

Université de Montréal

**Modulation des effets de la caféine sur le sommeil
en fonction de l'âge et des habitudes de consommation**

par
Frédéric Lupien

Département de Psychologie
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès Sciences (M.Sc.)
en psychologie

Avril, 2013

© Frédéric Lupien, 2013

RÉSUMÉ

La littérature scientifique démontre clairement que la caféine altère la qualité du sommeil, mais des études avancent qu'une tolérance à la caféine peut être développée avec le temps. Par ailleurs, le sommeil change graduellement au cours du vieillissement, et il semble devenir plus sensible aux pressions externes et internes. Nous avons donc choisi de comparer les effets de 200 mg de caféine consommés en soirée, comparativement à un placebo, sur le sommeil de sujets jeunes et d'âge moyen, en fonction de leurs habitudes de consommation de caféine. Le groupe d'âge moyen a manifesté en condition caféine plus d'éveils nocturnes dans le dernier tiers de la nuit que le groupe de jeunes. De plus, la caféine a réduit la durée totale de sommeil et l'efficacité de sommeil de façon plus significative chez les consommateurs légers que chez les consommateurs modérés de caféine. Toutefois, une corrélation a été constatée entre ces derniers résultats et la concentration salivaire de caféine des sujets de chaque groupe, ce qui pourrait expliquer les différences d'effets constatées. D'autre part, la caféine a augmenté la latence au sommeil, le pourcentage de stade 1 et les éveils nocturnes pour tous les groupes, tout en réduisant l'efficacité de sommeil et la durée totale de sommeil. Aucune interaction significative ne fut constatée entre l'âge, les habitudes de consommation et les effets de la caféine sur le sommeil. Nous croyons donc que la caféine, conjointement aux habitudes de consommation chez les consommateurs modérés réguliers, mène à une tolérance partielle aux effets de cette substance, et que le sommeil, particulièrement vers la fin de la nuit, est plus vulnérable aux pressions chez les individus d'âge moyen.

Mots clés : caféine, sommeil, vieillissement, habitudes de consommation, EEG.

SUMMARY

Scientific literature clearly shows that caffeine impairs the quality of sleep, but studies suggest that tolerance to caffeine may be developed with time. In addition, sleep gradually changes during aging, and it seems to become more sensitive to external and internal challenges. We have therefore chosen to compare the effects of 200 mg of caffeine consumed in the evening, compared to a placebo, on sleep in young and middle-aged subjects, in relation to their caffeine consumption habits. Compared to the placebo condition, caffeine increased the duration of wakefulness in the last third of the night for middle-aged subjects only. Furthermore, caffeine also decreased total sleep time and sleep efficiency more significantly in light consumers than in moderate consumers, although a correlation between these results and salivary concentration differences was found, which might explain the differences in the effects noted. On the other hand, caffeine increased sleep latency, the percentage of time spent in stage 1 and wake after sleep onset for all groups, while reducing sleep efficiency and total sleep duration. No significant interaction was found between age, consumption habits and the effects of caffeine on sleep. We thus believe that the combination of consumption habits and caffeine leads to a partial tolerance to caffeine effects for moderate regular consumers, and that sleep, particularly towards the end of the night, is more vulnerable to challenges in middle-aged individuals.

Keywords : caffeine, sleep, aging, consumption habits, EEG.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	ii
SUMMARY	iii
TABLE DES MATIÈRES	iv
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Liste des abréviations	ix
Remerciements	x
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
LE SOMMEIL	1
L'organisation des stades de sommeil	2
Modèle de régulation du sommeil à deux processus	6
Sommeil et vieillissement	8
LA CAFÉINE	10
Pharmacologie de la caféine	11
Caféine et vieillissement	14
Tolérance à la caféine	16
PROBLÉMATIQUE ET HYPOTHÈSES	23
Problématique	23
Hypothèses de recherche	24
ARTICLE	25
ABSTRACT	27

INTRODUCTION	28
METHOD	33
Subjects	33
Procedure.....	34
Salivary caffeine concentrations.....	36
Polysomnographic sleep recording and analyses	36
Statistical Analyses.....	37
RESULTS	39
DISCUSSION.....	41
LITERATURE CITED	45
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	56
Effets des patrons de consommation de caféine sur le sommeil	57
La catégorisation des consommateurs légers et modérés de caféine.....	59
Les effets de la caféine sur le sommeil varient-ils avec l'âge?	60
Tolérance aux effets de la caféine	64
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	67
ANNEXES.....	xiii
Annexe 1	xiii
Annexe 2	xv
Annexe 3	xx

Liste des tableaux

1. Quantité de caféine consommée, concentration salivaire et variables polysomnographiques pour les groupes jeune et d'âge moyen, consommateurs faibles et modérés, dans les conditions placebo et caféine.....52

Liste des figures

1. Concentration de caféine salivaire (et erreur-type) dans les conditions placebo et caféine pour les consommateurs modérés (carrés bleus) et les faibles consommateurs (losanges oranges). Illustre une interaction condition par habitude de consommation à $P < 0.05$ 53

2. Temps total de sommeil lent profond (et erreur-type) dans les conditions placebo et caféine, pour les sujets jeunes (carrés bleus) et d'âge moyen (losanges oranges). Illustre une interaction groupe d'âge par condition à $P < 0.05$ 54

3. Temps d'éveil durant le dernier tiers de la nuit de sommeil (et erreur-type) dans les conditions placebo et caféine pour les sujets jeunes (carrés bleus) et d'âge moyen (losanges oranges). Illustre une interaction groupe d'âge par condition à $P < 0.05$55

4. Temps total de sommeil (et erreur-type) dans les conditions placebo et caféine, pour les consommateurs modérés (carrés bleus) et les faibles consommateurs (losanges oranges). Illustre une interaction condition par habitude de consommation à $P < 0.05$56

5. Efficacité de sommeil (et erreur-type) dans les conditions placebo et caféine, pour les consommateurs modérés (carrés bleus) et les faibles consommateurs (losanges oranges). Illustre une interaction condition par habitude de consommation à $P < 0.05$57

Liste des abréviations

AOL	Activité à ondes lentes
ÉEG	Électroencéphalogramme
ÉMG	Électromyogramme
ÉOG	Électrooculogramme
OL	Oscillation lente
PSG	Polysomnographie
SL	Sommeil lent
SLP	Sommeil lent profond
SP	Sommeil paradoxal

Remerciements

En lisant les remerciements de mes prédécesseurs, au tout début de ma maîtrise, je me demandais parfois : « Mais à qui donc vais-je tant tenir à dire merci, après un si court passage pratiquement incognito aux études supérieures? »

Aujourd'hui, je dois plutôt essayer de limiter mes élans, tant j'aurais de personnes différentes à remercier. Aujourd'hui, je comprends.

Comment ne pas commencer par l'Amour de ma Vie, toi qui me soutiens inconditionnellement (ou presque!) dans tout ce que j'entreprends, toi qui me permets de réaliser mes rêves un à un, simplement en m'aimant tel que je suis, ce qui en soi n'est pourtant pas simple du tout... Ton infinie patience, j'en fais le serment, sera récompensée pendant les années à venir, et cette dure épreuve ne sera bientôt qu'un bien étrange souvenir, qui nous permettra peut-être même d'apprécier d'autant plus les Bonheurs qui nous attendent! Ce sont *les possibilités que je choisis de créer* aujourd'hui pour toi, pour Maeva, pour moi, pour notre famille. Merci Guylaine. Du fond de mon cœur.

JE T'AIME

N'ayant jamais particulièrement apprécié la douleur, je me demande bien ce qui me pousse à te remercier, Julie Carrier, pour m'avoir tant fait souffrir? Peut-être pour m'avoir offert mes premiers cheveux gris? Ou encore pour mes premières véritables insomnies? Après tout, tu m'avais répondu que c'était sûrement une bonne chose sans quoi je ne terminerais probablement jamais mon mémoire!

Plus sérieusement, sache que tu seras à tout jamais pour moi celle qui m'aura libéré, débarrassé de mes démons les plus coriaces, celle qui m'aura permis de m'organiser, de prendre en charge l'une de mes plus grandes responsabilités, soit celle de ma carrière. Parce que tu as su me diriger, dans tous les sens du terme, ce qui prouve hors de tout doute que tu es une Directrice hors pair. Tu m'auras enfin appris à fournir l'effort requis, plutôt que de chercher constamment à le contourner, et ainsi amené à connaître l'immense satisfaction qui en découle, à vivre pleinement le sentiment d'accomplissement tel que je ne l'avais que très rarement expérimenté. Merci sera toujours un mot trop faible pour exprimer ma reconnaissance à ton égard, très chère Julie. Je t'adore!

Et toi, admirable Sandrine, toujours fidèle au rendez-vous, invariablement prête à défricher avec moi ces chemins sombres et tortueux. Dans l'obscurité de ce qui échappe à la conscience, lumineuse Sandrine, tu as réussi à m'éclairer en illuminant tellement d'endroits que je ne pouvais pas voir, que je ne savais pas voir, que je ne voulais pas voir. Maintenant que j'y vois plus clair, l'avenir ne m'a jamais semblé si éblouissant!

Oh my Lord! Catherine de ton prénom... Surgie de nulle part, telle une petite fée apparaissant uniquement au moment opportun, voilà que tu m'ouvres la Porte Principale de l'enseignement collégial, me permettant par le fait même de réaliser le Grand Rêve derrière toutes ces études! Un gigantesque merci rempli de synchronicité, pour avoir été au meilleur moment, au meilleur endroit, avec les meilleures intentions!

Merci à Stéphane et Isabelle pour votre support et vos conseils judicieux du fond de la Californie, Fred pour la même chose du creux des Alpes françaises, Rébecca pour ton aide précieuse et indispensable, Valdodo pour tes nombreuses réponses rapides, les 2 Isabelle (HH et Lessard) pour m'avoir pavé la route chacune à sa façon, Caro pour le cartable rouge et ton support quand j'étais un peu perdu, Sonia et Hélène pour votre travail infatigable derrière le décor comme devant, Jean pour ta capacité de rendre simple ce qui paraît si compliqué à prime abord, et particulièrement tous ceux et celles que j'oublie, car la mémoire, surtout la mienne, est une faculté qui faiblit avec le temps...

Merci à mon père pour le goût de l'excellence et du dépassement, et à ma mère pour avoir toujours cru en moi, malgré votre impatience commune de me voir en finir avec ceci!

