

# Caféine et maladie d'Alzheimer

## *Caffeine and Alzheimer's disease*

T. Lebouvier\*, K. Carvalho\*\*, D. Blum\*\*



T. Lebouvier

POINTS FORTS

- » Les études épidémiologiques montrent un signal en faveur d'un effet protecteur de la caféine sur le déclin cognitif lié à l'âge.
- » Les propriétés pharmacologiques de la caféine soulignent son effet bénéfique sur l'attention et possiblement la mémoire, fonctions précocement atteintes dans la MA, sans effet indésirable à des doses inférieures à 400 mg/j.
- » Les données expérimentales appuient un effet protecteur à la fois sur le vieillissement cognitif et sur le processus physiopathologique de la MA.

**Mots-clés:** Caféine – Maladie d'Alzheimer – Mémoire épisodique.

HIGHLIGHTS

*Epidemiological studies suggest a protective effect of caffeine on age-related cognitive decline.*

*Pharmacologically, caffeine exerts a positive effect on attention and possibly memory, and is perfectly tolerated at daily intakes <400 mg.*

*Experimental data suggest a protective effect both on cognitive decline and on Alzheimer's disease pathophysiology.*

**Keywords:** Caffeine – Alzheimer's disease – Episodic memory.

## Contexte

L'ensemble des fonctions cognitives peut être affecté par la maladie d'Alzheimer (MA), mais l'atteinte des fonctions mnésiques est à la fois la plus précoce et la plus marquée dans les présentations classiques de la maladie [1]. On estime que les troubles de l'attention sont contemporains ou suivent de près l'atteinte mnésique [2]. Les troubles attentionnels sont en eux-mêmes à l'origine d'une gêne fonctionnelle importante et font partie des symptômes qui répondent aux traitements inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (iAChE) [3]. Compte tenu de la prévalence importante de la MA, toutes les mesures, même modestes, susceptibles de retarder ou de ralentir le déclin cognitif et d'améliorer le handicap fonctionnel sont intéressantes, ne serait-ce que d'un point de vue médicoéconomique [4]. Les approches multidimensionnelles combinant stimulation cognitive, modification du style de vie (exercice physique, nutrition) et traitement médicamenteux sont actuellement privilégiées [5]. Cependant, le niveau de preuve d'efficacité des approches non médicamenteuses dans la MA reste faible [4, 6-8]. Les médicaments symptomatiques disponibles, au premier rang

desquels figurent les iAChE, ont, quant à eux, une efficacité modérée [9] et leurs rapports bénéfice/risque et bénéfice/coût ont récemment été remis en cause. Depuis le 1<sup>er</sup> août 2018, ces traitements ne sont plus pris en charge par l'Assurance maladie, laissant des centaines de milliers de patients sans alternative médicamenteuse [10]. En attendant l'arrivée espérée de traitements curatifs, le développement de médicaments symptomatiques et l'identification de mesures non pharmacologiques efficaces répondent donc à un besoin majeur.

Le café, dont l'élément actif principal est la caféine, est la substance psychostimulante la plus consommée dans le monde [11]. Outre son effet sur les fonctions attentionnelles, différentes études épidémiologiques suggèrent que la consommation de café pourrait être bénéfique sur le déclin cognitif.

## Pharmacologie de la caféine

La caféine a une action pléiotrope sur le système nerveux central. Aux concentrations physiologiques liées à une consommation usuelle, la caféine agit

\* Université de Lille, Inserm U1172, CHU de Lille, Labex DISTALZ, Lille.  
\*\* Inserm U1172, Labex DISTALZ, Lille.

principalement comme un antagoniste non sélectif des récepteurs à l'adénosine. Parmi ces récepteurs, qui sont au nombre de 4 chez l'homme ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ,  $A_3$ ), les sous-types  $A_1$  et  $A_{2A}$  sont les plus représentés dans le système nerveux [12]. L'adénosine, via l'activation des récepteurs  $A_1$ , a une action inhibitrice sur la libération des neurotransmetteurs, en particulier excitateurs (figure 1). En bloquant ces récepteurs, la caféine a donc un effet globalement facilitateur de la neurotransmission [13]. En outre, elle aurait également des propriétés d'agoniste des récepteurs de l'acétylcholine [14] et d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase [15], et elle pourrait avoir des effets synergiques avec les iAChE [16]. Les propriétés pharmacologiques de la caféine permettent d'envisager son utilisation comme traite-

