec la nicotine⁴. Ces effets sont additifs. Mais le tabac est franchement tachycardisant, alors qu'à faible dose le café est plutôt bradycardisant. Ceci pourrait tenir à un composé à activité cholinergique muscarinique⁵. **Ce facteur est présent aussi bien dans le café normal que dans le décaféiné**, car l'injection intraveineuse d'un extrait sans caféine provoque une bradycardie et une hypotension inhibées par l'atropine. Les effets tensionnels de la caféine et ceux du stress sont additifs, mais une tolérance aux effets cardiovasculaires se développe rapidement. Aucune étude épidémiologique n'a démontré que la caféine puisse être un facteur d'hypertension permanente.

³ Stavric B : An update on research with coffee/caffeine (1989-1990). *Fd Chem.Toxic.* (1992) **30**: 553-5.

⁴ Mosqueda-Garcia R, Robertson D, Robertson RM: The cardiovascular effects of caffeine. In "*Caffeine, Coffee and Health*". S.Garattini ed., Raven Press, Ltd, New York (1993) p 157-76.

⁵ Tse SYH. : Cholinomimetic compound distinct from caffeine contained in coffee. II: Muscarinic actions. I: *Pharmaceut. Sci.*(1992) **81**:449-52.

Troubles du rythme

Le café donnerait des arythmies, mais les études contrôlées donnent des résultats contradictoires. Il peut provoquer des extrasystoles ventriculaires, attribuées aux effets catécholaminergiques de la caféine, bien que la nicotine, aux effets analogues, n'en provoque pas. Cependant, deux études avec enregistrement continu chez des sujets aux antécédents de tachycardie ventriculaire n'ont pas montré d'augmentation d'activité ectopique après ingestion de café contenant 200 et 275mg de caféine par rapport au décaféiné, en dépit de l'élévation du taux de catécholamines sous l'effet de la caféine. Ces résultats paradoxaux pourraient tenir à ce que les extrasystoles apparaîtraient uniquement après ingestion de café très torréfié, même décaféiné. L'effet arythmogène serait ainsi indépendant de la caféine et peut-être dû au facteur cholinergique muscarinique sus-mentionné.

Café et tabac, nicotine et caféine provoquent une tachycardie et élèvent la pression artérielle. Leurs effets d'ajoutent.

Mais à faible dose, le café ralentit le cœur par une substance à effet muscarinique encore présente dans le décaféiné. Cette substance, plus que la caféine, pourrait être responsable d'extrasystoles.

Cholestérol et athérome

Le café élève la cholestérolémie, le LDL-cholestérol et l'apolipoprotéine B. Il abaisse le taux de HDL-cholestérol. Dans notre étude de Nanterre, la cholestérolémie étant de $1,85 \pm 0,05$ chez les non-consommateurs et de $2,04 \pm 0,05$ g/l (e.s.m.) chez les consommateurs ($p < 0,05$). Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la cholestérolémie et la quantité consommée. De même, ni la quantité de tabac fumée ni les thiocyanates n'étaient prédicteurs de la cholestérolémie. Ceci est à rapprocher de l'absence de corrélation franche entre les complications cardiovasculaires du tabagisme et son intensité, le risque chez les "fumeurs passifs" (en fait conjoints de fumeurs) étant sensiblement le même que celui des gros fumeurs..

Le point important est que les études récentes ont innocenté la caféine, car **l'élévation de cholestérolémie est retrouvée également chez les buveurs de décaféiné**. C'est le mode de préparation qui est en cause, car le cholestérol ne s'élève qu'après consommation de café bouilli, comme on le prépare traditionnellement dans beaucoup de pays anglosaxons et en scandinavie, mais pas avec le café filtré ou l'expresso. **Le facteur en cause est retenu par les filtres**, et est contenu dans la fraction lipidique du café. A raison de 1,3g/j, ce qui correspond à 5 à 6 tasses de café, cet extrait lipidique a augmenté de 23% en 6 semaines la cholestérolémie de 10 volontaires sains (LDL et VLDL-cholestérol). Elle est redevenue normale 11 semaines après arrêt du traitement⁶. L'abandon progressif du café bouilli pour un café filtré à partir des années 1960 en Finlande peut être mis en parallèle avec un abaissement général de la cholestérolémie dans la population et pourrait pour une part expliquer la diminution de la pathologie coronarienne dans ce pays dans les 20 dernières années. Ce facteur lipidique serait éliminé des cafés solubles en poudre.