Mon tout dernier merci, mais non le moindre, est juste pour toi, miraculeuse Maeva. Tout reprend toujours son sens grâce à Toi. Un merci rempli de tendresse, d'admiration infinie, d'affection, de reconnaissance, de fierté et d'amour...en toute humilité, le voici :

Merci d'exister

INTRODUCTION GÉNÉRALE

LE SOMMEIL

Le sommeil humain, même s'il demeure un grand mystère scientifique encore de nos jours, représente un domaine de recherche des plus complexes et fascinants. La caféine, en tant que substance psychoactive favorisant l'éveil, est pour sa part de plus en plus étudiée et son action sur l'organisme nous apparaît aujourd'hui plus clairement que jamais. Les pages qui suivent chercheront à lever le voile sur certains effets potentiels de la caféine sur le sommeil humain, en se concentrant spécifiquement sur deux facteurs : l'âge et les habitudes de consommation. Comme le vieillissement semble avoir certains impacts sur le sommeil, et que les habitudes de consommation de caféine ont vraisemblablement une influence sur les effets qu'elle peut avoir sur les individus, il nous paraît pertinent de se pencher sur les effets de la caféine sur le sommeil, en fonction de l'âge et des habitudes de consommation.

Dans ce mémoire, nous allons d'abord présenter un bref survol des deux éléments principaux impliqués dans l'étude dont il fait l'objet, c'est-à-dire la caféine et le sommeil, en abordant sommairement l'état des connaissances actuelles concernant les aspects pertinents sous-jacents à chacun d'entre eux. Au sujet du sommeil, nous nous pencherons donc sur son architecture, nous décrirons son modèle de régulation à 2 processus et nous aborderons les impacts du vieillissement sur celui-ci. En ce qui a trait à la caféine, nous nous arrêterons à sa pharmacologie, à la possibilité du développement d'une tolérance à cette substance, et nous toucherons également aux impacts du vieillissement quant à la consommation et aux effets de

la caféine sur l'être humain. L'article scientifique décrivant en détail notre étude sera par la suite présenté, suivi d'une discussion plus générale sur les résultats obtenus dans le cadre de nos travaux.

L'organisation des stades de sommeil

En 1930, le psychiatre allemand Hans Berger devient le premier à enregistrer un épisode de sommeil grâce à un électroencéphalogramme (ÉEG), ce qui l'amena à comprendre que l'activité cérébrale varie considérablement selon que le cerveau soit éveillé ou endormi. Cette constatation marquera une étape très importante dans l'étude du sommeil chez l'être humain, et jettera les bases de critères fondamentaux et incontournables, qui déterminent les stades de sommeil et en établissent les normes (Rechtschaffen & Kales, 1968). Plus récemment, une refonte complète et détaillée de ces critères, de même que ce qui concerne l'analyse de tracés polysomnographiques (PSG) en général, a donné naissance à un manuel qui s'impose dorénavant comme la nouvelle référence; *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification*, rédigé par l'« American Academy of Sleep Medicine » (AASM, 2007). Ces normes et critères sont toujours utilisés dans les domaines de recherche connexes touchant de près ou de loin au sommeil humain.

En se basant sur cette classification, on peut affirmer que le sommeil humain comporte deux états distincts et se divise en quatre stades différents. D'une part, l'état se rapprochant le plus de l'éveil au niveau de l'activité électroencéphalographique, caractérisé par une

prédominance d'ondes thêta (4-7 Hz) et alpha (8-12 Hz), est désigné par l'expression « sommeil paradoxal » (SP). Ce stade très particulier est ainsi nommé principalement à cause de l'activité électrique rapide du cerveau, qui se rapproche de certains états d'éveil, où prédominent les ondes alpha et bêta (12 Hz et plus), malgré le fait que l'individu soit difficile à réveiller et présente en outre une atonie musculaire. C'est principalement durant ce stade que les rêves vivides ont lieu, et que les mouvements oculaires rapides (REM ou *Rapid Eye Movements*) se manifestent. D'autre part, l'état de sommeil lent (SL) peut se subdiviser en trois stades différents (AASM, 2007), chacun défini par des ondes cérébrales spécifiques et autres particularités distinctives.

La polysomnographie (PSG) comprend non seulement l'enregistrement de l'ÉEG mais aussi celui de l'électromyogramme (ÉMG) et de l'électrooculogramme (ÉOG). Il devient donc relativement facile de déterminer visuellement, en analysant les tracés PSG, les stades traversés successivement au cours d'un épisode de sommeil. Outre la méthode visuelle pour analyser le sommeil, l'ÉEG peut aussi être étudié de manière approfondie par des techniques d'analyse quantifiée des signaux numérisés. On peut par exemple utiliser l'analyse spectrale afin de calculer la puissance de bandes de fréquences précises durant certains stades de sommeil.

Avant d'aborder les quatre stades de sommeil proprement dits, il est utile de préciser ce qui les distingue de l'éveil, en décrivant sommairement celui-ci tout d'abord. Il est également à noter que cette section se concentrera principalement sur la dimension PSG de ces divers états, étant donnée l'importance des tracés ÉEG dans l'élaboration des classifications prédominantes,

utilisées dans l'étude du sommeil. Un sujet éveillé les yeux ouverts montrera un EEG à prédominance rapide (12 Hz et plus) alors que les yeux fermés, il montrera un tracé EEG où les ondes alpha sont plus dominantes (8-12 Hz). Durant l'éveil, le tonus musculaire demeure habituellement élevé. On retrouvera fréquemment des clignements de paupières lorsque le sujet a les yeux ouverts ainsi que des mouvements oculaires rapides (AASM, 2007; Rechtschaffen et al., 1968).

Dès que les ondes alpha laissent place à des ondes thêta (4 à 7 Hz), on reconnaît l'apparition du premier stade de sommeil lent. Ce stade se caractérise par ailleurs aussi par certains mouvements lents des yeux, d'une durée habituelle de plusieurs secondes, trahissant la perte graduelle du contrôle sur la position des yeux. Le stade 1 représente le passage de l'état de veille au sommeil et constitue une phase transitoire, surtout présente en début de nuit et occupant environ 5% de la nuit entière de sommeil (Hirshkowitz, 2004).

Le deuxième stade est caractérisé par l'apparition de complexes K et des fuseaux de sommeil. Le complexe K est une onde composée d'une partie négative bien définie suivie immédiatement d'une partie positive, le tout d'une durée minimale d'une demi-seconde et d'une amplitude minimale de 75 μ V (AASM, 2007; Rechtschaffen et al., 1968). Les fuseaux de sommeil, sorte d'élan d'activité cérébrale subite et passagère de 12 à 14 Hz, apparaissent également au cours du stade 2, seuls ou accompagnés de complexes K. Ce stade est celui qui occupe le plus de place au cours d'une nuit de sommeil normale, soit de 45% à 50% environ (Hirshkowitz, 2004).

Le dernier stade de sommeil constitue le sommeil lent profond (SLP), dont le critère principal est la présence d'ondes delta (moins de 2 Hz et $75\mu\text{V}$ au minimum). Les critères classiques distinguaient deux niveaux de SLP soient les stades 3 et 4 de sommeil (Rechtschaffen et al., 1968). L'unique distinction entre ces deux stades est purement arbitraire, et a été fixée en fonction de la « concentration » d'ondes delta pour une durée donnée. En effet, lorsqu'elles occupent de 20% à 50% d'une page de tracé polysomnographique (chaque page équivalant de 20 à 60 secondes de sommeil, à la discrétion du laboratoire), on convient de parler du stade 3 alors que dès que leur concentration par page dépasse les 50%, on parle plutôt du stade 4 (Rechtschaffen et al., 1968). Les critères récents de cotation des stades de sommeil ne distinguent plus les stades 3 et 4 (AASM, 2007).

Ces stades du sommeil lent cheminent graduellement vers l'état de sommeil le plus profond, ce qui est d'ailleurs démontré par l'augmentation constante du seuil requis pour induire l'éveil, au fur et à mesure de la progression du stade 1 au SLP. D'autre part, il est communément admis que le sommeil lent est caractérisé par une activité mentale réduite ou fragmentée (Carskadon et al., 2005). Le SLP représente habituellement de 20% à 25% d'un épisode de sommeil régulier et se concentre normalement vers le début de la nuit (Hirshkowitz, 2004).

Finalement, le quatrième stade représente une toute autre dimension du sommeil, soit le sommeil paradoxal. Cet état très particulier se distingue par l'abondance de mouvements oculaires rapides, une respiration et un pouls irréguliers, aucun fuseau ou complexe K sur les tracés de sommeil, une désynchronisation de l'ÉEG ainsi qu'une atonie musculaire complète.

Tel que mentionné précédemment, les ondes thêta et alpha sont nettement prédominantes durant ce stade (Carskadon et al., 2005). De plus, le SP monopolise approximativement entre 20% et 25% de la durée totale de sommeil (Hirshkowitz, 2004).

Le sommeil lent et le sommeil paradoxal décrits précédemment forment des séquences qu'on appelle cycles de sommeil, d'une durée moyenne de 70 à 120 minutes. Des différences observables distinguent la composition précise des cycles selon qu'ils se déroulent en début, au milieu ou en fin de nuit. Chaque cycle débute par une période de SL, suivie d'une période de SP. Par contre, la prépondérance du SLP dans le SL caractérise les premiers cycles de la nuit, alors que la plus grande durée des épisodes de SP se retrouve en fin de nuit. Ainsi, la proportion de SLP décroît graduellement au fur et à mesure que la nuit progresse pour éventuellement devenir pratiquement inexistante lors des derniers cycles. C'est le stade 2 qui réagit de manière inversement proportionnelle, en occupant une place croissante dans les épisodes de SL en fin de nuit (Carskadon et al., 2005).

Modèle de régulation du sommeil à deux processus

Un aspect important dans l'étude du sommeil humain consiste en la régulation des cycles veille-sommeil. Effectivement, afin de bien comprendre les mécanismes impliqués dans le fonctionnement du sommeil proprement dit, il convient de saisir le mieux possible comment on y entre et comment on en ressort, ainsi que ce qui pousse l'organisme vers chacun de ces états bien distincts. Le modèle dominant en la matière est axé sur l'interaction des processus homéostatique et circadien (Borbély, 1982; Carrier et al., 2009; Dijk & Czeisler, 1994). Le

premier de ces processus représente les variations de la propension au sommeil en fonction de la durée de l'éveil précédent, tandis que le second réfère aux fluctuations rythmiques de cette même propension au sommeil orchestrées par une horloge biologique interne (Dijk et al., 1992).

