

EFFETS DE L'ACIDE CHLOROGÉNIQUE ET DES DEPSIDES SUR LES ORGANISMES VIVANTS: I. ACTIONS COMPARÉES DE LA CAFÉINE ET DE L'ACIDE CHLOROGÉNIQUE SUR LA PHYSIOLOGIE HUMAINE ET ANIMALE.

par Jean-Paul COLONNA

Docteur es sciences

INTRODUCTION: INTÉRÊT DU CAFÉ-BOISSON POUR L'ÉTUDE DE CES ACTIONS

Mes résultats précédents (COLONNA, 1978) établissent que des variations, souvent importantes, des teneurs en depsides surviennent lors du franchissement de certaines étapes physiologiques de la vie du caféier.

Ces relations entre depsides et événements physiologiques confèrent à ces composés un statut plutôt de participant actif du métabolisme que de déchet inerte (COLONNA, 1979).

Cette présomption se trouverait renforcée et la signification biologique de ces substances naturelles mieux cernée, si l'acide chlorogénique, ses composants et les autres depsides se révélaient comme possédant une ou des actions sur le fonctionnement des végétaux et des êtres vivants en général.

Il me paraît donc indispensable de faire d'abord le point sur ce que l'on sait des effets de ces polyphénols sur la physiologie humaine et animale. C'est la consommation, d'ailleurs croissante (HASLBECK et MEHNERT, 1971), de la boisson de café qui a permis de procéder à diverses observations sur ce sujet.

Cette boisson contenant aussi de la caféine, il semble utile de mener cette recherche des effets connus des depsides comparativement à celle des actions de la caféine. Il conviendra, en particulier, de souligner les cas éventuels de toxicité se rapportant respectivement à ces deux types de substances.

PART DE LA CAFÉINE DANS LES EFFETS DU CAFÉ-BOISSON

Le café-boisson exerce ses effets principaux sur le système nerveux central, sur le système cardio-vasculaire, sur le canal stomaco-intestinal et l'ensemble foie-bile (CZOK, 1967).

De nombreuses études traitent de la part de responsabilité de la caféine dans ces actions principales et aussi dans quelques autres. Des travaux récents permettent de percevoir dans le détail et avec plus de précision le rôle de cette base purique.

CAFÉINE ET MÉTABOLISME

Sur le plan métabolique, lié au fonctionnement normal ou pathologique de l'organisme humain ou animal, quelques faits méritent l'attention.

L'accoutumance à la caféine accélère l'absorption de cette base par l'organisme mais active encore plus grandement son élimination par le système rénal; il s'en suit une *diminution très nette* de la *durée de séjour* dans l'organisme (SCHMIDT, 1967).

La caféine accroît l'intensité de la lipolyse (HASLBECK et al., 1971). Elle augmente les teneurs du sérum en acides gras libres ainsi que les teneurs du foie en matières grasses (AMMON et al., 1967); il s'agit d'une mobilisation accrue des matières grasses de réserve. L'étude des profils journaliers concernant les acides gras libres, le glycérol et les triglycérides (SIEDEK et al., 1971) montre des modifications du métabolisme pouvant conduire à *l'infarctus*; l'évolution journalière de l'insuline et aussi du glucose corrobore ces observations; les faibles amplitudes de ces variations autorisent probablement à conclure à l'absence de signification pathogène à leur sujet mais elle n'en existent pas moins.

D'après HEYDEN (1971a), il n'y aurait *aucune corrélation entre café et cancer*; de même, la caféine semble *sans effet sur le diabète* (HASLBECK et al., 1971), bien qu'elle provoque des changements de la tolérance au glucose. Elle interviendrait très probablement dans les effets bénéfiques du café ajouté au régime alimentaire des enfants atteints de *kwashiorkor* (PENA, 1971).

RIKER et KENSLER (1967) puis HEYDEN (1971b) discutent des liens entre caféine et maladies cardio-vasculaires: il est curieux de noter que les consommateurs voient leur pression artérielle s'abaisser et que le taux de sucre dans le sang s'élève, à jeun, chez les grands consommateurs.

CAFÉINE ET MUTATIONS

Le problème d'éventuelles actions mutagènes de la caféine est aussi discuté: ROHRBORN (1971) a constaté des mutations chez des microorganismes, des plantes supérieures, la drosophile et des cellules humaines en culture aseptique mais pas chez la souris.