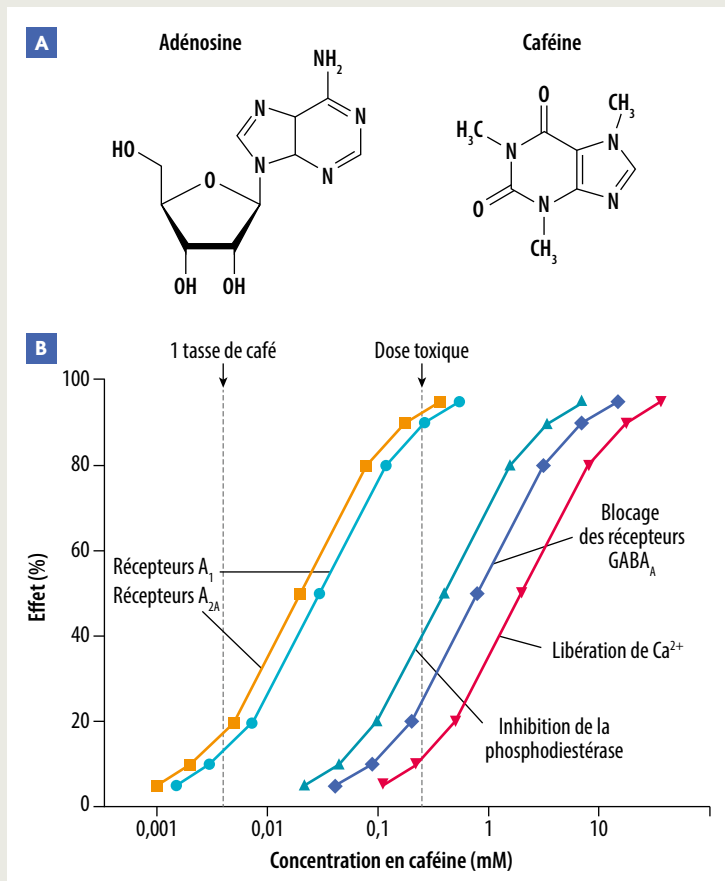
ment psychotrope. Son absorption dans le tractus gastro-intestinal est rapide, atteignant 99 % chez l'homme 45 minutes après son ingestion, et son caractère hydrophobe permet sa diffusion libre à travers la barrière hématoencéphalique [13]. Le pic plasmatique de caféine est atteint 15 à 120 minutes après ingestion et sa demi-vie se situe entre 2,5 et 4,5 heures, avec une certaine variabilité interindividuelle [17]. Le facteur principal de variabilité est le polymorphisme de l'isoforme CYP1A2 du cytochrome P450, qui métabolise 95 % de la caféine ingérée, mais des polymorphismes sur d'autres enzymes ou sur les récepteurs à l'adénosine sont également impliqués [17].

### Effets cognitifs et généraux de la caféine

Chez l'homme, la caféine a un effet positif sur les fonctions attentionnelles, en particulier le temps de réaction et la vitesse du traitement de l'information, l'attention visuospatiale, la rapidité d'encodage d'informations nouvelles et la vigilance [18], surtout en cas de dette de sommeil [19, 20]. L'effet n'est pas lié à la correction d'un sevrage puisqu'il est identique chez les consommateurs récemment sevrés et chez les non-consommateurs de café [21, 22]. Dans une large cohorte de 1875 adultes, les consommateurs habituels de caféine avaient de meilleures performances en mémoire à long terme, en rapidité du traitement de l'information et en vitesse de lecture [23].

L'action de la caféine sur la mémoire à long terme semble concerner spécifiquement la consolidation, fonction la plus précocement touchée par la MA [1]: dans une étude récente, l'administration de 200 mg de caféine chez des sujets sains, immédiatement après une épreuve d'encodage visuel, améliorait leurs performances en rappel différé; en revanche, la caféine administrée avant l'épreuve de rappel n'avait aucun effet. L'effet de la prise de 200 mg de caféine était supérieur à celui observé avec des doses de 100 et 300 mg [24]. Cet effet spécifique sur la consolidation a été corroboré chez l'animal où il semble médié par le blocage des récepteurs  $A_{2A}$  à l'adénosine [25]. Si son bénéfice sur les fonctions mnésiques du sujet sain reste discuté, la caféine corrige les troubles mnésiques induits par les anticholinergiques chez l'homme [26], une propriété qu'elle partage avec les iAChE [27].