Dans une étude sur 45.589 hommes indemnes d'antécédents cardiovasculaires, sur une période de 2 ans, il n'a pas été trouvé d'effets défavorables du café et de la caféine sur le risque d'infarctus myocardique, ni sur l'incidence des pontages coronariens et des accidents vasculaires

⁶ Zock PL, Katan MB, Mekus MP, Van Dusseldorp M, Ahrryvan JL: Effect of a lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol. *Lancet* (1990)**335**: 1235-7.

cérébraux⁷. L'étude de FRAMINGHAM a conclu qu'à niveau égal de tabagisme, boire du café ne semblait pas augmenter le risque coronarien. A l'opposé, le risque de premier infarctus non mortel chez l'homme a été évalué à partir de 1.873 patients de moins de 55 ans et 1.161 témoins⁸. Après ajustement pour les autres facteurs, le risque relatif par rapport aux non-buveurs passe de 1,4 jusqu'à 2 tasses par jour à 2.9 pour 10 tasses et plus. Pour les patients buvant 5 tasses et plus, le risque relatif, de 2,7 chez les non fumeurs et 3,1 chez les fumeurs de 1 à 24 cigarettes/j, passe à 2,0 de 25 à 34 cigarettes/j et à 1,3 pour 35 cigarettes et au delà. Ceci démontre que, les grands buveurs de café étant de grands fumeurs, le risque lié au tabagisme est tel que celui dépendant spécifiquement du café a tendance à être relativement dilué si la consommation de tabac s'accroît, ce qui peut expliquer les résultats négatifs d'autres études. Un handicap des études épidémiologiques est qu'il est difficile de faire la part des biais qui peuvent transformer l'interprétation des résultats. Ce n'est pas au hasard qu'on se décide à boire du café normal ou du décaféiné, ou à choisir plutôt le thé, et cela peut sélectionner des sujets ayant un style de vie ou une sensibilité différents.

L'élévation de la cholestérolémie, de la pression artérielle et l'induction de troubles rythmiques sont théoriquement susceptibles d'aggraver les risques cardiovasculaires du tabac. Il paraît donc judicieux d'en avertir les patients à risque, l'élément nouveau étant que la caféine semble bien innocente, et que passer au décaféiné n'est pas la solution.

Le café élève la cholestérolémie. Mais ce n'est pas dû à la caféine, mais à un facteur lipidique retenu par les filtres en PAPIER. Eviter les cafés macérés (café turc), les cafés "chaussette", les filtres métalliques.

Les fumeurs détruisent plus rapidement la caféine (induction enzymatique hépatique par les goudrons). A dose de café égale, risque d'augmentation de la caféinémie à l'arrêt du tabac

Cancers

On a recherché si certains composants du café, en particulier ceux qui peuvent se former lors de la torréfaction, n'étaient pas carcinogènes, à l'instar des goudrons du tabac. Certains composés aliphatiques dicarboxyles, comme le méthylglyoxal, ainsi que des composés azotés hétérocycliques se sont montrés mutagènes sur le test d'Ames. Un effet carcinogène peut également être attribué à des nitrosamines, comme la N-Nitrosopyrrolidine, à des amines hétérocycliques formées lors de la torréfaction par réaction entre des aminoacides et des sucres, ainsi qu'à des hydrocarbures aromatiques polycycliques, comme le benzopyrène. Cependant le café est relativement pauvre en de telles substances, et contribue pour moins de 0,1% à l'ingestion journalière d'hydrocarbures polycycliques. Quant aux mycotoxines, aflatoxine B I et surtout ochratoxine A qui peuvent se développer si les fèves sont conservées dans de mauvaises conditions, elles font l'objet d'une surveillance sanitaire et sont pratiquement complètement détruites par la torréfaction.

A l'opposé, le café contient des substances lipidiques insaponifiables, comme le cafestol et le kahweol qui, à dose relativement élevée, protègent contre des cancers expérimentaux. Une action

⁷ Grobbee DE, Rimm EB, Giovannuci E, Colditz G, Stampfer M, Willett W: Coffee, caffeine and cardiovascular disease in men. *N. Eng. J. Med.*(1990)**323**: 1026-32.

⁸ Rosenberg L, Palmer JR, Kelly JP, et al.: Coffee drinking and non-fatal myocardial infarction in men under 55 years of age. *Am. J. Epidemiol.*(1988)**129**: 570-8

protectrice a également été attribuée aux les acides chlorogéniques, liée certainement à leur pouvoir antioxydant ⁹.