CAFÉINE, SOMMEIL ET PSYCHOMOTRICITÉ

Quelques faits sont très bien établis sur ce sujet. Sur le plan du sommeil et de la psychomotricité, on peut dire que l'ingestion de caféine par les buveurs modérés de café entraîne une *amélioration immédiate de la vigilance* mais aussi une *diminution du sommeil profond* qui tend à la longue à annuler l'effet précédent (METZ, 1963).

On peut chiffrer à dix-huit minutes par nuit la *perte de sommeil* due à la prise modérée de café non décaféiné (MULLER-LIMMROTH, 1971).

Il faut savoir aussi qu'en général l'absorption de caféine ne compense pas la perte de psychomotricité qui suit l'ingestion d'alcool (DAHME et al., 1971).

TOXICITÉ DE LA CAFÉINE

Quoiqu' il en soit, la *forte toxicité* de la caféine est souvent soulignée. DAUBERT (1967) constate, chez le rat, des lésions histopathologiques du foie et des reins ainsi qu'une aggravation des néphrites chroniques après une absorption prolongée de caféine; des doses de 189 mg/kg de poids du corps sont considérées comme sub-létales donc très près d'entraîner la mort.

La consommation de caféine est par ailleurs abondamment contre-indiquée; ces contre-indications doivent être prises au sérieux (NEDDE, 1965) en cas:

- de troubles du système végétatif;
- de dystonie végétative;
- de dérèglements nerveux;
- de syndromes des racines nerveuses;
- de syndromes cervical et lombaire;
- d'hypersensibilité douloureuse;
- d'hypertonie;
- d'artériosclérose;
- de métabolisme basal élevé;
- de glaucome, et chaque fois que l'on cherche à ménager;
- les fonctions de la circulation.

On doit toutefois remarquer que l'absorption de café semble compenser la diminution de la capacité fonctionnelle qui intervient à certaines heures de la journée (ULRICH, 1965) ; l'activité n'augmente pourtant pas, après absorption de caféine, chez les malades dont le système neuro-végétatif possède un fonctionnement perturbé ; or, d'après cet auteur, soixante pour cent des malades souffrent dans les sociétés industrielles dites développées, de dérèglements nerveux de diverses sortes ; aussi une certaine modération doit être recommandée dans l'utilisation de cette boisson d'autant plus qu'elle n'amènera pas toujours l'accroissement recherché de l'activité.

Dans les cas de fonctionnement imparfait de l'estomac, du foie ou de la vésicule biliaire comme dans ceux de gastrites et d'ulcères stomacaux ou duodénaux, l'absorption de caféine doit être contrôlée et limitée car elle ne peut qu'aggraver tous ces troubles du tube digestif.

Même si la consommation de café reste souhaitable, en cas de régimes divers par exemple et nous avons cité le cas du *kwashiorko*, il convient d'utiliser un produit traité dans lequel la quantité de substances physiologiquement nocives a été diminuée.

AUTRES SUBSTANCES PARTICIPANT AUX EFFETS DE LA BOISSON-CAFÉ

Devant ces inconvénients non négligeables de l'ingestion de caféine, on pourrait se demander pourquoi la boisson de café doit sa faveur augmenter constamment dans les pays industrialisés comme dans les autres ; en Allemagne Fédérale, par exemple, la consommation de café a quintuplé en quelques années (HASLBECK et MEHNERT, 1971) et atteignait plus de cinq kilogrammes par an et par personne au début de la décennie qui vient de s'écouler.

Il est vraisemblable :

— d'une part, que les inconvénients précédents sont compensés par l'action psychique stimulante et euphorisante du café, dont une partie revient à la caféine ;

— d'autre part, que *d'autres substances*, moins toxiques, *participent à cette action du café*.