Ces bénéfices putatifs ne doivent cependant pas occulter les effets anxiogènes et insomniants de la caféine à fortes doses, auxquels les patients souffrant de MA pourraient être plus vulnérables. L'effet délétère de la caféine sur le sommeil est bien connu



**Figure 1.** Pharmacologie de la caféine. **A.** La caféine (ou 1,3,7-triméthylxanthine) a une structure moléculaire proche de celle de l'adénosine, expliquant son affinité pour les récepteurs à l'adénosine. **B.** Aux concentrations plasmatiques obtenues avec une consommation usuelle de café, la caféine est majoritairement un antagoniste non sélectif des récepteurs à l'adénosine. Le blocage des récepteurs au GABA, l'inhibition de la phosphodiésterase ou encore la mobilisation des stocks calciques nécessitent des concentrations plasmatiques 20 à 100 fois supérieures, impossibles à atteindre lors d'une consommation usuelle de café, d'après Fredholm BB et al. [13].

et dépend évidemment surtout de l'heure de la prise [28]. Cependant, chez des individus sevrés ou non consommateurs de caféine, une prise matinale de 200 mg de caféine peut avoir de légères conséquences sur le temps et l'efficacité du sommeil ainsi que sur la latence d'endormissement [28]. L'effet anxiogène de la caféine survient surtout à fortes doses [13] et paraît corrélé à une activation différentielle de structures mésencéphaliques en imagerie fonctionnelle [29]. Il semble dépendre de susceptibilités génétiques et du sexe [30, 31]. Néanmoins, une tolérance vis-à-vis des effets anxiogènes de la caféine apparaît en cas d'administration chronique, y compris chez les sujets génétiquement prédisposés [32].

La littérature est rassurante quant aux effets cardiovasculaires potentiels de la caféine. La prise de caféine à des doses inférieures à 600 mg n'est pas associée à un risque augmenté de pathologie cardiovasculaire en général, et en particulier d'arythmie. Au contraire, la consommation modérée de caféine serait associée à une diminution du risque cardiovasculaire [33]. À ces doses, elle ne provoque pas de modification significative de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'électrocardiogramme. Néanmoins, il est possible que la population hyper- ou préhypertendue soit plus sensible aux effets hypertenseurs de la caféine, normalement observés à de fortes doses [33].

Fort de ces éléments rassurants, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), récemment sollicitée par la Commission européenne, a publié une synthèse scientifique soulignant la multiplicité des sources de caféine (et le succès récent des "boissons énergisantes" riches en caféine). L'EFSA établit l'absence de nocivité de la caféine à des doses maximales de 200 mg par prise et 400 mg par jour, à l'exception des femmes enceintes chez lesquelles la dose quotidienne maximale recommandée est de 200 mg [34].

### Caféine et maladie d'Alzheimer : de l'épidémiologie à la physiopathologie

Au-delà de l'effet symptomatique potentiel de la caféine dans la MA, des arguments épidémiologiques et expérimentaux soulignent son caractère possiblement protecteur sur le déclin cognitif et la MA [35]. Plusieurs études longitudinales ont évalué le lien entre consommation de café et déclin cognitif. L'étude FINE, qui rassemblait 676 hommes âgés suivis pendant 10 ans, objectivait un moindre déclin cognitif chez les consommateurs de café, avec une consommation optimale estimée entre 2 et 4 tasses (~200 à 400 mg/j) [36]. Sur la cohorte

de personnes âgées de l'étude des 3 Cités, la consommation d'au moins 3 tasses de café était associée à un moindre déclin en mémoire verbale et visuospatiale chez les femmes, sans effet observé sur le risque de démence [37].