Le processus homéostatique se traduit par l'intensité du sommeil, quantifié par la proportion de SLP et la puissance spectrale en sommeil lent dans les bandes de fréquences lentes (0.25 à 4.5 Hz), aussi appelée activité à ondes lentes (AOL). Théoriquement, l'intensité d'un épisode de sommeil est directement reliée à la durée de la période d'éveil précédant celui-ci (plus il y a longtemps qu'on est éveillé, plus l'épisode de sommeil subséquent montrera une AOL élevée) (Achermann et al., 1993). Inversement, l'intensité d'un épisode de sommeil décroît avec le nombre d'heures de sommeil (plus il y a longtemps qu'on dort, plus l'AOL est basse) (Aeschbach & Borbély, 1993).

Le processus circadien, d'autre part, est généré par l'horloge biologique, et est mesurable chez l'être humain par les fluctuations des sécrétions d'hormones telles le cortisol et la mélatonine, ainsi que par les variations de la température corporelle (Mistlberger, 2005). L'horloge biologique, synchronisée au monde extérieur principalement par l'entremise de la lumière, contrôle ainsi la propension circadienne au sommeil et à l'éveil (Mistlberger, 2005). Étonnamment, la pression circadienne à l'éveil atteint ses sommets environ deux heures avant les heures habituelles de coucher alors que la propension circadienne au sommeil est maximale quelques heures avant le lever, contrecarrant la pression homéostatique au sommeil qui s'accumule au cours de la journée et qui diminue au cours de l'épisode de sommeil.

L'interaction continue des deux processus expliquerait non seulement l'alternance caractérisant le cycle veille-sommeil, mais aussi la consolidation des périodes d'éveil d'environ 16 heures et des périodes de sommeil d'environ 8 heures (Dijk & Czeisler, 1994).

Sommeil et vieillissement

Les habitudes de sommeil changent avec l'âge. Effectivement, l'adulte moyen a tendance à dormir moins en vieillissant, à se coucher plus tôt et aussi à se lever plus tôt (Carrier et al., 1997). De plus, il a été observé qu'au milieu de l'âge adulte, soit de 40 à 60 ans environ, plusieurs modifications apparaissent graduellement dans le sommeil chez l'humain. L'efficacité du sommeil, c'est-à-dire la proportion de l'épisode de sommeil où l'individu dort, ainsi que le pourcentage de SLP diminuent, alors que le pourcentage de stade 2 augmente (Landolt et al. 1996; Carrier et al., 2001).

Une désynchronisation corticale, observable lors des périodes de SL, fait également partie des conséquences du vieillissement sur le sommeil humain. En effet, l'analyse spectrale démontre qu'avec l'âge, on remarque une baisse de puissance dans les fréquences delta et sigma, accompagnée d'une hausse de la puissance spectrale en bêta (Carrier et al., 2001; Dijk et al., 1989; Landolt et al., 1996; Wei et al. 1999). On note également une diminution du nombre et de l'amplitude des oscillations lentes et des fuseaux de sommeil chez les personnes d'âge moyen comparativement aux sujets jeunes (Carrier et al. 2011; Martin et al., 2012).

Enfin, le cycle veille-sommeil semble devenir plus sensible aux défis tant

externes qu'internes au cours du vieillissement. Par exemple, lorsqu'un épisode de sommeil survient dans une phase circadienne où la propension à l'éveil est élevée, comme durant le jour, les personnes d'âge moyen montrent plus de difficultés à maintenir le sommeil que les sujets jeunes (Gaudreau et al., 2001; Carrier et al. 2009; Dijk et al., 1999). Des études ont également montré qu'une augmentation du cortisol (hormone associée au stress) perturbait davantage le sommeil des personnes d'âge moyen que celui des jeunes (Vgontzas et al., 2001). Enfin, plusieurs études ont montré que les personnes plus âgées avaient plus de difficulté en situations de décalage horaire ou de travail en rotation (Dijk et al., 1999; Gaudreau et al., 2001).

La consommation de caféine constitue un autre défi exercé sur le cycle éveil-sommeil, mais peu d'études ont évalué l'interaction possible de ses effets au cours du vieillissement. Nous aborderons, dans les pages qui suivent, plusieurs aspects relatifs à la caféine, ainsi que ses caractéristiques principales et ses modes d'action.

LA CAFÉINE

À notre époque, le rythme accéléré de la vie active dans les pays industrialisés est particulièrement propice à l'utilisation de la caféine pour ses propriétés stimulantes. Même si conséquemment, la consommation de produits contenant de la caféine est aujourd'hui extrêmement répandue à travers le monde, il n'en fut pas toujours ainsi. En fait, en ce qui a trait au café lui-même, son utilisation hors du monde arabe est relativement récente, soit seulement depuis le XVI^e siècle environ (Nehlig, 1999).

En ce qui a trait aux quantités de caféine consommée, notons que chez l'adulte, les produits les plus consommés contenant de la caféine sont bien sûr le café et le thé, alors que les boissons gazeuses et le chocolat sont les plus populaires chez l'enfant. Une tasse de café (250 ml) contient entre 40 et 180 mg de caféine (Barone & Roberts, 1996), dépendant de plusieurs facteurs dont principalement la méthode de filtration (expresso, turc, percolateur, etc.), mais aussi le type de grain utilisé, la torréfaction et la mouture entre autres choses. Une tasse de café « filtre » du commerce contiendra autour de 100 mg de caféine alors qu'un espresso en contient environ 80 mg. Une tasse de thé, d'autre part, aura une concentration de caféine qui varie de 30 à 60 mg environ, dépendant surtout du temps d'infusion (Chin et al., 2008). D'ailleurs, selon ces mêmes chercheurs, la plupart des variétés de thés contiendront de 40% à 80% plus de caféine par tasse s'ils sont infusés 5 minutes plutôt qu'une seule. Ainsi, leurs résultats permettent d'affirmer que le thé en général contient habituellement moins de caféine que le café ou les boissons énergisantes mais plus que les boissons gazeuses comme les colas.

Les sources de caféine dans l'alimentation sont aujourd'hui plus nombreuses que jamais, en partie depuis l'apparition dans le commerce, il y a une vingtaine d'années, des boissons énergisantes. La majorité de ces breuvages, aux propriétés psychostimulantes et très populaires chez les jeunes, s'apparentent désormais par leur forme aux boissons gazeuses traditionnelles, dont certaines comme les colas contiennent elles-mêmes une petite quantité de caféine, mais présentent une concentration de caféine nettement supérieure. Par exemple, un contenant de 250 ml de la marque la plus connue et consommée de boisson énergisante, Red Bull®, contient 80 mg de caféine comparativement à 32 environ dans la même quantité de Coca-Cola®, pour une concentration de caféine 2,5 fois plus élevée. Bien sûr, plusieurs autres produits de consommation courante, dont le chocolat et le thé pour ne nommer que ceux-là, contiennent aussi de la caféine en proportions variables, tel que mentionné précédemment.

Pharmacologie de la caféine

Le corps humain absorbe la caféine rapidement et efficacement, et la dose ingérée prédit de façon précise la concentration qu'on pourra trouver dans les tissus (Dews, 1982). Des fluides corporels comme le lait maternel, le sperme ou le liquide amniotique montrent des concentrations hautement corrélées à sa concentration sanguine, et sa concentration salivaire dépasse fréquemment 75% des concentrations plasmatiques (Griffiths et al., 2003). La demi-vie d'élimination de la caféine est habituellement de 4 à 6 heures en moyenne (Goldstein et al., 1965b; Kaplan et al., 1997) bien que d'importantes variations inter-individus sont relevées. La caféine consommée oralement prend de 30 à 60 minutes en moyenne avant d'atteindre sa

concentration sanguine maximale, mais plus la dose et la fréquence de consommation augmente, plus cette durée augmente aussi (Kaplan et al., 1997).

Les différents effets observables de la caféine se situent principalement aux niveaux physiologique, psychologique et émotif. Ainsi, une augmentation significative de certains indicateurs métaboliques, comme la fréquence respiratoire ou le pouls cardiaque, de la vigilance, tant subjective qu'objective, de la concentration, de la performance à des tâches motrices ou cognitives, ou encore du sentiment global de bien-être, sont des manifestations courantes des effets positifs fréquemment décrits dans la littérature, conséquemment à l'ingestion de doses moyennes (de 300 à 600 mg) ou même faibles (moins de 300 mg) de caféine (Goldstein, 1964 ; Griffiths et al., 1990 ; Leathwood et al., 1983 ; Lieberman et al., 1987 ; Silverman et al., 1992). Par contre, la nature des effets comportementaux de cette substance paraissent dépendre de la dose consommée (Goldstein et al., 1965a; Hindmarch et al., 2000). En effet, des effets habituellement jugés plutôt négativement, tels l'anxiété, la nervosité, les palpitations cardiaques et les tremblements, ou une diminution des performances cognitives sont pour leur part observés suite à l'ingestion de doses élevées (600 mg et plus) (Sicard et al., 1996 ; Green & Suls, 1996). Les effets de la caféine sur le sommeil seraient donc également dépendants de la dose administrée; des doses très élevées seraient susceptibles de produire des effets indésirables, alors que les doses moins élevées entraîneraient les effets comportementaux bénéfiques recherchés, en minimisant les impacts négatifs sur le sommeil, selon d'autres chercheurs (Hasenfratz & Battig, 1994).

Les effets de la caféine sur le sommeil peuvent être étudiés subjectivement ou

objectivement, dépendamment des objectifs visés par l'étude. Les sujets rapportent une diminution de la durée et de la qualité du sommeil, ainsi qu'une augmentation de la latence au sommeil et de l'agitation pendant celui-ci, suite à l'ingestion de caféine (Bonnet et al., 1992; Goldstein, 1964; Goldstein et al., 1965b; James, 1998; Karacan et al., 1976). Ces observations sont d'ailleurs corroborées objectivement, lorsque des doses de caféine sont administrées en soirée (Bonnet et al., 1992; Karacan et al., 1976). De plus, le SLP serait aussi réduit, selon plusieurs études (Bonnet et al., 1992; Carrier et al., 2007; Karacan et al., 1976; Landolt et al., 1995). Par exemple, une de ces études issue de notre laboratoire démontre que la caféine ingérée juste avant le coucher, en doses totales de 200 mg, réduisait le SLP de façon similaire en sommeil nocturne et en sommeil de récupération le jour suite à une privation de sommeil. (Carrier et al., 2007).