Parmi les substances qui, à côté de la caféine, pourraient effectivement contribuer à cette action, on peut citer :

— la trigonelline ;

— les lipides, groupés sous le nom « d'huile de café » ;

— la vitamine PP, qui mérite une mention particulière (ADRIAN, XABREGAS, PENA, MORAIS de CARVALHO et GOMES, 1971) ;

— l'acide chlorogénique et ses isomères, désignés sous la dénomination générale « d'acides chlorogéniques » (SONDHEIMER, 1964 ; COLONNA, 1978) ;

- les substances solubles dans l'éther éthylique ;
- les substances de brunissement ;

le « d'acides chlorogéniques » (SONDHEIMER, 1964, COLONNA 1978)

- les substances solubles dans l'éther éthylique ;
- les substances de brunissement ;
- les méthylmercaptan et
- les mannanes (ALBANESE, 1963)

ADRIAN et ses collaborateurs (1971) indiquent que quatre tasses de café par jour amènent dix milligrammes de vitamines PP et conduisent à une *résorption complète de la pellagre*, provoquée chez l'homme par l'absence de cette vitamine.

Les doses biologiquement efficaces de « huile de café » sont de cinq centièmes de milligrammes par kilogramme de poids du corps ; compte tenu des teneurs en « huile » des cafés couramment absorbés, il est peu probable que ses effets se manifestent.

La trigonelline, présente à raison de cinq parties pour mille dans la tasse de café, n'a agi sur des rats qu'à raison de quarante milligrammes par kilogramme de poids du corps (CZOK, 1965) ; l'ingestion habituelle journalière étant de l'ordre de un milligramme par kilogramme de poids du corps, il est improbable que cette substance joue un rôle dans les effets du café.

PART DE L'ACIDE CHLOROGÉNIQUE DANS LES EFFETS DU CAFÉ-BOISSON

L'inverse, au contraire, se vérifie pour les « acides chlorogéniques ». Les doses biologiquement efficaces vont de trois à quatre milligrammes par kilogramme de poids du corps (CZOK, 1965). Le café vert « tel quel » contient jusqu'à neuf pour cent de depsides, c'est-à-dire d'acide chlorogénique « sensu stricto » et de ses isomères ; par ailleurs, la perte à la torréfaction n'atteint pas cinquante pour cent (SMITH, 1963). D'après CZOK (1965), le café-boisson renfermerait au moins deux pour cent de depsides.

On a pu montrer (ALBANESE, 1963) qu'en versant cent millilitres d'eau distillée bouillante sur cinq grammes de café torréfié moulu, on obtient, au bout de dix minutes, selon le procédé ménager de préparation du breuvage, une tasse de cent millilitres de boisson, composée, entre autre, de cinquante neuf milligrammes de caféine, cinquante quatre milligrammes de trigonelline mais deux cents milligrammes, au moins, de depsides.

Ceci a été confirmé (GOUNELLE de PONTANEL et DUMAS-ASTIER, 1970) : une tasse de cent vingt millilitres, préparée à partir de dix grammes de café soluble ou moulu renferme de deux cent vingt à sept cents milligrammes « d'acides chlorogéniques ».

Il est donc permis de conclure que *chaque tasse de café introduit dans l'organisme humain suffisamment d'acide chlorogénique pour que ses effets se fassent sentir*. Quels sont donc ces effets ?

ACIDE CHLOROGÉNIQUE ET ALLÉRGIE

Dès 1954, SEEL, en plus des propriétés stimulantes de ce composé, signale qu'il pourrait présenter des propriétés irritantes; plus tard, FREEDMANN KRUPPEY et SEHON (1961) puis SONDHEIMER (1964) discutent d'un pouvoir allergène de l'acide chlorogénique; certains autres auteurs pensent, à ce sujet, qu'il pourrait y avoir plutôt intervention d'une protéine spécifique. On a aussi évoqué une action en synergie avec la caféine. L'action irritante ou allergène des depsides paraît donc peu probable.

ACIDE CHLOROGÉNIQUE ET SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

L'action stimulante sur le système nerveux central paraît incontestable chez le rat (CZOK et LANG, 1961a; CZOK, 1965); elle fait encore actuellement l'objet de mises au point (AMMO, et KUNKEL, 1976).

VALETTE et VORIN (1969) puis GOUNELLE de PONTANEL et DUMAS-ASTIER (1970) établissent par la recherche de seuils d'électrochocs chez la souris que l'acide chlorogénique possède une *action stimulante centrale propre*, dont le mécanisme leur paraît différent de celui de la caféine.

Notons que ce composé accroît la tonicité de l'utérus (CZOK et LANG, 1961b) et diverses fonctions digestives (CZOK, 1965).