De nombreux travaux ont cherché à mettre en évidence une action carcinogène du café. La majorité a porté sur le cancer du pancréas. Il ne semble pas qu'on ait vraiment pu démontrer une augmentation significative du risque. Cependant, dans une étude faite à Paris sur 161 cancers du pancréas et 268 témoins, l'accroissement du risque associé au tabagisme intensif décrit par d'autres auteurs n'a pas été retrouvé, mais il augmente proportionnellement à la consommation de café, chez les femmes seulement, et les non-buveurs d'alcool¹⁰. Parmi les autres cancers, seul peut-être le risque de cancer de la vessie pourrait être accru pas la consommation de café, mais il est tellement élevé avec le tabac qu'un simple effet additif passerait inaperçu. D'une façon générale, si le café semble augmenter légèrement le risque cardiovasculaire, la mortalité par cancer serait plutôt plus basse chez ceux qui consomment six tasses et plus par jour. C'est en tous cas la conclusion d'une méta-analyse qui trouve une un rôle protecteur significatif du café à l'égard d'une grande variété de cancers, dont ceux de la prostate, du sein et de la vessie. ¹¹

Autres effets

Le café peut réduire le poids des nouveaux-nés, effet s'ajoutant éventuellement à celui du tabagisme maternel. Comme la nicotine, il relâche le tonus du sphincter oesogastrique et accroît la sécrétion chlorhydrique, ce qui peut induire des symptômes dyspeptiques, mais seule la nicotine est associée à une augmentation du taux d'ulcères peptiques. Je passerai sous silence les autres effets pathologiques supposés du café, qui sont insuffisamment démontrés. Quant aux relations avec la fonction respiratoire, les effets défavorables sur les bronchites chroniques obstructives et sur l'induction du cancer du poumon sont certainement le fait du tabagisme associé. Au contraire, à l'instar de la théophylline, l'action bénéfique de la caféine sur le bronchospasme et la sensibilité des centres respiratoires au CO₂ pourrait être favorable au tabagisme¹².

Interférences métaboliques

Fumer accélère le métabolisme hépatique de la caféine¹³. La fumée de tabac accroît l'activité du cytochrome P-450IA2. Même un tabagisme léger peut augmenter l'activité de la xanthine-oxydase et la déméthylation de la caféine en diméthyl et monométhylxanthine (le métabolite le plus important chez l'homme est la paraxanthine, par déméthylation en 3). Les sujets qui s'arrêtent de fumer doublent leur caféinémie trois et six mois après l'arrêt. Ceci plaide contre l'existence pour la caféine d'un phénomène de titration comme celui décrit pour la nicotine. Certes, la consommation de café finit par diminuer, mais seulement de façon significative au bout de 6 mois. Il ne s'agit donc pas d'une modification comportementale justifiée par un besoin de réguler la caféinémie, mais peut-être plutôt la traduction d'un changement du style général de vie de l'ex-fumeur. On peut se demander si certaines manifestations de nervosisme, irritabilité, insomnie, observées lors du sevrage tabagique ne pourraient être expliquées par cette augmentation importante de la caféinémie, et pousser à l'interruption de la tentative d'arrêt. Cela justifierait, non pas de recommander de se passer

⁹ Arnaud MJ: Metabolism of caffeine and other components of coffee. in "*Caffeine, Coffee and Health*". S. Garattini ed., Raven Press Ltd, New York (1993), p 43-95

¹⁰ Clavel F, Benhamou E, Auquier A, Tarayre M, Flamant R: Coffee, alcohol, smoking and cancer of the pancreas: a case-control study. *Int..J.Cancer*(1989)**43**: 17-21.

¹¹ Xiaofeng Yu, Zhijun Bao, Jian Zou,¹ Jie Dong. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. (2011); 11: 96.

¹² Martinet Y., Debry G. Les effets du café sur l'appareil respiratoire *Rev. Mal. Respir.* (1992) **9**: 587-

¹³ Parsons WD : Effect of smoking on caffeine clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* (1978) **24**: 40-5.

de café, mais tout au moins d'opter temporairement pour du décaféiné si le sevrage s'avérait difficile. Une telle suggestion mériterait d'être validée.

Les raisons de l'association

Le café pousse à fumer

Les buveurs de café fument plus que les fumeurs ne boivent de café. Le café précède la cigarette et non l'inverse. C'est donc plutôt le café qui appellerait à fumer plutôt que le contraire.

Plusieurs études confirment que **le café appelle la cigarette**. Des sujets ont fumé spontanément d'autant plus de cigarettes qu'on leur faisait boire plus de café¹⁴. Je n'ai pas trouvé de travail étudiant à l'inverse la consommation spontanée de café en fonction de l'apport en nicotine.