D'autre part, une étude démontre que comparativement au placebo, l'administration de 200 mg de caféine diminue la puissance spectrale dans les bandes de fréquences basses telles que les ondes delta, tout en augmentant au contraire celle des bandes de fréquences élevées, telles que les ondes sigma et bêta (Drapeau et al., 2006). Dans la même veine, Landolt et ses collaborateurs avaient présenté précédemment des résultats où la caféine administrée en soirée, en petites doses de 100 mg seulement, réduisait significativement, comparativement à un placebo, l'AOL durant le sommeil subséquent (Landolt et al., 1995). Une autre étude du même auteur a montré que comparativement à un placebo, la caféine a réduit l'activité thêta durant l'éveil de sujets en privation de sommeil, tout en atténuant les effets de cette privation de sommeil sur la puissance spectrale durant l'épisode de sommeil de récupération. Plus précisément, la privation de sommeil a engendré, dans l'épisode de sommeil de récupération

suivant en condition placebo, des augmentations de puissance spectrale dans les bandes de fréquences delta et thêta (0,25 à 8,0 Hz) ainsi que des diminutions de puissance spectrale dans les bandes de fréquence bêta (12 Hz et plus). Ces variations ont toutefois été significativement atténuées par l'effet de la caféine par rapport au placebo (Landolt, 2004).

Au niveau de la topographie des effets de la caféine sur l'EEG, la diminution de puissance spectrale en delta occasionnée par la caféine est très comparable dans les régions corticales frontale, centrale et pariétale mais non significative en occipitale, et son augmentation en sigma est significative dans les régions centrale et pariétale seulement (Landolt et al., 1995). Des effets similaires sont rapportés dans une étude de notre laboratoire; diminution de puissance spectrale en delta occasionnée par la caféine, dans les régions frontale, centrale et pariétale du cortex, mais pas dans les régions préfrontale et occipitale, ainsi qu'augmentation significative de puissance spectrale en bêta dans les régions corticales frontale et centrale (Drapeau et al., 2006).

Caféine et vieillissement

Tout d'abord, il est important de préciser que les écrits sont très limités à propos des effets conjoints de la caféine et du vieillissement sur le sommeil. Qui plus est, ces quelques recherches n'ont trouvé que très peu d'effets de la caféine reliés à l'âge, ceux-ci ayant trait principalement aux puissances spectrales de l'EEG. L'une de ces études, tout en démontrant des effets similaires de la caféine chez les sujets jeunes et ceux d'âge moyen sur les variables polysomnographiques du sommeil, a fait ressortir qu'une suppression de la puissance

spectrale, dans les basses fréquences delta de la région préfrontale du cortex, n'était observable que dans le groupe d'âge moyen (Drapeau et al., 2006). De plus, on note chez les sujets d'âge moyen, mais non chez les jeunes, une augmentation de la puissance spectrale en région pariétale dans plusieurs bandes de fréquences alpha et bêta, dans la condition caféine comparativement à la condition placebo (Drapeau et al., 2006). Dans une autre recherche de notre équipe, axée sur les impacts de la caféine sur le sommeil diurne de récupération, les sujets jeunes et d'âge moyen ont montré des effets similaires de la caféine, tant au niveau polysomnographique qu'en analyse spectrale. En effet, les diminutions de l'efficacité et de la durée de sommeil, ainsi que du SLP et du sommeil paradoxal suite à l'ingestion de caféine, ont été semblables pour les deux groupes d'âge. Il en fut de même pour la réduction de la synchronisation de l'ÉEG de sommeil du SL, se traduisant par des réductions de puissance spectrale en delta, thêta et alpha, ainsi qu'une augmentation en bêta. Cependant, les effets conjugués de la caféine et de l'âge des participants ont rendu le sommeil des sujets plus âgés particulièrement sensible au signal circadien d'éveil. En effet, le groupe d'âge moyen a démontré une moyenne d'efficacité de sommeil de 50% et ces individus ont dormi environ la moitié de la durée habituelle de leur sommeil nocturne, contrairement aux jeunes (Carrier et al., 2009).

Pour résumer, malgré quelques différences pointues qui suggèrent une sensibilité accrue du sommeil aux effets de la caféine en vieillissant, notons qu'en général, très peu d'impacts combinés du vieillissement et de la caféine ont été découverts à ce jour. Cependant, un détail fondamental mérite une attention particulière au sujet de l'interaction potentielle entre la caféine et le vieillissement. En premier lieu, soulignons que les études portant sur le

sujet ont évalué une population de consommateurs réguliers de caféine, alors que l'influence des habitudes de consommation prend une importance toute particulière au cours du vieillissement. Effectivement, les adultes qui montreraient une augmentation de leur sensibilité aux effets de la caféine avec l'âge, surtout si l'on pense à ses effets indésirables, réduiront fort probablement leur consommation au fil des ans, alors que certains cesseront même totalement d'en consommer. Il devient alors fort probable qu'une majorité de consommateurs réguliers de caféine d'âge moyen seront des sujets de recherche sur lesquels le vieillissement n'a pas amplifié outre mesure les impacts négatifs de la caféine (Carrier et al., 2007; Soroko et al., 1996). Cette simple supposition porte à croire qu'une proportion importante de candidats d'âge moyen, spécifiquement ceux dont l'âge augmente les effets indésirables de la caféine, seraient exclus d'office des études visant leur groupe d'âge, en ne rencontrant pas les critères de consommation minimale de caféine. Inutile d'ajouter à quel point les différences entre les groupes d'âge s'en trouveraient par conséquent réduites. De plus, les consommateurs réguliers d'âge moyen, si l'hypothèse de la tolérance dont nous allons parler dans les lignes qui suivent s'avère juste, pourraient avoir développé avec les années une tolérance aux effets de la caféine en général, sur le sommeil en particulier, ce qui réduirait d'autant plus les différences observables entre les différents groupes d'âge.

Tolérance à la caféine

La tolérance aux effets de la caféine est un sujet passionnant, quoique relativement peu documenté à la fois. La tolérance se manifeste chez un individu lorsque l'effet d'une substance spécifique diminue avec le temps, malgré une exposition constante et répétée, démontrant une

certaine adaptation à cette substance (Rottman et al., 2009). Malgré qu'il soit communément admis qu'une consommation habituelle, de caféine ou d'autres substances ayant des propriétés pharmacodynamiques, mène au développement d'une tolérance à cette substance, la preuve scientifique de cela se fait toujours attendre et n'est pas simple à établir.

Les recherches ayant montré une tolérance potentielle aux effets de la caféine sont très rares, particulièrement chez l'humain. En fait, à notre connaissance, une seule étude chez l'humain montre qu'une administration de doses quotidiennes très élevées de caféine, soit 400 mg de caféine 3 fois par jour durant une semaine complète, entraîne des résultats appuyant l'hypothèse du développement d'une telle tolérance (Bonnet et al., 1992). Spécifiquement, ce protocole impliquait la prise d'un placebo pendant deux jours (5 doses), en commençant immédiatement avant la première nuit expérimentale, suivies par la prise de caféine pendant les 7 jours suivants (20 doses), avant de revenir à 6 doses de placebo couvrant les 2 derniers jours consécutifs en laboratoire. Tous les sujets revenaient ensuite pour une nuit contrôle 4 jours plus tard (15^e nuit du protocole), et recevaient une dose de placebo avant le coucher et deux autres le lendemain pour compléter l'étude. Ces chercheurs ont ainsi mis en relief que certaines variables objectives reliées à l'anxiété, ainsi que des variables de sommeil associées à l'insomnie, soient l'efficacité de sommeil et la latence au sommeil, ont augmenté après l'administration initiale de caféine, pour ensuite diminuer graduellement pendant l'administration soutenue et régulière, ce qui leur permettra donc de conclure à un effet d'adaptation ou de tolérance à la substance. Néanmoins, cette étude propose des interprétations très nuancées quant à une potentielle tolérance concernant certaines variables subjectives, pour lesquelles leurs résultats ne sont guère aussi concluants. Notons simplement

l'exemple de 4 des 6 échelles utilisées dans cette étude pour mesurer l'humeur des sujets, où les résultats obtenus ont continué à se dégrader pendant toute la durée d'administration de caféine, indiquant plutôt un impact maintenu de la substance qu'une quelconque tolérance en développement chez les sujets.

D'autres auteurs ont évalué la tolérance à une substance en comparant les effets de la caféine entre consommateurs légers (communément appelés « naïfs ») et modérés de caféine (Colton et al., 1967). Il est toutefois important dans ce cadre théorique de contrôler le plus possible les différences préexistantes pouvant distinguer ces deux groupes. De plus, dans le cas d'une substance impliquant dépendance et sevrage comme la caféine, il est primordial de tenir compte de ces aspects pouvant biaiser les résultats directement et grandement. Les symptômes de sevrage à la caféine incluant, sans s'y limiter, la fatigue excessive, les changements dysphoriques de l'humeur et les maux de tête plus ou moins importants, peuvent influencer de façon importante les résultats obtenus (Griffiths et al., 1990). Par ailleurs, comme le niveau sanguin de caféine doit être sensiblement le même pour tous les sujets au moment de l'expérimentation, ce qui implique que les sujets ne peuvent maintenir leur consommation habituelle sans engendrer une trop grande variabilité inter-sujets, il est d'autant plus complexe d'atteindre cet objectif expérimental de manière entièrement satisfaisante.

Une étude a mesuré subjectivement les impacts de la caféine sur le sommeil en fonction des habitudes de consommation des sujets choisis (Goldstein, 1964). Or, suite à l'ingestion de faibles doses de caféine juste avant le coucher, soit 200 mg sous forme de

capsule ou 150 mg ajoutés à du café décaféiné, ceux qui en consommaient peu révélèrent que leur sommeil était de moins bonne qualité, qu'ils avaient plus d'éveils nocturnes et que leur latence au sommeil était augmentée. En contrepartie, les consommateurs réguliers de caféine rapportaient, sous les mêmes conditions expérimentales, significativement moins d'effets (Colton et al., 1967; Goldstein, 1964). Ces données suggèrent une tolérance, du moins partielle, des effets de la caféine sur le sommeil.