ACIDE CHLOROGÉNIQUE ET SYSTÈME DIGESTIF

L'influence des depsides sur le canal stomaco-intestinal d'une part et sur l'ensemble foie-bile d'autre part semble particulièrement bien établie.

L'acide chlorogénique (CZOK et LANG, 1961b) accroît :

- la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac;
- la sécrétion de la bile par la vésicule biliaire;
- les mouvements péristaltiques de l'intestin.

Il est précisé que les effets des divers depsides et des acides qui les constituent peuvent, en partie, être différents; ainsi, en ce qui concerne l'*influence cholérétique*, les composés phénoliques, qui agissent moins fortement que la pyrocatechine, la résorcine ou l'hydroquinone, ne sont pas tous efficaces au même degré; l'action diminue dans l'ordre suivant : acide férulique, acide caféique, « acide isochlorogénique », acide triméthoxycinnamique, *acide chlorogénique*, cynarine, acide néochlorogénique et, enfin, acide quinique.

Par ailleurs, l'acide férulique, comme la pyrocatechine, le pyrogallol et l'hydroquinone, inhibe fortement le péristaltisme alors que les acides cinnamiques et caféique, par exemple, l'excite (CZOK, MIDANI et FINKE, 1971).

ACIDE CHLOROGÉNIQUE ET SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

On admet que les depsides n'auraient pas d'action sur le système cardio-vasculaire ; il n'en aurait pas non plus sur la métabolisme des lipides dont le fonctionnement peut avoir des répercussions sur cet appareil cardio-vasculaire (CZOK, 1967). Une étude plus approfondie et plus précise de l'effet des constituants du café, autre que la caféine dans ce domaine paraît toutefois nécessaire à RIKER et KENZLER (1967).

ACIDE CHLOROGÉNIQUE ET CAFÉINE

Une synergie d'action entre acide chlorogénique et caféine a été évoquée ; elle ne semble pas en fait clairement établie ; il revient à SCHMIDT (1967) d'avoir apporté un élément concret à ce sujet ; travaillant sur des rats, il indique que l'acide chlorogénique :

- accroît l'absorption de la caféine par l'organisme ;
 - allonge la durée de séjour de cette base dans le corps et
 - en retarde l'élimination par les reins
- par ces actions, indiscutablement prouvées, l'acide chlorogénique *favorise bien les effets de la caféine* sur l'organisme.

On peut remarquer, avec CZOK (1967), que le café et le thé n'exercent pas des effets identiques, même lorsqu'ils amènent des quantités égales de caféine ; l'explication de ce phénomène pourrait, à mon avis, être recherchée du côté des substances accompagnatrices comme, par exemple, l'acide chlorogénique et les depsides, qui non seulement peuvent modifier l'action de la base purique mais qui, de plus, développent leurs propres actions.

Considérant l'intérêt de l'emploi de café par les sportifs, FISCHBACH (1967) précise que chez un être « bien éveillé » l'action corticale usuelle de la caféine est à peine décélable tandis qu'il affirme que l'acide chlorogénique intervient sûrement dans l'activité totale de la boisson.

ABSENCE DE TOXICITÉ DE L'ACIDE CHLOROGÉNIQUE

Contrairement aux cas de toxicité de la caféine, abondamment cités dans la littérature, aucune implication défavorable n'intervient, jusqu'à maintenant, pour le depside chlorogénique.

BORIES et DURAND (1971) établissent avec certitude que :

- des doses conséquentes d'acide chlorogénique,
- incorporées quotidiennement à la ration alimentaire,
- durant une longue période,

n'ont causé aucun préjudice aux rats qui faisaient l'objet de l'expérience ; on peut conclure à une absence réelle de toxicité.

Cette absence de toxicité, jointe aux effets reconnus d'excitation relativement douce du système nerveux central, qui expliquent la prise de café le matin au réveil, jointe aussi aux effets reconnus de stimulation des fonctions digestives, qui expliquent la tasse de café d'après le repas (COLONNA, 1978, 1979), ne peut qu'attirer l'attention du nutritionniste et du diététicien sur ces composés (GOUNELLE de PONTANEL et DUMAS-ASTIER, 1970; EKLUND, 1975), dont l'acide chlorogénique est le principal représentant.

