

## Espace Sciences

# Avancées scientifiques

## Le mécanisme d'action de la caféine élucidé

**Présente dans le café et le thé, la caféine, consommée avec modération, aide à combattre la fatigue et la somnolence. Son action pharmacologique passe par un antagonisme avec les récepteurs d'un neuromodulateur, l'adénosine. Une équipe de l'Unité de neuropsychopharmacologie expérimentale, à Rouen, a montré que la caféine produit ses effets en bloquant un récepteur particulier, le récepteur A2a de l'adénosine.**

Le café et le thé sont consommés depuis des millénaires pour leur action psychotrope stimulante. Le principe le plus actif du café est la caféine. Depuis une quinzaine d'années, on sait que certains effets pharmacologiques de la caféine sont dus à l'interaction de cet alcaloïde avec des récepteurs membranaires à l'adénosine. Ce nucléoside est un neuromodulateur du système nerveux central, où il est présent dans le milieu extracellulaire et se lie à des récepteurs membranaires spécifiques. Or, la caféine, la théophylline, la théobromine (qui appartiennent à la famille des xanthines présentes dans le thé et le café) sont des antagonistes non spécifiques des récepteurs à l'adénosine. Quatre types et sous-types de récepteurs ont été identifiés : A1, A2a, A2b et A3. Cette diversité des récepteurs de l'adénosine conduit à analyser leurs rôles physiologiques respectifs.

Pour pallier l'absence de molécules sélectives d'un seul type ou sous-type de récepteur, l'équipe de Marc Parmentier à l'Université libre de Bruxelles a mis à profit sa longue expérience du récepteur A2a pour créer une lignée de souris dont le gène correspondant a été inactivé. Ces souris homozygotes pour la mutation (RA2a  $-/-$ ) naissaient sans anomalie anatomique, se développaient normalement et se reproduisaient à la même fréquence que les souris de type "sauvage", mais étaient dépourvues de récepteur A2a fonctionnel (Réf. 1).

Afin d'évaluer la participation du récepteur A2a à divers processus physiologiques, une équipe du laboratoire de Jean Costentin, à Rouen, a procédé à l'analyse comportementale de ces souris mutantes. Le gène du récepteur A2a de l'adénosine est particulièrement exprimé dans les ganglions de la base du cerveau (Réf. 2), qui constituent un système de contrôle majeur de la motricité et interviennent aussi dans le traitement et le filtrage de diverses informations sensorielles. Les souris RA2a  $-/-$  ont une activité exploratoire inférieure à celle des souris "sauvages". La caféine, qui stimule l'activité motrice exploratoire de souris "sauvages" (normales) placées dans un environnement nouveau, ne le fait plus chez les souris privées de récepteurs A2a. Cela montre clairement que le blocage du récepteur A2a est responsable des effets stimulants de la caféine chez les souris "sauvages".

Par ailleurs, consommée de façon abusive ou par des individus qui y sont anormalement

sensibles, la caféine peut engendrer des troubles anxieux, voire des attaques de panique. Or, deux épreuves comportementales ont montré que les souris RA2a -/- étaient plus anxieuses que leurs congénères sauvages.

L'adénosine joue aussi un rôle dans la transmission de la douleur, bien que celui-ci soit complexe. Les souris dépourvues du récepteur A2a ont un seuil nociceptif plus élevé que celui de leurs congénères non mutées (elles ressentent moins la douleur), ce qui corrobore l'utilisation de la caféine comme adjuvant de l'analgésie dans certaines spécialités pharmaceutiques.

Enfin, les souris m'les déficientes en récepteur A2a sont spontanément plus agressives envers leurs congénères que les souris "sauvages". Hors ces effets sur le système nerveux central, ont aussi été caractérisés, par deux autres équipes, des effets hypertenseurs ainsi qu'une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire.

Ainsi, la suppression du récepteur A2a par manipulation génétique ("knock out") agit d'une manière analogue au blocage du récepteur A2a par la caféine chez les souris "sauvages". Ces résultats éclairent le mécanisme d'action de la caféine et les fonctions sous-tendues par le récepteur A2a, qui apparaît désormais comme une cible pharmacologique intéressante pour manipuler en thérapeutique agressivité, anxiété, éveil, attention, douleur, et d'autres effets périphériques.

#### Références

- (1) Ledent C. et al., 1997, Nature, 388, 674-678.
- (2) Schiffmann S. N. & Vanderhaegen J.-J., 1995, Médecine/Sciences, 11, 169-176.

**Contact**  
**Jean-Marie Vaugeois et Jean Costentin**  
CNRS UPRESA 6036  
IFRMP  
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen  
Saint-Etienne-du-Rouvray