D'autres études de population se sont intéressées directement au lien entre consommation de caféine et MA [38]. Le suivi de la cohorte de la Canadian Study of Health and Aging (CSHA) a montré que la consommation quotidienne de café diminuait le risque de développer une MA à 5 ans de 31 % [39]; celui de la cohorte finlandaise Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (CAIDE) montrait que le risque de démence et de MA diminuait de 65 % chez les buveurs de 3 à 5 tasses de café par jour [38, 39]. Seule l'étude Honolulu-Asian Aging se démarque en n'objectivant pas de lien statistique entre consommation de café et risque de démence, mais à l'autopsie les cerveaux des forts consommateurs de café présentaient moins de lésions neurodégénératives que les autres [40]. Une récente méta-analyse de 9 études de cohorte étudiant le risque combiné de déclin cognitif et de démence confirme le possible effet protecteur du café, qui s'atténue pour les consommations supérieures à 2 tasses par jour, sans néanmoins observer d'effet délétère au-delà [41].

Les mécanismes par lesquels la caféine pourrait agir sur le déclin cognitif lié à l'âge sont multiples. Chez l'animal, l'effet de la caféine sur les troubles cognitifs liés à l'âge est induit par le blocage des récepteurs à l'adénosine  $A_{2A}$  [42]. Chez le rat comme chez l'homme, il existe une augmentation de l'expression et de l'activité de la fonction des récepteurs à l'adénosine  $A_{2A}$  du cortex et de l'hippocampe au cours du vieillissement [43-45]. Ces modifications sont associées à une diminution des performances en mémoire spatiale chez l'animal [45-48]. Dans un modèle murin de vieillissement cognitif induit par le stress chronique, l'augmentation de l'expression hippocampique des récepteurs  $A_{2A}$  s'associe à une dysfonction synaptique et à une atteinte cognitive réversibles après l'administration d'un antagoniste [49]. Les récepteurs à l'adénosine sont donc une cible pharmacologique intéressante dans les pathologies liées au vieillissement [12, 50].

Outre leurs effets sur les processus de vieillissement, différentes études, dont plusieurs de notre équipe (Dr David Blum, UMR-S 1172 Lille (direction Luc Buée)), montrent que la caféine et les antagonistes sélectifs des récepteurs à l'adénosine améliorent les performances mnésiques dans différents modèles expérimentaux de MA reproduisant les lésions amyloïdes et/ou les dégénérescences neurofibrillaires [45, 51-59]. Une seule étude

se démarque en montrant l'aggravation de paramètres comportementaux par la caféine dans un modèle murin triple transgénique (3xTg-AD) [60]. En outre, la caféine et ses dérivés ciblent sélectivement les récepteurs  $A_{2A}$  sont capables de limiter la toxicité synaptique et l'accumulation parenchymateuse du peptide bêta-amyloïde, mais également le développement cérébral de la pathologie Tau [51, 52, 61, 62]. Récemment, notre équipe a montré que la surexpression des récepteurs à l'adénosine  $A_{2A}$  favorise la perte synaptique induite par Tau dans l'hippocampe, conduisant à une aggravation des troubles mnésiques chez l'animal [48]. Cet effet semble d'autant plus pertinent qu'une augmentation des récepteurs  $A_{2A}$ , corrélée à la pathologie et au déclin cognitif, a été observée dans la MA et plusieurs tauopathies chez l'homme [48, 63].

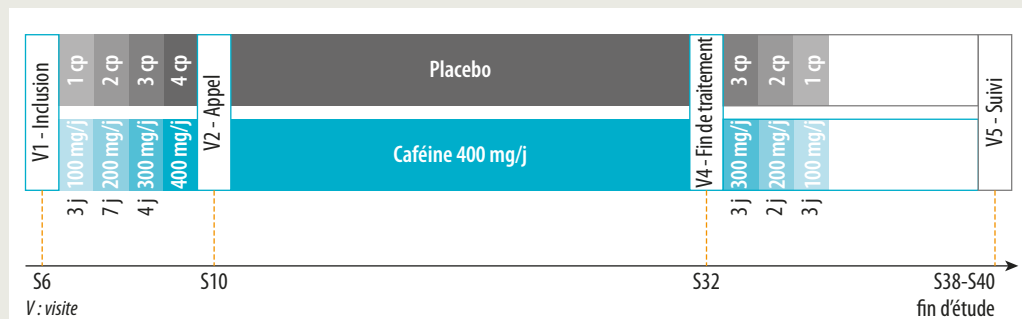
Pressenti depuis des années [11, 64, 65], le concept d'un effet bénéfique de la caféine sur la cognition et sur la MA a donc été encore récemment renforcé par des arguments épidémiologiques [41], pharmacologiques [14], et expérimentaux [58]. En définitive :