Il est très clair que des millions d'êtres humains subissent quotidiennement les effets des depsides; pour un homme de taille normale, l'ingestion d'environ trois cents milligrammes de depsides garantit la stimulation de la plupart des fonctions digestives et du système nerveux central; or, ces composés n'existent pas seulement dans le grain de café ou la feuille de thé mais aussi chez bien des produits végétaux à action stimulante, comme le « maté » ou tout simplement le vin, et chez bien des aliments usuels, comme la pomme de terre, la patate douce, la tomate, la poire, la pomme, la pêche, le raisin, la prune, le pruneau, la cerise, etc. (SONDHEIMER, 1958, 1964; COLONNA, 1978, 1979; etc...).

TRAVAUX ACTUELS SUR LES EFFETS DE L'ACIDE CHLOROGENIQUE

Les résultats rapportés ci-dessus peuvent être considérés comme définitivement acquis. Des travaux plus récents, traitant des effets des depsides et de leurs constituants sur les organismes vivants, méritent probablement de recevoir confirmation. Parmi ceux-ci nous citerons quelques études portant :

- sur l'intervention des depsides au niveau de la fixation des protéines comme
- sur les interactions entre depsides et protéines (SABIR, SOSULSKI et FINLAYSO, 1974);
- sur les possibilités d'absorption de l'acide chlorogénique chez le rat (CZOK, WALTER, KNOCHE et DEGENER, 1974);
- sur les effets de l'acide caféique quant à l'absorption de la thiamine (SCHALLER et HOLLER, 1976);
- sur l'activité anti-androgène de l'acide férulique (YOSHIDA et al., 1976);
- sur les implications de l'acide chlorogénique dans les processus de croissance, de développement et d'utilisation de la nourriture par les larves de lépidoptères (REESE et BECK, 1976).

CONCLUSIONS

L'un des points qui ressort de l'examen que nous venons d'effectuer se rapporte à la différence de toxicité des substances comparées :

- la toxicité de la caféine s'exerce d'une façon certaine et sous de multiples aspects;

— par contre, l'acide chlorogénique et les depsides font preuve d'une innocuité sans discussion.

Par ailleurs, l'on doit, avec certitude, créditer les depsides de deux séries d'action sur les organismes humains et animaux :

- la première comme excitant du système nerveux central ;
- la seconde en tant que stimulant de plusieurs fonctions digestives, relevant du fonctionnement de l'estomac, du foie, de la vésicule biliaire et de l'appareil intestinal.

Il résulte de ces observations qu'un café, même sans caféine, conservera, grâce aux depsides, ses vertus stimulantes et restera l'objet d'une consommation en constante progression. Cette perspective s'adresse aussi bien au café décaféiné artificiellement qu'au café sans caféine obtenu naturellement, qui représenterait un objectif valable, à moyen ou long terme, de la caféiculture malgache.

Une autre remarque concerne l'existence des depsides dans la ration alimentaire journalière, même en dehors de l'ingestion de café, chez un grand nombre d'êtres humains ; cette présence se situe au niveau de doses actives et amène la prise en considération de ces substances phénoliques naturelles par le nutritionniste et le diététicien.

On soulignera aussi que les chercheurs semblent mettre, actuellement, en évidence des actions non encore bien connues des depsides ; il reste vraisemblable que ce domaine constituera un champ de recherches exploré plus profondément dans le proche avenir.

Enfin, si mes travaux précédents (COLCENNA, 1978, 1979) amènent de fortes présomptions quant à la participation des depsides au métabolisme et à la vie de la plante, on doit aussi remontrer à ces composés diverses actions sur les fonctions physiologiques humaines et animales.

Ceci donne une dimension accrue à la signification biologique de ces substances phénoliques naturelles dans l'impact du feuillet de cacao et les preuves de leur participation au métabolisme végétal. Il importe aussi de faire le point sur leurs éventuelles actions vis-à-vis des organismes végétaux.

BIBLIOGRAPHIE

- ADRIEN (J.), XARPEGAS (J.L.), PENA (J.), MORAS de CARVALHO (J.) et GOMES (N.) : 1971. — La restauration de vitamine B₁ par la consommation de café. Etude chez le pottageux. *V. Coll. Int. Chim. Cafés. ASIC*, Lisbonne, juin 1971, 371-374.
- ALBANESE (F.) : 1968. — Composition du café boisson en fonction du traitement appliqué au café vert avant la torréfaction. *1^o Coll. Int. Chim. Cafés. ASIC* Paris, mai 1968, *Café, cacao thé* 7 (4), 321-326.