D'autres études ont dévoilé des pistes de tolérance possible, dont une ayant soumis 2 groupes expérimentaux à 4 jours d'augmentation graduelle de la consommation de caféine ou à un placebo, suivis de 14 jours d'administration de doses élevées ou de placebo. Après un total de 18 jours consécutifs d'exposition à la caféine ou à un placebo, une administration subséquente de caféine a engendré des effets significatifs sur l'humeur du groupe placebo seulement, contrairement au groupe caféine. En effet, après l'exposition continue à un placebo ou à la caféine, l'administration de caféine a produit des effets subjectifs sur l'humeur pour les sujets du groupe de la condition placebo, alors que les sujets du groupe caféine semblaient avoir développé de la tolérance suite à leur exposition chronique à la caféine. De plus, ces deux groupes ne présentaient pas de différence marquée pendant les 18 jours d'exposition chronique quant aux diverses mesures subjectives, ce qui tend à démontrer indirectement, selon ces chercheurs, le développement d'une forme de tolérance (Evans & Griffiths, 1992).

Par contre, plusieurs chercheurs ont plutôt constaté que la preuve du développement d'une éventuelle tolérance à la caféine est loin d'être facile à établir. À titre d'exemple, une étude a démontré que suite à une administration constante de doses moyennes de caféine

durant 6 jours consécutifs chez des consommateurs réguliers de caféine, la durée du sommeil, lors de la septième nuit, augmente de manière significative et sa qualité subjective est meilleure lorsqu'un placebo est consommé au lieu de la caféine au septième jour (James, 1998). Ces résultats semblent indiquer que les consommateurs réguliers de caféine continuent d'éprouver des impacts négatifs sur leur sommeil malgré une exposition constante. Un autre lien très semblable avec les habitudes de consommation est illustré par le fait qu'une consommation habituelle supérieure de caféine est associée à une meilleure qualité subjective du sommeil en condition placebo, comparativement au sommeil habituel (Goldstein et al., 1965b). Dans ces deux dernières études, il devient clair selon les auteurs qu'un sommeil altéré par une consommation régulière de caféine serait devenu la référence pour les sujets consommateurs, ce qui les mènerait à décrire une nuit de sommeil sans caféine comme « meilleure que d'habitude ». Après un certain temps, selon cette hypothèse, les consommateurs réguliers de caféine seraient tout simplement habitués à un sommeil moins efficace et de moins bonne qualité, et c'est conséquemment en l'absence de caféine qu'ils constateraient une différence positive. Il y aurait donc, selon ces études, peu ou pas de tolérance du tout qui se soit développée, du moins concernant les effets de la caféine sur le sommeil, car la qualité de celui-ci semble demeurer affectée négativement par une consommation régulière et constante de doses moyennes de caféine.

Entre les hypothèses de la tolérance complète et de l'absence de tolérance à la caféine, il y a possibilité de tolérance partielle, ou incomplète, qui est évoquée par certains autres chercheurs. Parmi eux, Farag et ses collègues (2005) ont évalué les effets objectifs de l'administration de 750 mg de caféine au cours d'une journée-test en laboratoire, après 5 jours

de doses moyennes ou élevées de caféine (respectivement 300 mg et 600 mg quotidiennement), ou d'un placebo, auto-administrés à la maison. Ce protocole étudiait seulement des consommateurs réguliers de caféine et a permis de démontrer une tolérance partielle aux effets de la caféine sur la pression sanguine. Comparativement à la condition placebo, seul le groupe de consommation élevée (600 mg) a développé une forme de tolérance. L'autre groupe (300 mg) a continué à manifester des effets significatifs sur la pression sanguine suite à l'administration de caféine de la journée-test. Tel que mentionné par ces auteurs, comme la majorité de la population nord-américaine consomme de la caféine en quantité moyenne, leur étude confirme qu'une bonne partie de celle-ci subit des effets persistants de la caféine malgré une consommation régulière, du moins en ce qui a trait à la pression sanguine.

Une autre hypothèse propose une interaction entre le métabolisme de la caféine et le développement en parallèle d'une tolérance à celle-ci. Tout d'abord, la caféine est ingérée et l'organisme commence son métabolisme, pendant que les mécanismes de tolérance s'activent en parallèle. Ensuite, plus il y a de caféine à métaboliser dans l'organisme, plus les mécanismes de tolérance deviennent saturés, et plus des effets de la caféine se manifestent en échappant à la tolérance. Donc, ces chercheurs avancent que les mécanismes de tolérance à la caféine ne fonctionneraient plus lorsque les doses ingérées sont trop élevées, car le corps n'arriverait plus à « traiter » toute la caféine. D'ailleurs, cette hypothèse est applicable à une consommation régulière de doses très élevées de caféine (environ 6 à 11 tasses de café par jour). Un aspect très intéressant de hypothèse mise de l'avant par ces chercheurs concerne le renouvellement de la tolérance à chaque nuit. En effet, Denaro et son équipe (1991) proposent

également que la tolérance développée pendant le jour disparaîtrait graduellement mais rapidement au cours de la nuit, pendant le sommeil, quand l'organisme dégrade la caféine et s'en défait. Ceci expliquerait donc clairement, selon eux, le fait que les consommateurs réguliers de caféine redeviennent sensibles à la caféine au lever, chaque matin.

En résumé, alors que certains chercheurs parlent de tolérance complète aux effets de la caféine (Bonnet et al., 1992; Colton et al., 1967; Evans et al., 1992), d'autres concluent qu'il ne se développe pas de telle tolérance chez l'humain (James, 1998 ; Goldstein et al., 1965b). Entre les deux, plusieurs avis coexistent, dont l'opinion que la tolérance est incomplète et dépend de la dose administrée (Farag et al., 2005b; Farag et al., 2005a), alors que d'autres encore avancent que la tolérance s'établirait au cours de la journée chez les consommateurs réguliers de caféine, pour disparaître ensuite au cours du sommeil, engendrant ainsi une sensibilité renouvelée pour le café matinal du lendemain (Denaro et al., 1991).

PROBLÉMATIQUE ET HYPOTHÈSES

Problématique

La littérature scientifique portant sur les impacts de la caféine sur le sommeil est abondante. La caféine diminue la durée du sommeil, l'efficacité du sommeil, le sommeil lent profond et l'activité à ondes lentes tout en augmentant la latence au sommeil ainsi que la proportion de stade 2 (Bonnet et al., 1992; Goldstein, 1964; Goldstein et al., 1965b; James, 1998; Karacan et al., 1976). Le sommeil change aussi au cours du vieillissement. Ainsi, on note que comparativement aux jeunes, les personnes plus âgées montrent des diminutions de l'efficacité de sommeil et du SLP ainsi qu'une augmentation du pourcentage de stade 2 (Landolt et al. 1996; Carrier et al., 2001). Grâce à l'analyse spectrale, on a pu déceler des baisses de puissance en delta et sigma, ainsi que des hausses en alpha et bêta durant le sommeil lent, attribuables au vieillissement (Carrier et al., 2001; Dijk et al., 1989; Landolt et al., 1996; Wei et al. 1999). Finalement, on remarque qu'avec l'âge, le sommeil semble devenir plus sensible aux pressions, tant externes qu'internes (Gaudreau et al., 2001; Carrier et al. 2009; Dijk et al., 1999; Vgontzas et al., 2001), et la caféine peut représenter un bon exemple de pression appliquée sur le sommeil. Cependant, seule une infime partie de ces recherches ont évalué si le vieillissement accentuait les effets de la caféine sur le sommeil et étonnamment, peu d'effets sont ressortis de ces études, qui utilisaient par ailleurs pour la plupart des sujets consommateurs de caféine. Or, nous pensons que ces études puissent sous-estimer les différences d'âge en ce qui a trait aux effets de la caféine, car les individus qui deviendraient plus sensibles aux effets de la caféine en vieillissant pourraient tout simplement avoir cessé

d'en consommer, et ainsi avoir été exclus de ces études. De plus, comme certaines études suggèrent qu'on l'on puisse développer une tolérance aux effets de la caféine, les individus d'âge moyen qui consomment encore régulièrement de la caféine pourraient tout simplement être moins sensibles à ces effets, vu leur nombre d'années de consommation.

Il nous a donc paru intéressant de comparer les effets de la caféine chez des participants jeunes et plus âgés, en considérant leurs habitudes de consommation de caféine. La présente étude a donc pour principal objectif de comparer les effets de l'administration de 200 mg de caféine et d'un placebo en soirée, sur des variables objectives du sommeil, chez des sujets jeunes et d'âge moyen ayant une consommation habituelle faible ou modérée de caféine.

Hypothèses de recherche

Nous prévoyons que comparativement à la condition placebo, l'administration de 200 mg de caféine avant le coucher augmentera la latence au sommeil et diminuera la durée du sommeil, l'efficacité du sommeil, et la quantité de sommeil lent profond. Nous prévoyons que les effets de la caféine sur le sommeil seront plus marqués chez les consommateurs légers que chez les consommateurs modérés, ce qui appuierait l'hypothèse de la tolérance dans la littérature actuellement disponible (Colton et al., 1967; Goldstein, 1964). Nous prédisons également que les effets de la caféine seront plus marqués chez les sujets d'âge moyen que chez les sujets jeunes et ce, principalement pour les consommateurs légers de caféine.

ARTICLE

Consumption habits modulate the effects of caffeine
on sleep in young and middle-aged adults

Frédéric Lupien, B.Sc.^{a,c}, Julie Carrier Ph.D.^{a,b,c}

^a Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, QC, CANADA

^b Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, QC, CANADA

^c Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, CANADA

To be submitted: undetermined

Corresponding author:

Julie Carrier, Ph.D.

Center for Advanced Research in Sleep Medicine

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400 boul. Gouin Ouest

Montréal, QC, Canada

H4J 1C5

Tel: 514-338-2222, ext. 3010

Fax: 514-338-2531

<http://www.ceams-carsm.ca/>

Keywords: caffeine, sleep, aging, consumption habits, EEG

ABSTRACT

Caffeine affects sleep in a significant way, impairing its quality. Sleep itself gradually changes during aging, and seems to become more sensitive to challenges. The purpose of this study is to compare the effects of 200 mg of caffeine on polysomnographic sleep in young (20-30 years old) and middle-aged subjects (40-60 years old) in relation to their caffeine consumption habits. Twenty-six moderate consumers (100-300 mg / day) and twenty-four light consumers (<50 mg / day) participated in this double blind counterbalanced crossover design. Subjects were administered a 100 mg caffeine capsule or a placebo (lactose) three hours before sleep, and the remaining dose (100 mg) one hour before sleep. Compared to the placebo condition, caffeine increased the duration of wakefulness in the last third of the night for middle-aged subjects only. Furthermore, caffeine also decreased total sleep time and sleep efficiency more significantly in light consumers than in moderate consumers, although a correlation between these results and salivary concentration differences was found. Caffeine also increased sleep latency, percentage of time spent in stage 1 and wake after sleep onset, and reduced sleep efficiency and sleep duration for all groups. There was no significant interaction between age, consumption habits and the effects of caffeine on sleep. We suggest that the combination of consumption habits and caffeine leads to a partial tolerance to caffeine effects for moderate consumer subjects, and that sleep is more vulnerable to challenges for the middle-aged, especially at the end of the night.