Il est admis qu'on utilise le tabac et le café pour leurs effets psychoactifs. Il y a un certain paradoxe à voir spontanément associés ces deux psychostimulants, et la consommation de l'un renforcer celle de l'autre. On se serait plutôt attendu à une compensation, l'excès de l'un diminuant la consommation de l'autre. Fumer maintient éveillé, tout comme boire du café. De nombreuses études contrôlées ont démontré que la caféine stimule l'éveil, la vigilance, la facilité de concentration. Une étude portant sur plus de 9000 sujets a montré une amélioration de la performance sur les temps de réaction, de choix, de mémoire verbale et de raisonnement visuospatial en fonction de la dose de café consommée¹⁵. L'effet de la nicotine est ambivalent. Elle stimule lorsque les sujets sont dans un état de faible vigilance, mais elle relaxe dans les conditions de stress. La fumée de tabac atténue la sensation subjective d'éveil provoquée par le café¹⁶. Nicotine et caféine prises séparément raccourcissent le temps de réaction entre la présentation d'un stimulus et la pression d'un bouton qui lui est affecté et diminuent l'"effet STROOP". *Cet effet est la différence de latence entre la réponse à un stimulus non-conflictuel (par exemple presser le bouton rouge si le mot "rouge" apparaît en rouge à l'écran) et à un stimulus conflictuel (si le mot "rouge" apparaît en vert)*. En revanche, si tabac et caféine sont associés, l'effet sur le temps de réaction est additif, avec cependant un plafonnement, mais l'action favorable sur l'effet STROOP est annulé¹⁷. Il est possible que l'association tabac-café les jours de stress facilite la gestion de telles situations, tout en minimisant les effets secondaires gênants de doses trop importantes de l'une ou l'autre des substances.

Il y a dans le café des substances qui poussent à fumer.
Ce n'est pas la caféine, qui freine plutôt la consommation de cigarettes

Ce n'est pas la caféine qui pousse à fumer, au contraire

Toutes ces hypothèses supposent que c'est la caféine qui stimule le désir de fumer. Or ceci soulève de sérieuses objections, car le phénomène s'observe même si le café est décaféiné, ce qui supposerait que la caféine agisse à doses très faibles. Or l'étude de Framingham n'a pu mettre en

¹⁴ Marshall WR, Epstein LH, Green SB: Coffee drinking and cigarette smoking: I. Coffee, caffeine and cigarette smoking behaviour. *Addictive Behaviours*, (1980)**5**: 389-94.

¹⁵ Jarvis MJ: Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology* (1993)**110**: 45-52

¹⁶ Rose JE, Behm FM: Psychophysiological interactions between caffeine and nicotine. *Pharm. Bioch. & Behav.* (1991) **38**: 333-7.

¹⁷ Hazenfratz M, Bättig K: Action profiles of smoking and caffeine: STROOP effect, E.E.G., and peripheral physiology. *Pharm. Bioch & Behav.* (1992)**42**: 155-61.

évidence de corrélation entre la fume et la consommation de thé, qui fournit un apport conséquent de caféine. De plus, lorsqu'on a mesuré le nombre de cigarettes fumées, le nombre de bouffées et le CO alvéolaire chez des sujets ayant ingéré de 50 à 800mg de caféine ou un placebo, aucune augmentation de la fume par rapport au placebo n'a été observée, voire même une diminution pour les plus fortes doses, alors que dans le même essai l'amphétamine poussait à fumer davantage. Pourtant les effets de la caféine, tension, anxiété, tremblement étaient visibles et marqués, et sa concentration salivaire augmentée. Plus surprenant encore, la satisfaction apportée par la cigarette était cotée plus bas après caféine¹⁸. Ceci confirme l'observation de Kozlowski qui avait déjà montré que l'on fumait moins si l'on ajoutait de la caféine à du décaféiné, au moins chez les consommateurs habituels modérés de café¹⁹. **On doit donc conclure qu'il existe dans le café des facteurs qui stimulent la consommation tabagique, et qu'il ne s'agit pas de la caféine, qui aurait plutôt tendance à la limiter.**