- AMMON (H.-P.-T.), ZELLER (W.) et ESTLER (J.-C.), 1967. — Der einfluss von coffein und kaffee auf den gehal des serums an freien fettsturen beim gesunden und leberkranken. III^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Paris, 1968, 317-324.
- AMMON (H.-P.-T.) et KUNKEL (.), 1976. — en allemand « Role of chlorogenic acid in central stimulation by coffee ». *Deutsch. Med. Wo.*, **101 (12)**, 460-464.
- BORIES (G.) et DURAND (G.), 1971. — Effets physiologiques de l'acide chlorogénique: incidence sur la vitesse de croissance du rat et la consommation de nourriture. V^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Paris, juin 1971, 403-407.
- COLONNA (J.-P.), 1978. — L'acide chlorogénique et les depsides de divers caféiers africains et malgaches: leur participation au métabolisme et leur signification biologique (Distribution; variations; biosynthèse). *Thèse doctorat Etat sciences*, Toulouse, UPS, 20 octobre 1978, 210 pp.; *Trav. Doc. ORSTOM*, **102, 1979**, 210 pp.
- COLONNA (J.-P.), 1979. — L'acide chlorogénique et les depsides, composés phénoliques naturels des caféiers: leur signification biologique; leur intérêt scientifique, économique et pratique. *Comm. Acad. Malgache*, 18 janvier 1979.
- CZOK (G.), 1965. — On the question of the share of chlorogenic acid, trigonelline and coffee-oil in the physiological effects of coffee beverages. II^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Paris, 3-7 mai 1965.
- CZOK (G.), 1967. — Der Kaffee und seine physiologischen Wirkungen. III^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Trieste, 2-9 juin 1967, 269-276.
- CZOK (G.) et LANG (K.), 1961a. — En allemand « Stimulant action of chlorogenic acid ». *Arzneimittel-Forsch.*, **11**, 448-450.
- CZOK (G.) et LANG (K.), 1961b. — En allemand « Action of chlorogenic acid on the gastrointestinal tract ». *Arzneimittel-Forsch.*, **11**, 645-649.
- CZOK (G.), MIDANI (W.) et FINKE (R.-J.), 1971. — Beeinflussung der choleresis und darmmotorik durch phenole und phenolcarbon-säuren V^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Lisbonne, 14-19 juin 1971, 408-415.
- ... (G.), WALTER (W.), KNOCH (K.) et DEGENER (H.), 1974. — En allemand « Absorbability of chlorogenic acid in rat ». *Z. Ernährung*, **13 (3)**, 108.
- DAHME (GM), LIENERT (G.) et MALORNY (G.), 1971. — Einflüsse von alkohol und kaffee auf die psychomotorik sowie auf die subjektive einschätzung des eigenen befindenz. V^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Lisbonne, 14-19 juin 1971, 355-363.