INTRODUCTION

Caffeine is the most widely consumed psychoactive substance of our times. In Canada and the US, mean consumption of caffeine from all sources is estimated to be 210-238 mg a day per person (Barone and Roberts, 1996). Moreover, according to an American survey that consulted over 1500 individuals, approximately 78% of the population consumes at least one caffeinated beverage daily, while around 25% consumed 4 or more (National Sleep Foundation, 2005).

Caffeine is an antagonist to adenosine receptors, specifically A1 and A2A (Landolt et al., 2004). Caffeine reaches its maximum blood concentration in 30 to 60 minutes, and its average half-life in the human body is 4 to 6 hours (Goldstein *et al.*, 1965b).

Caffeine has important effects on subjective and polysomnographic (PSG) sleep variables. It increases sleep latency and awakenings during sleep, decreases sleep efficiency, and reduces slow wave sleep (Bonnet et al., 1992; Goldstein, 1964; Goldstein et al., 1965b; James, 1998; Karacan et al., 1976). Caffeine also reduces spectral power in delta and increases spectral power in beta frequencies (Drapeau, 2006; Landolt, 2004) .

Humans show important changes in the sleep-wake cycle in the middle years of life (40 to 60 years old). In comparison with young adults (20 to 39 years old), middle-aged subjects present less total sleep time, with earlier bedtimes and wake times (Carrier et al., 1997). Other consequences on sleep are also related to getting older: sleep efficiency and slow-wave sleep

percentage decrease, whereas stage 2 percentage increases (Landolt et al. 1996; Carrier et al., 2001). Aging is also associated with lower cortical synchronization during non-rapid-eye-movement (NREM) sleep as indicated by lower spectral power in delta (less than 4 Hz) and sigma (between 12-15 Hz) frequency bands, which indicate a lower number of slow-waves (SW) and spindles (11-15 Hz), but higher spectral power in beta frequencies (Carrier et al., 2001; Dijk et al., 1989; Landolt et al., 1996; Wei et al. 1999). Interestingly, caffeine seems to mimic some of those aging effects, reducing spectral power in the low frequency bands while increasing those in the higher frequency range (Carrier et al., 2009; Drapeau et al., 2006).

Getting older does not only mean sleep modifications, but also becoming more sensitive to challenges affecting the sleep-wake cycle. For example, scheduling a sleep episode at an abnormal circadian phase, or dealing with a significant rise in stress-related hormones like cortisol, has a greater impact on older people's sleep-wake cycles than on those of younger participants (Gaudreau et al., 2001; Vgontzas et al., 2001; Carrier et al. 2009; Dijk et al., 1999).

Very little information is currently available concerning the combined effects of caffeine and aging on sleep, and the few studies that have been done did not reveal important age-related differences in the effects of caffeine on sleep. One study showed that caffeine produced similar effects on the sleep of young and middle-aged subjects, although some effects on quantitative sleep EEG occurred only in the middle-aged subjects. More specifically, suppression of spectral power in low delta frequencies in the prefrontal area and a rise in spectral power in high alpha and beta frequencies, in the parietal region, were observed

solely in middle-aged subjects (Drapeau et al., 2006). These subtle quantitative EEG results suggest increased sleep sensitivity to the effects of caffeine in the middle years of life. Another study evaluated the effects of caffeine prior to daytime recovery sleep in young and middle-aged subjects (Carrier et al. 2009). Caffeine decreased sleep efficiency, sleep duration, SWS and REM sleep during daytime recovery sleep similarly in both age groups. Caffeine also reduced NREM sleep EEG synchronization during daytime recovery sleep (reduced delta, theta and alpha power and greater beta power). Whereas caffeine effects were similar in young and middle-aged subjects, the combined influence of age and caffeine made the sleep of middle-aged subjects particularly vulnerable to the circadian waking signal. On average, middle-aged subjects had a mean sleep efficiency of 50% and slept half their normal nocturnal sleep duration when they used caffeine prior to daytime recovery sleep (Carrier et al., 2009).

These few studies evaluated age-related effects of caffeine on sleep in regular caffeine consumers. The impact of caffeine consumption habits is especially relevant in aging. Subjects who are more sensitive to age-related effects of caffeine may reduce or even stop consuming caffeine as they grow older, which would then exclude them from studies on moderate consumers and reduce age-related differences in the effects of caffeine. Moreover, regular caffeine consumers may have developed a tolerance to it, which would have an impact on results by reducing the effects of caffeine on sleep.

Tolerance to a substance appears when the effects caused by it diminish with time, as a person is repeatedly exposed to the substance and adapts to it. Only a few studies have indirectly assessed sleep's tolerance to the effects of caffeine and the results are unclear. A

specific study, which was not precisely focused on tolerance to caffeine, showed that the distribution of light, moderate or high consumers does not seem to differ between good and bad sleepers (Tiffin et al., 1995). These results seem to support the tolerance development hypothesis, which considers that higher caffeine consumption is not associated to lower sleep quality. One way to study tolerance to the effects of caffeine is to compare its effects in low and moderate caffeine users. To our knowledge, only three studies have compared the effects of caffeine on subjective sleep measures in low and regular caffeine consumers and they only included young subjects (Colton et al., 1967; Goldstein, 1964; Goldstein et al., 1965b). Two of those studies discovered that with the administration of small doses of caffeine, low caffeine consumers reported worse sleep quality, longer sleep latency and more awakenings than usual, whereas regular consumers reported significantly smaller effects, supporting the tolerance hypothesis (Colton et al., 1967; Goldstein, 1964). However, Goldstein and his colleagues (1965b) further questioned the whole possibility of tolerance to caffeine, after uncovering that regular consumers reported sleeping “more soundly than usual” in the placebo condition, compared to the caffeine condition, indicating that a state of altered sleep due to regular caffeine consumption might have become their subjective standard reference when it comes to sleep quality.

In the present study, we compare the effects of 200 mg of caffeine administered during the evening, on sleep in young and middle-aged subjects, low (no more than the equivalent of one coffee per two days) and moderate (1 to 3 caffeinated beverages daily) caffeine consumers. We expected that caffeine will increase sleep latency, decrease sleep efficiency, and decrease sleep duration and the amount of stage 2 sleep. We predicted that light

consumers will show stronger effects of caffeine compared to moderate consumers, supporting the tolerance development hypothesis. Finally, we predicted that in middle-aged participants, compared to the young ones, caffeine will have greater effects on sleep, especially in the low consumers group.

METHOD

Subjects

Fifty healthy subjects were divided into four groups: 1) Young (20-30 years) light caffeine consumers (Y-Light; n=12; 6 women, 6 men, mean age=21.7, SD=1.7); 2) Young moderate caffeine consumers (Y-MOD; n=12; 6 women, 6 men, mean age=23.7, SD=2.2); 3) Middle-aged (40-60 years old) light caffeine consumers (MA-Light; n=12; 6 women, 6 men, mean age=51.3, SD=4.4); 4) Middle-aged moderate caffeine consumers (MA-MOD; n=14; 7 women, 7 men, mean age=49.7, SD=5.3). Participants were all non-smokers and free of any drug or medication that could affect their sleep/wake cycle. Blood sample analysis (complete blood count, serum chemistry including hepatic and renal functions, levels of prolactin, levels of testosterone in men, and levels of oestrogen, FSH and LH in women) and urinalysis results were checked by a certified physician for any significant abnormalities.

Other exclusion criteria included the presence or history of a psychiatric or neurological illness, a body mass index (BMI) over 27 and any trans meridian travelling or night work in the 3 months before the study. BMI showed no significant effects of age group, caffeine consumption habits or interaction between the two factors (BMI: Y-Light, mean=23.0, SD=2.3, Y-MOD, mean=23.2, SD=2.4, MA-Light, mean=24.5, SD=4.1, MA-MOD, mean=24.4, SD=3.1). None of the subjects reported sleep problems. In addition, every subject underwent a PSG screening night in the laboratory, during which EEG, electromyogram (EMG) and electro-oculogram (EOG) were recorded. A nasal/oral thermistor

and EMG surface electrodes, placed over tibialis anterior muscle, were also used. The presence of sleep disturbances such as sleep apnoeas and hypopnoeas (index >10 associated with microrousals per hour), periodic leg movements (index >10 per hour), prolonged sleep latency (over 30 min) or low sleep efficiency (under 85%) resulted in the exclusion of the participant. Subjects were asked to abstain from alcohol and medication on the days sleep was recorded. While the study included both pre- and postmenopausal women, peri-menopausal women as well as women using hormonal contraceptives or receiving hormonal replacement therapy were excluded. Premenopausal women reported having regular menstrual cycles (25 to 32 days) during the year preceding the study, no vasomotor complaints (i.e. hot flashes, night sweats) and showed low FSH levels (under 20 iU L⁻¹). These women were studied in the laboratory during the follicular phase of their menstrual cycle. All postmenopausal women reported an absence of menses during the past year, and their FSH levels were over 20 iU L⁻¹. This research project was approved by the hospital's ethics committee. All subjects signed a consent form providing detailed information about the nature, purpose and potential risks of the study, and they all received financial compensation for their participation.

Procedure

Subjects came to the sleep laboratory for three non-consecutive nights, each of which was separated by 6 to 9 days. The first night was used as an adaptation and screening night, whereas the other two nights were the experimental nights. Starting one week prior to the first experimental night and until the end of the study, subjects were instructed to keep a regular sleep/wake cycle within 30 minutes of their habitual sleep/wake schedule, and to pursue their

habitual caffeine intake. During the same period they completed the French version of the Pittsburgh Sleep Diary on a daily basis (Monk et al., 1994). This diary also requires subjects to report the amount of caffeine products they consumed (i.e. coffee, tea, chocolate, etc.) on a daily basis. The mean number of milligrams of caffeine consumed per day was approximated for each subject according to the following criteria: 250 mL of coffee = 100 mg of caffeine; 250 mL of tea = 50 mg of caffeine; 250 mL of cola = 35 mg of caffeine; 10 g of chocolate = 5 mg of caffeine. The diary's data from the week before the first experimental night was used to set bedtime and wake time for each participant, and the same schedule was applied to both experimental nights in the laboratory. On experimental days, subjects were allowed to maintain their caffeine consumption habits until noon to prevent potential effects of caffeine withdrawal. Starting at noon, subjects stopped consuming caffeine-containing beverages and foods. Subjects were submitted to both a caffeine (200 mg ; equivalent to 2 cups of coffee) and a placebo (lactose) condition, in a double-blind cross-over design. This dose of caffeine is considered to be moderate, and produces significant effects on the sleep of young subjects (Landolt et al. 1995b). Subjects received one capsule containing either caffeine (100 mg) or placebo three hours prior to bedtime, and the remaining dose of caffeine (100 mg) or placebo was administered one hour before bedtime. The dose was separated in two, in order to evaluate the effects of caffeine on vigilance (these data will be presented elsewhere). Each subject provided a saliva sample to evaluate salivary caffeine concentrations upon their arrival at the laboratory, 5 minutes before bedtime and the following morning.