- les études épidémiologiques montrent un signal en faveur d'un effet protecteur de la caféine sur le déclin cognitif lié à l'âge [41, 64];
- les propriétés pharmacologiques de la caféine soulignent son effet bénéfique sur l'attention et possiblement la mémoire [18, 24], fonctions précocement atteintes dans la MA [1], sans effet indésirable à des doses inférieures à 400 mg/j [34];
- les données expérimentales appuient un effet protecteur à la fois sur le vieillissement cognitif et sur le processus

physiopathologique de la MA [65]. L'évaluation de l'effet symptomatique et protecteur de la caféine dans la MA dans le cadre d'un essai rigoureux en double aveugle contrôlé contre placebo constitue dès lors le chaînon manquant. À notre connaissance, une seule étude prospective apporte un signal indirect d'effet bénéfique de la caféine chez des sujets qui ont amorcé un déclin cognitif, en montrant qu'une caféinémie basse augmente le risque d'évolution vers la démence sur une période de suivi de 2 à 4 ans [66].

### Vers un essai thérapeutique

Le café en tant que boisson peut difficilement être testé avec la rigueur d'un essai thérapeutique. Dans ce contexte, l'essai thérapeutique CAFCA testera contre placebo l'effet de la caféine, le principe psychoactif principal du café, dans la démence liée à la MA à un stade débutant à modéré (figure 2). Il débutera cette année dans les CHU de Lille, Amiens, Rouen et Caen et dans les consultations mémoire principales du réseau Méotis (Hauts-de-France). Les 248 sujets participants devront accepter de se soumettre à un régime pauvre en caféine. L'objectif principal de CAFCA est de mettre en évidence un effet symptomatique de la caféine sur la cognition. La caféine sera titrée jusqu'à la posologie de 400 mg/j en 2 prises de 200 mg le matin et le midi pour limiter le risque d'effets indésirables et optimiser les effets sur l'attention, la mémoire et la vigilance. L'étude CAFCA prévoit une surveillance périodique de l'anxiété, de la qualité du sommeil et des paramètres cardiovasculaires. Son schéma inclut également une analyse



**Figure 2.** L'essai thérapeutique CAFCA. Cet essai de phase III débutera prochainement dans les CHU de Lille, Amiens, Rouen et Caen ainsi que dans le réseau de consultations mémoire Méotis. Mené en double aveugle, randomisé contre placebo, il testera la caféine à la posologie de 400 mg/j en 2 prises (matin et midi) pendant 30 semaines (semaine 6 à 36) chez 248 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer au stade de démence débutante à modérée (MMSE  $\geq 16$ ). Tous s'engageront à se soumettre à un régime sans caféine et le traitement sera débuté après 6 semaines de sevrage. Le critère de jugement principal est cognitif (NTB). Un effet rémanent "protecteur" de la caféine sera recherché par une réévaluation 6 semaines après l'arrêt (semaine 42). L'effet de la caféine sera en outre testé sur des biomarqueurs EEG et de neuro-imagerie dans le cadre d'études ancillaires.

après sevrage (*wash-out analysis*) [67] à la recherche d'un effet protecteur rémanent. Les résultats sont attendus pour 2023.

En termes de santé publique, CAFCA pourrait avoir des répercussions non négligeables. En prévention primaire (retarder l'apparition de la MA) comme en prévention secondaire (retarder sa progression), il est vraisemblable que seules des interventions combinées pourront agir sur le cours de la MA. Dans ce contexte, les interventions sur le style de vie, en particulier sur la nutrition, sont intéressantes, car un effet même modeste peut amener à des recommandations hygiéno-diététiques compte

tenu de leur profil bénéfique/risque et bénéfique/coût très favorable [68]. En termes de soins courants, l'espoir est de potentialiser les traitements symptomatiques (iAChE) à un coût modeste ou nul pour la société. L'objectif de CAFCA n'est pas la commercialisation éventuelle d'un médicament dont le principe actif serait la caféine, mais plutôt de documenter l'effet symptomatique d'une consommation modérée de café (4 tasses/j) dans la MA. Selon ses résultats, l'étude CAFCA pourrait aussi constituer la première étape d'une démarche à plus long terme visant à tester l'hypothèse d'un effet neuroprotecteur de la caféine dans la MA. ■