- DAUBERT (B.-F.), 1967. — Effects of long-term administration of coffee and caffeine in rats. III^e Coll. Int. Chim. Cafés, Trieste, 2-9 juin 1967, 387-388.
- EKLUND (A.), 1975. — Effect of chlorogenic acid in a cogen diet for rats nutritional and pathological observations. *Nutr. Metab.*, **18** (5-6), 258-264.
- FISCHBACH (E.), 1967. — Kaffee und sport. III^e Coll. Int. Chim. Cafés, Trieste, 2-9 juin 1967, 328-333.
- FREEDMAN (S.-O.), KRUYEY (J.) et SEHON (A.-H.), 1961. — Chlorogenic acid allergen in green coffee beans. *Nature*, **191**, 241-243.
- GOUNELLE de PONTANEL (M.) et DUMAS-ASTIER (M.), 1970. — La place du café en diététique. *Prod. Prob. Pharm.*, **25** (12), 958-966.
- HASLBECK (M.) et MEHNERT (H.), 1971. — Diabetes mellitus und kaffee. V^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Lisbonne, 14-19 juin 1971, 364-370.
- HEYDEN (S.), 1971a. — Coffee consumption, vascular diseases and risk factors in the Evans continy Georgia study. V^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Lisbonne, 14-19 juin 1971, 337-343.
- HEYDEN (S.), 1971b. — Etiology of cancer-unrelated to coffee consumption. Review of recent epidemiologic evidence. V^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Lisbonne, 14-19 juin 1971, 344-347.
- METZ (B.), 1963. — Action physiologique et psychologique de la caféine chez l'homme normal au cours du travail et au cours du sommeil. 1^{er} Coll. Int. Chim. Cafés, IFCC, Paris, 20-22 mai 1971, 129-130.
- MULLER-LIMMROTH (W.), 1971. — Der einfluss von coffeinhaltigem und coffeinfreiem kaffee auf den schlaf des menschen. V^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Lisbonne, 14-19 juin 1971, 375-382.
- NEDDE (D.), 1965. — Le café dans la diététique. II^e Coll. Inter. Chim. Cafés, ASIC, Paris, 3-7 mai 1965, 223-232.
- PENA (J.), 1971. — Influence du café sur les altérations psychomotrices de l'enfant atteint de « kwashiorkor ». V^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Lisbonne, 14-19 juin 1971, 417-424.
- REESE (J.-C.) et BECK (S.-D.), 1976. — Effects of allelochemics on black cutworm agrostis-ipsilon (Lepidoptera-nosctuidae); effects of catechol, L-DOPA, Dopamine and chlorogenic acid on larval growth, development and utilization of food. *Ann. Ent. Soc. Am.*, **69** (1), 68-72.
- RIKER (W.) ET KENSLER (C.-J.), 1967. — Cardiovascular actions of caffeine and coffee in animals and man. III^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Trieste, 2-9 juin 1967, 351-373.
- ROHRBORN (G.), 1971. — Mutagenitätsuntersuchungen von maüsen nach chronischer behandlung mit coffein. V^e Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Lisbonne, 14-19 juin 1971, 392-402.

- SABIR (M.-A.), SOSULSKI (F.-W.) et FINLAYSON (J.), 1974. — Chlorogenic acid protein interactions in sunflower. *J. Agr. Food.* **22** (4), 615.
- SCHALLER (K.) et HOLLER (H.). 1976. — Thiamine absorption in rat. 4. Effects of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid) upon absorption and active transport of thiamine. *Int. J. Vit. N.* **46** (2), 143-148.
- SCHMIDT (E.). 1967. — Stoffwechsel von ¹⁴C-Coffein bei der ratte (unter Berücksichtigung des Kaffeegetränks). In: *Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC Trieste*, 2-9 juin 1967, 286-291.
- SEEL (H.). 1954. — En allemand « Chlorogenic acid, the tannic acidlike constituent of coffee beans. In: « Pharmacological notations to the preceding communication of GRIEBEL C. ». *Planta Med.*, **2**, 73-77.
- SIEDEK (H.), HAMMERL (H.), HENK (W.), KOHN (H.), KRANZI (C.), PÖHLER (C.) et STUJLAP (M.). 1971. — Die tagesprofile von metaboliten des kohlenhydrat- und fettstoffwechsels sowie des immunreaktiven insulins unter coffein. V. *Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Lisbonne*, 14-19 juin 1971, 348-354.
- SMITH (R. F.) 1963. — L'acide chlorogénique du café. *Café, cacao, thé*, **7**, 245-252.
- SONDHEIMER (E.). 1958. — On the distribution of caffeic acid and chlorogenic acid isomers in plants. *Arch. Biochem. Biophys.*, **74**, 131-138.
- SONDHEIMER (E.), 1964. — Chlorogenic acid and related depsides. *Bot. Rev.* **30**, 367-411.
- ULRICH (R.) 1965. — Medical aspects of coffee-drinking. In: *Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Paris*, 6-11 mai 1965, 133-137.
- VALETTE (H.) et ALOPIN (M.). 1969. — Conclusions à l'égard des effets pharmacologiques de l'acide chlorogénique. *Coll. Int. Chim. Cafés, ASIC, Amsterdam*, juin 1969.
- YOSHIDA (Y.), SUGITA (T.), KANEKO (H.) et NAKAMOTO (S.). 1976. — Antandrogenic activity of caffeoyl acid. 3. Effect on uptake on secret prostate of rats. *Jap. J. Pharm.*, **26** (15), 176.