Salivary caffeine concentrations

Saliva was collected using the Salivette devices (Sarstedt, Inc., Nümbrecht, Germany), and was then centrifuged and frozen immediately. A rapid high-performance liquid chromatographic (HPLC) method (Alkaysi et al., 1988) was used for the analysis of caffeine in saliva. The HPLC system consisted of a Spectra SYSTEM pump and a spectra SYSTEM UV detector (Thermoseparation products Inc., Fermont, CA, USA). Ultrasphere (5 μ) column (250 X4.6 mm, Beckman) was used for the separation. The mobile phase was made of 0.05 M ammonium acetate buffer : acetonitrile : methanol (82 : 15 : 3, v/v). The flow rate was set to 1 mL/ min.) and the injection volume was set at 50 μ L. The detection wave length was 254 nm. The concentrations of caffeine solution used for the standard curves were 0.5, 0.25, 0.125, 0.1 and 0.05 μ g /mL⁻¹. Standard curves were constructed by plotting concentrations versus area under the curve. The retention time of caffeine was 5 min. The limit detection was 0.024 μ g mL⁻¹. The intra- and inter-assay coefficients of variation were 2% and 5% respectively.

Polysomnographic sleep recording and analyses

Electroencephalographic electrodes were placed according to the international 10-20 system, using a referential montage with linked ears, chin EMG and left and right EOG. A Grass Model 15 Neurodata system with amplifiers 15A54 (gain 10 000, bandpass 0.3-100 Hz) (Astromed, West Warwick, RI, USA) was used, and signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using a commercial software product (Harmonie 5.1, Stellate Systems, Montreal, Canada). Sleep stages were visually scored on a computer screen according to standard criteria

that were modified according to scoring based on 20-s epochs (Rechtschaffen & Kales 1968). PSG variables analyzed included sleep efficiency (sleep duration between sleep onset and lights on), sleep latency (number of minutes between lights off and first consecutive minute of stage 1 sleep or first 20 seconds of any other sleep stage), number of minutes of sleep stages, and number of minutes of wakefulness in each third of the night (between sleep onset and lights on).

Statistical analyses

A two-way ANOVA with two independent factors (age groups: young and middle-aged, and caffeine consumption habits: low and moderate consumers) was performed on BMI. Three-way ANOVAs with two independent factors (age groups: young and middle-aged, and caffeine consumption groups: low and moderate consumers) and one repeated measure (condition: placebo and caffeine) were performed on caffeine usage, salivary caffeine concentrations and sleep variables. One male subject (middle-aged moderate caffeine consumer) was excluded for not ceasing caffeine consumption at noon on an experimental day, leaving 49 subjects for statistical analyses. Simple main effect analyses were used to decompose interactions.

Difference scores were calculated between caffeine and placebo conditions for sleep variables and for salivary caffeine concentrations at T2 (just before bedtime), for all individuals, and were then log transformed for normalization purposes. To evaluate the impact of salivary caffeine concentration changes on the effects of caffeine on sleep, Pearson

correlations were performed between the change in salivary caffeine concentrations and the change in sleep between placebo and caffeine conditions (caffeine-placebo). Statistical significance was set at a probability level of 0.05.

RESULTS

Table 1 represents caffeine consumption usage, salivary caffeine concentrations and polysomnographic sleep variables for the young and middle-aged low and moderate caffeine groups, in the placebo and caffeine conditions. An age group by condition interaction was observed ($F(1,45)=6.3$, $p<0.02$) for habitual caffeine usage the week prior to experimental nights. Middle-aged subjects reported consuming significantly more caffeine than younger subjects in the placebo condition ($p<0.004$) and a similar non-significant tendency was observed ($p=0.058$) in the caffeine condition.

A consumption habit by condition interaction was also observed for salivary concentrations prior to sleep ($F(1,44)=13.5$, $p<0.001$). Moderate consumers showed significantly more caffeine in their saliva than light consumers in the placebo condition ($p<0.02$), but not in the caffeine condition (Figure 1).

The percentage of slow wave sleep showed a significant interaction between condition and age groups ($F(1,46)=8.4$, $p<0.01$). Compared to the placebo condition, SWS duration was lower in the caffeine condition for the young subjects ($p<0.000003$) but not for the middle-aged ones (Figure 2). Another significant condition by age group interaction was found for minutes of wakefulness in the last third of the night ($F(1,46)=5.1$, $p<0.03$). Compared to the placebo condition, duration of wakefulness in the last third of the night was higher in the caffeine condition for the middle-aged group ($p<0.0001$) but not for the younger one (Figure 3).

Significant condition by consumption habit interactions were found for total sleep time ($F(1,46)=4.8$, $p<0.04$) and sleep efficiency ($F(1,46)=4.5$, $p<0.05$). Compared to the placebo condition, caffeine decreased sleep efficiency and total sleep time in both consumption habit groups but the effects were stronger in light consumers ($p<0.000005$ and $p<0.000003$ respectively) than in moderate consumers ($p<0.03$ and $p<0.02$ respectively) (Figures 4 and 5).

Compared to placebo, caffeine lengthened sleep latency (condition effect: $F(1,46)=13.7$, $p<0.0006$) and increased the percentage of time in stage 1 sleep (condition effect: $F(1,46)=5.5$, $p<0.024$).

Compared to younger subjects, middle-aged subjects had shorter sleep duration (age effect: $F(1,46)=13.7$, $p<0.0006$) and lower sleep efficiency (age effect $F(1,46)=8.9$, $p<0.005$). Middle-aged subjects also spent a greater percentage of time in stage 1 (age effect: $F(1,46)=4.9$, $p<0.032$) and stage 2 (age effect: $F(1,46)=10.3$, $p<0.003$) sleep and spent a lesser percentage of time in REM sleep ($F(1,46)=7.2$, $p<0.02$).

Finally, significant correlations were found between change in salivary caffeine concentrations and change in total sleep time, $r=-0.34$ ($p<0.02$), as well as in sleep efficiency, $r=-0.36$ ($p<0.02$). Hence, a stronger increase in caffeine concentration was associated to a stronger decrease in total sleep time and sleep efficiency.

DISCUSSION

Age and caffeine consumption habits modulated the effects of an evening caffeine administration on sleep. In accordance with our predictions and previous results, caffeine increased sleep latency while decreasing sleep efficiency and total sleep time. In addition, caffeine increased the time spent in stage 1 sleep (Bonnet et al., 1992; Goldstein, 1964; Goldstein et al., 1965b; James, 1998; Karacan et al., 1976). Interestingly, low caffeine consumers showed stronger effects of caffeine on sleep efficiency and sleep duration than moderate caffeine consumers. Finally, whereas only older subjects showed an increase in wakefulness in the last third of the night in the caffeine condition compared to the placebo condition, only young subjects showed a decrease of SWS.

The observation that low consumers were more sensitive to the effects of caffeine supports the caffeine tolerance hypothesis, and supports previous studies indicating that low consumers showed stronger effects of caffeine on sleep (Colton et al., 1967; Goldstein, 1964). Indeed, Colton and his colleagues (1967) also showed that low consumers presented significantly more caffeine effects on subjective sleep measures, such as increased sleep latency, more awakenings during the night and worse sleep quality in general. Previously, Goldstein (1964) had also demonstrated that low consumers showed more wakefulness during sleep after consuming caffeine than regular caffeine consumers. However, moderate consumers still showed significant effects of caffeine, demonstrating that sensitivity to the effects of caffeine remains, and supporting the notion that tolerance is incomplete (Drapeau et al., 2006; Fredholm et al., 1999).

To prevent withdrawal effects, subjects continued their regular caffeine usage until noon on experimental days. Thus, compared to low caffeine consumers, moderate consumers had higher saliva caffeine concentrations in the placebo condition and presented less difference between salivary caffeine concentrations in the placebo and the caffeine conditions. This may explain stronger effects in the low consumer group than in the moderate group. In fact, analyses showed that the differences observed between salivary caffeine concentrations in the caffeine and placebo conditions were correlated to the differences between both conditions in sleep efficiency and total sleep time. Our results suggest that differences reported in previous studies between low and moderate consumers could be attributed to a preexisting difference in the levels of caffeine between these two groups, which might have been overlooked since no salivary caffeine controls were made (Colton et al., 1967; Goldstein, 1964).

Furthermore, preexisting differences between low and moderate caffeine consumers, such as genetic differences for instance, might also be part of the equation. Indeed, twin studies support the notion that genes are not only linked to caffeine consumption habits but also to direct and withdrawal effects (Kendler et al., 1999; Yang et al., 2010). In fact, a study has shown that a polymorphism in the adenosine A2A receptor gene, which is most probably playing a role in human sleep, is directly related to subjective and objective effects of caffeine on sleep (Rétey et al., 2007). More recently, another research has identified numerous genes showing evidence of association with insomnia caused by caffeine, like for instance *PRIMA1* gene on chromosome 14, *GBP4* gene on chromosome 1 and *MTNR1B* gene on chromosome 11. These authors were also able to replicate the findings relating the A2A receptor gene to

sleep disruption after caffeine consumption (Byrne et al., 2012).

Previous work showed very few if no age differences in the effects of caffeine on PSG variables (Carrier et al., 2009; Drapeau et al., 2006). In fact, caffeine had stronger effects on only a few PSG frequency bins in middle-aged compared to young subjects (Drapeau et al. 2006). In our study, only middle-aged subjects showed an increase in the number of minutes of wakefulness in the last third of the night, in the caffeine condition compared to the placebo, supporting the notion that older subjects show greater sensitivity to caffeine. Surprisingly, this age-related difference in the effects of caffeine was not observed at the beginning of the night when caffeine concentrations were higher. Interestingly, previous studies showing that middle-aged subjects were more sensitive to a circadian challenge (i.e. daytime recovery sleep) also presented stronger age-related differences at the end of the night (Gaudreau et al., 2001). It is thus possible that the sleep of older subjects is particularly vulnerable to disturbances at the end of the night when sleep is lighter and homeostatic sleep pressure is lower.