Cette exclusion du rôle de la caféine ouvre la porte à bien des hypothèses, et me satisfait entièrement. En effet, j'ai toujours pensé que ramener la prise de café à une simple recherche de caféine était extrêmement réducteur. Les patients à qui l'on conseille de passer au décaféiné n'ont apparemment aucun mal à se priver de caféine. Les amateurs de café recherchent plutôt les arômes subtils des *arabica* que les *robusta* deux fois plus riches en caféine. De plus, dans de nombreuses études comparant café avec ou sans caféine, la grande majorité des sujets n'a pas perçu la différence. Ainsi, dans une étude croisée à double insu, 38 sujets sur 45 consommant habituellement de 5 à 6 tasses de café par jour ne se sont pas aperçus du changement, les seules différences relevées ayant été, chez 19 d'entre eux, des céphalées dans la première semaine de passage au décaféiné, et un endormissement plus difficile avec le caféiné²⁰. Les effets renforçateurs de la caféine n'ont pu être mis en évidence sur des modèles animaux et, dans une étude de préférences chez l'homme, une gélule de 100mg de caféine est préférée au placebo dans 42,6% des cas, ce qui ne diffère pas statistiquement du hasard, et la gélule de 300mg dans 38,9%, ce qui témoigne d'une aversion significative²¹. Les amateurs de café ne sont donc pas des caféinomanes.

Pourquoi boire du café?

Que cherche-t-on donc dans le café si ce n'est pas, du moins pas exclusivement, la caféine? La même question se pose aussi pour le tabac puisque, même si elle a des effets psychoactifs démontrables, la nicotine n'a jamais été l'objet d'usage toxicomaniaque, ce qui contraste avec la puissance de l'addiction à la cigarette. On ne connaît pas encore tous les secrets des composants du café et, pour des raisons historiques qui tiennent aux monopoles dont le tabac a été l'objet, l'ignorance est encore beaucoup plus grande en ce qui le concerne. On a mis en évidence dans le café normal et décaféiné un facteur de 1000 à 5000 daltons, thermostable, éther-extractible, résistant à la papaine, qui se lie aux récepteurs cérébraux aux endorphines, où il entre en compétition avec la naloxone tritiée. Une tasse de café en contient 5 fois la DE50 (dose efficace 50%). Cependant on ne sait pas encore si ce ou ces facteurs peuvent parvenir au cerveau en quantité

¹⁸ Chait LD, Griffiths RR: Effects of caffeine on cigarette smoking and subjective response. *Clin. Pharmacol. Ther.* (1983) **34**: 612-22.

¹⁹ Kozlowski LT: Effects of caffeine consumption on nicotine consumption. *Psychopharmacology* (1976) **47**: 165-8.

²⁰ Van Dusseldorp M, Katan MB: Headache caused by caffeine withdrawal among moderate coffee drinkers switched from ordinary to decaffeinated coffee: a 12 week double blind trial. *B.M.J.* (1990) **300**, 1558-9.

²¹ Stern KN, Chait LD, Johanson CE: Reinforcing and subjective effects of caffeine in normal human volunteers. *Psychopharmacology*. (1989) **98**: 81-8

suffisante pour avoir une action in vivo ²². Mais café et le tabac contiennent une foule d'autres substances²³. Guidé par l'exemple des agents neurotropes inducteurs de dépendances, on s'est précipité vers la recherche de produits à action centrale, oubliant peut-être un peu vite qu'une des fonctions du système nerveux est justement de produire des effets centraux à partir de stimulations périphériques. Peut-être devrait-on écouter un peu plus les fumeurs et les buveurs de café, qui paraissent rechercher plus un plaisir oral, des arômes, une stimulation gustative, que des effets pharmacologiques centraux à vrai dire relativement mineurs. Si l'on cherche ce qu'il peut y avoir de commun entre le café et le tabac, je dirais que c'est le feu. On ne boit guère de café vert. Ce que cherche l'amateur semble se développer à la torréfaction. Les arômes du feu sont déjà présents avant même que la cigarette soit allumée, puisqu'une torréfaction légère, voire un "toasting" après addition de sucres, font partie de la préparation des tabacs. La réaction de Maillard entre les produits aminés et les sucres génère une extraordinaire palette d'arômes. L'homme aime les barbecues, le goût de grillé, qui lui rappellent peut-être qu'un jour il a domestiqué le feu. Peut-être est-ce dans cette communion que s'unissent tabac et café, et faudrait-il aussi chercher dans ces stimulus périphériques ce qui semble nous échapper dans notre quête des causes de la dépendance au tabac.

²² Boublik JH, Quinn MJ, Clements JA, Herington AC, Wynne KN, Funder JW: Coffee contains potent opiate receptor activity . *Nature*. (1983)**301**: 246-8

²³ Viani R: The composition of coffee. in "*Caffeine, Coffee an Health*". , S. Garattini ed., Raven Press Ltd, New York (1993), p 17-41