T. Lebouvier, K. Carvalho et D. Blum déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

## RÉFÉRENCES

- Weintraub S et al. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(4):a006171.
- Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain* 1999; 122(Pt 3):383-404.
- Gauthier S et al. EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2007;61(6):886-95.
- Brookmeyer R et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007;3(3):186-91.
- Winblad B et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* 2016;15(5):455-532.
- Soininen H et al. 24-month intervention with a specific multivitamin in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16(12):965-75.
- de Souto Barreto P et al. Exercise training for preventing dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73(11):1504-11.
- Alty J et al. Exercise and dementia prevention. *Pract Neurol* 2020 Jan 21. [Epub ahead of print]
- Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD001190.
- Krolak-Salmon P et al. France will no more reimburse available symptomatic drugs against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2018;66(2):425-7.
- Nehlig A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: what should I tell my patients? *Practical Neurol* 2016;16(2):89-95.
- Chen JF et al. Adenosine receptors as drug targets--what are the challenges? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(4):265-86.
- Fredholm BB et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999;51(1):83-133.
- Fabiani C et al. A novel pharmacological activity of caffeine in the cholinergic system. *Neuropharmacology* 2018;135:464-73.
- Pohanka M, Dobes P. Caffeine inhibits acetylcholinesterase, but not butyrylcholinesterase. *Int J Mol Sci* 2013;14(5):9873-82.
- Oboh G et al. Does caffeine influence the anticholinesterase and antioxidant properties of donepezil? Evidence from in vitro and in vivo studies. *Metab Brain Dis* 2017;32(2):629-39.
- Nehlig A. Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacol Rev* 2018;70(2):384-411.
- Smith A. Effects of caffeine on human behavior. *Food Chem Toxicol* 2002;40(9):1243-55.
- Smith A et al. Effects of repeated doses of caffeine on mood and performance of alert and fatigued volunteers. *J Psychopharmacol* 2005;19(6):620-6.
- Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis* 2010;20(Suppl. 1):S85-94.
- Haskell CF et al. Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179(4):813-25.
- Smith AP et al. Acute effects of caffeine on attention: a comparison of non-consumers and withdrawn consumers. *J Psychopharmacol* 2013;27(1):77-83.
- Hameleers PA et al. Habitual caffeine consumption and its relation to memory, attention, planning capacity and psychomotor performance across multiple age groups. *Hum Psychopharmacol* 2000;15(8):573-81.
- Borota D et al. Post-study caffeine administration enhances memory consolidation in humans. *Nat Neurosci* 2014;17(2):201-3.
- Kopf SR et al. Adenosine and memory storage: effect of A(1) and A(2) receptor antagonists. *Psychopharmacology* 1999;146(2):214-9.
- Riedel W et al. Caffeine attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans. *Psychopharmacology* 1995;122(2):158-68.
- Wesnes KA et al. Cholinesterase inhibition in the scopolamine model of dementia. *Ann NY Acad Sci* 1991;640:268-71.
- Porkka-Heiskanen T. Methylxanthines and sleep. *Handb Exp Pharmacol* 2011;(200):331-48.
- Smith JE et al. Storm in a coffee cup: caffeine modifies brain activation to social signals of threat. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2012;7(7):831-40.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)



RÉFÉRENCES (SUITE DE LA PAGE 25)

30. Childs E et al. Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(12):2791-800.
31. Botella P, Parra A. Coffee increases state anxiety in males but not in females. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(2):141-3.
32. Rogers PJ 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(9):1973-83.
33. Turnbull D et al. Caffeine and cardiovascular health. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;89:165-85.
34. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal* 2015;13:425.
35. Santos C et al. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010;20(Suppl.1):S187-204.
36. van Gelder BM et al. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE study. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(2):226-32.
37. Ritchie K et al. The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). *Neurology* 2007;69(6):536-45.
38. Maia L, de Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neuro* 2002;9(4):377-82.
39. Lindsay J et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002;156(5):445-53.
40. Gelber RP et al. Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. *J Alzheimers Dis* 2011;23(4):607-15.
41. Wu L et al. Coffee intake and the incident risk of cognitive disorders: a dose-response meta-analysis of nine prospective cohort studies. *Clin Nutr* 2017;36(3):730-6.
42. Cellai L et al. The adenosinergic signaling: a complex but promising therapeutic target for Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2018;12:520.
43. Lopes LV et al. Cross talk between A(1) and A(2A) adenosine receptors in the hippocampus and cortex of young adult and old rats. *J Neurophysiol* 1999;82(6):3196-203.
44. Rebola N et al. Adenosine A1 and A2A receptors are co-expressed in pyramidal neurons and co-localized in glutamatergic nerve terminals of the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005;133(1):79-83.
45. Temido-Ferreira M et al. Age-related shift in LTD is dependent on neuronal adenosine A2A receptors interplay with mGluR5 and NMDA receptors. *Mol Psychiatry* 2018. [Epub ahead of print]
46. Giménez-Llort L et al. Working memory deficits in transgenic rats overexpressing human adenosine A2A receptors in the brain. *Neurobiol Learn Mem* 2007;87(1):42-56.
47. Batalha VL et al. The caffeine-binding adenosine A2A receptor induces age-like HPA-axis dysfunction by targeting glucocorticoid receptor function. *Sci Rep* 2016;6:31493.
48. Carvalho K et al. Exacerbation of C1q dysregulation, synaptic loss and memory deficits in tau pathology linked to neuronal adenosine A2A receptor. *Brain* 2019;142(11):3636-54.
49. Batalha VL et al. Adenosine A2A receptor blockade reverts hippocampal stress-induced deficits and restores corticosterone circadian oscillation. *Mol Psychiatry* 2013;18(3):320-31.
50. Franco R, Navarro G. Adenosine A2A receptor antagonists in neurodegenerative diseases: huge potential and huge challenges. *Front Psychiatry* 2018;9:68.
51. Faivre E et al. Beneficial effect of a selective adenosine A2A receptor antagonist in the APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> mouse model of Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci* 2018;11:235.
52. Laurent C et al. A2A adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of tauopathy. *Mol Psychiatry* 2016;21(1):149.
53. Han K et al. Chronic caffeine treatment reverses memory impairment and the expression of brain BDNF and TrkB in the PS1/APP double transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep* 2013;8(3):737-40.
54. Chu YF et al. Crude caffeine reduces memory impairment and amyloid  $\beta$ (1-42) levels in an Alzheimer's mouse model. *Food Chem* 2012;135(3):2095-102.
55. Arendash GW et al. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. *J Alzheimers Dis* 2009;17(3):661-80.
56. Orr AG et al. Istradefylline reduces memory deficits in aging mice with amyloid pathology. *Neurobiol Dis* 2018;110:29-36.
57. Viana da Silva S et al. Early synaptic deficits in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease involve neuronal adenosine A2A receptors. *Nat Commun* 2016;7:11915.
58. Silva AC et al. Blockade of adenosine A2A receptors recovers early deficits of memory and plasticity in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2018;117:72-81.
59. Laurent C et al. Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiol Aging* 2014;35(9):2079-90.
60. Baeta-Corral R et al. Long-term treatment with low-dose caffeine worsens BPSD-like profile in 3xTg-AD mice model of Alzheimer's disease and affects mice with normal aging. *Front Pharmacol* 2018;9:79.
61. Canas PM et al. Adenosine A2A receptor blockade prevents synaptotoxicity and memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides via p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *J Neurosci* 2009;29(47):14741-51.
62. Arendash GW, Cao C. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;20(Suppl.1):S117-26.
63. Orr AG et al. Astrocytic adenosine receptor A2A and Gs-coupled signaling regulate memory. *Nat Neurosci* 2015;18(3):423-34.
64. Eskelinen MH, Kivipelto M. Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;20(Suppl.1):S167-74.
65. Flaten V et al. From epidemiology to pathophysiology: what about caffeine in Alzheimer's disease? *Biochem Soc Trans* 2014;42(2):587-92.
66. Cao C et al. High blood caffeine levels in MCI linked to lack of progression to dementia. *J Alzheimers Dis* 2012;30(3):559-72.
67. McGhee DJ et al. A review of clinical trial designs used to detect a disease-modifying effect of drug therapy in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2016;16:92.
68. Samieri C. Nutrition et déclin cognitif. *Correspondances en Médecine Vieillesse et Cognition* 2019;vol.11(2):80-4.