Surprisingly, only young subjects showed a clear decrease of SWS under caffeine condition, compared to placebo. However, since middle-aged subjects already had a very small amount of SWS to begin with, the lack of significant effects in this age group may be explained by a « floor effect ». One way to prevent a possible floor effect is to study the effects of caffeine on sleep after a sleep deprivation period when SWS is enhanced. A recent study showed no significant interaction involving age in regards to the effects of caffeine on SWS during daytime recovery sleep (Carrier et al., 2009). Further studies should use spectral analysis to evaluate with great precision any decrease of EEG synchronization undetectable

with PSG measures, which would allow bypassing the probable floor effect.

Even though salivary caffeine concentrations on experimental nights did not differ between young and middle-aged subjects, our controlling of consumption habits at the time of the protocol curiously demonstrated that middle-aged subjects had ingested more caffeine from all sources, on average, than the young subjects. This was significantly observed only in the placebo condition (during the 7 days prior to the placebo experimental night) but with a similar tendency in the caffeine condition (during the 7 days prior to the caffeine experimental night). Obviously, this may have reduced age-related differences in the effects of caffeine observed in this study. Further studies should consider standardizing as much as possible the habitual consumption of caffeinated products for all subjects during protocol period.

To conclude, our results confirm that an evening administration of caffeine has a direct impact on human sleep quality in low and moderate caffeine consumers. Young and middle-aged subjects show similar effects of caffeine on sleep except for an age-related stronger effect of caffeine on wakefulness at the end of the night, when homeostatic sleep pressure is lower.

This research was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and les Fonds Québécois de Recherche en Santé (FQR-S). The authors wish to thank Sonia Frenette for coordinating the project, Jean Paquet for statistical analyses and all our technicians for day-to-day study management.

LITERATURE CITED

Alkaysi, H. N., Shiekh Salem, M., & El-Sayed, Y. M. (1988). High performance liquid chromatographic analysis of caffeine concentrations in plasma and saliva. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 13, 109-115.

Barone, J. J. and Roberts, H. R. (1996) Caffeine consumption. *Food Chem. Toxicol.*, 34, 119–129.

Bonnet, M. H. & Arand, D. L. (1992). Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep*, 15, 526-536.

Carrier, J., Fernandez-Bolanos, M., Robillard R., Dumont M., Paquet J., Selmaoui B., Filipini, D. (2007). Effects of caffeine are more marked on daytime recovery sleep than on nocturnal sleep. *Neuropsychopharmacology*, 32, 964–72.

Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J. and Monk, T. H. (2001) The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the « middle » years of life (20y–60y). *Psychophysiology*, 38, 232– 242.

Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J. and Kupfer, D. J. (1997) Sleep and morningness–eveningness in the « middle » years of life (20 y–59 y). *J. Sleep Res.*, 6, 230–237.

Carrier, J., Paquet, J., Fernandez-Bolanos, M., Girouard, L., Roy, J., Selmaoui, B. & Filipini, D. (2009) Effects of caffeine on daytime recovery sleep: a double challenge to the sleep–wake cycle in aging. *Sleep Med.*, *10*, 1016– 1024.

Childs, E., de Wit, H. (2006) Subjective, behavioral, and physiological effects of acute caffeine in light, nondependent caffeine users. *Psychopharmacology (Berl)*, *185(4)*, 514-523.

Colton, T., Gosselin, R. E., Smith, R. P., & Hanover, N. H. (1967). The tolerance of coffee drinkers to caffeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *9*, 31-39.

Dijk, D. J., Beersma, D. G. M. and Hoofdakker, R. H. (1989). All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiol. Aging*, *10*: 677–682.

Dijk D.J., Duffy, J. F., Riel E, Shanahan TL, Czeisler CA. (1999). Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiol.*, *516*, 611–27.

Drapeau, C., Hamel-Hebert, I., Robillard, R., Selmaoui, B., Filipini, D., & Carrier, J. (2006) Challenging sleep in aging: the effects of 200 mg of caffeine during the evening in young and middle-aged moderate caffeine consumers . *Journal of Sleep Research*, *15*, 133-141.

Fredholm, B. B. & Lindstrom, K. (1999). Autoradiographic comparison of the potency of several structurally unrelated adenosine receptor antagonists at adenosine A1 and A(2A) receptors. *European Journal of Pharmacology*, *380*, 197-202.

Gaudreau H, Carrier J, Montplaisir J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *J Sleep Res* 10,165–72.

Goldstein, A. (1964). Wakefulness caused by caffeine. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 248, 269-278.

Goldstein, A., Warren, R., & Kaizer, S. (1965b). Psychotropic effects of caffeine man. I. Individual differences in sensitivity to caffeine-induced wakefulness. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 149, 156-159.

Haskell, C.F., Kennedy, D.O., Wesnes, K.A., Scholey, A.B. (2005). Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*, 179(4), 813-25.

James, J. E. (1998). Acute and chronic effects of caffeine on performance, mood, headache, and sleep. *Neuropsychobiology*, 38, 32-41.

Karacan, I., Thornby, J. I., Anch, A. M., Booth, G. H., Williams, R. L., & Salis, P. J. (1976). Dose-related sleep disturbances induced by coffee and caffeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 20, 682-689.

Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P., Borbely, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res*. 738, 205-212.

Landolt, H. P., Rétey, J. V., Tönz, K., Gottselig, J. M., Khatami, R., Buckelmüller, I. et al. (2004). Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1933-1939.

Landolt, H. P., Werth, E., Borbely, A. A., & Dijk, D. J. (1995b). Caffeine intake (200 mg) in the morning affects human sleep and EEG power spectra at night. *Brain Research*, 675, 67-74.

Monk, T.H., Reynolds, C.F., Kupfer, D.J., Buysse, D.J., Coble, P.A., Hayes, A.J., MacHen, M.A., Petrie, S.R., Ritenour, A.M.(1994). The Pittsburgh sleep diary. *J Sleep Res.* 3(2), 111-120.

National Sleep Foundation (2005). *Sleep in America Poll*, Washington, DC.

Rechtschaffen, A. & Kales, A. A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Bethesda, MD: National Institute of Neurological Diseases and Blindness.

Rétey, J.V., Adam M., Khatami R., Luhmann U.F., Jung H.H., Berger W., Landolt H.P. (2007). A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 81(5), 692-698.

Sigmon, S.C., Hering, R.I., Better, W., Cadet, J.L., Griffiths, R.R. (2009). Caffeine withdrawal, acute effects, tolerance, and absence of net beneficial effects of chronic

administration: cerebral blood flow velocity, quantitative EEG, and subjective effects.

Psychopharmacology (Berl), 204(4), 573-85.

Snel, J. (1993). Coffee and Caffeine; Sleep and Wakefulness. In S. Garattini (Ed.), *Caffeine, Coffee, and Health* (pp. 255-290). New York.

Stavric, B., Klassen, R., Watkinson, B., Karpinski, K., Stapley, R., Fried P. (1988). Variability in caffeine consumption from coffee and tea: possible significance for epidemiological studies. *Food Chem Toxicol*, 26(2), 111-118.

Tiffin, P., Ashton, H., Marsh, R., & Kamali, F. (1995). Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to caffeine in poor and normal sleepers. *Psychopharmacology*, 121, 502.

Vgontzas, A. N., Bixler, E., Wittman, A. M., Zachman, K., Lin, H. M., Vela-Bueno, A., Kales, A. and Chrousos, G. P. (2001). Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 1489-1495.

Wei, H.G., Riel, E., Czeisler, C.A. and Dijk, D.-J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience Letters*, 260, 29-32.

Table 1 - Caffeine consumption usage, salivary caffeine concentration, and polysomnographic sleep variables for the young and middle-aged low and moderate caffeine groups in the placebo and caffeine conditions.

	Low				Moderate			
	Young		Middle-age		Young		Middle-age	
	placebo	caffeine	placebo	caffeine	placebo	caffeine	placebo	caffeine
Mean caffeine consumption 7 days prior (mg)	7.8 (10.9)	17.5 (21)	23 (40.2)	22.8 (28.7)	105.6 (59.8)	121.8 (55.2)	177.9 (67.7)	168.1 (64.3)
Salivary caffeine at T2 (mg)	0.2 (0.4)	3.3 (1)	0.2 (0.5)	2.9 (1.7)	0.9 (0.7)	3.6 (1.2)	1.4 (1.1)	3.6 (1.6)
Total sleep time (minutes)	446.5 (27.6)	400.4 (61.2)	412.4 (42.9)	326.9 (104.7)	460.4 (54.1)	431.7 (49.3)	404.6 (52.4)	374 (70)
Sleep latency (minutes)	6.8 (4.2)	38.4 (47.5)	8.3 (5)	27.9 (49.7)	7.7 (5.7)	24 (24.5)	9.1 (5.1)	16.3 (10.8)
Sleep efficiency (minutes)	92.2 (4.9)	82.9 (12.5)	87.6 (5.8)	69.6 (21.4)	92.3 (5.5)	86.8 (9.8)	86.2 (7.1)	79.6 (12.9)
Stage 1 sleep (minutes)	30.8 (12.8)	37.8 (15.1)	36.6 (18.6)	39.8 (14.2)	33.2 (18.3)	32.3 (10)	34.4 (21.6)	38.5 (19.4)
Stage 2 sleep (minutes)	271.1 (31.1)	240 (55.3)	274.1 (43.1)	205.4 (66.7)	290 (38.5)	265.6 (37.4)	273.4 (38.8)	246.1 (48.4)
REM stage sleep (minutes)	107.4 (16)	96.9 (22)	84.2 (25.7)	67.1 (43.7)	108.1 (23.9)	111.9 (21.5)	88.9 (30.3)	83.5 (36.9)
SWS (minutes)	37.3 (19.7)	25.7 (17.7)	17.6 (25.5)	14.6 (20)	29.1 (20.9)	22.1 (14.5)	7.9 (12.3)	5.9 (10.8)
Minutes of wakefulness- Last third of night	12.9 (13.9)	20,0 (17.1)	26,3 (15)	54 (34,7)	16,5 (20,9)	19,6 (23)	34 (26,7)	49,4 (40)

Figure 1 – Condition by Consumption Habits Interaction

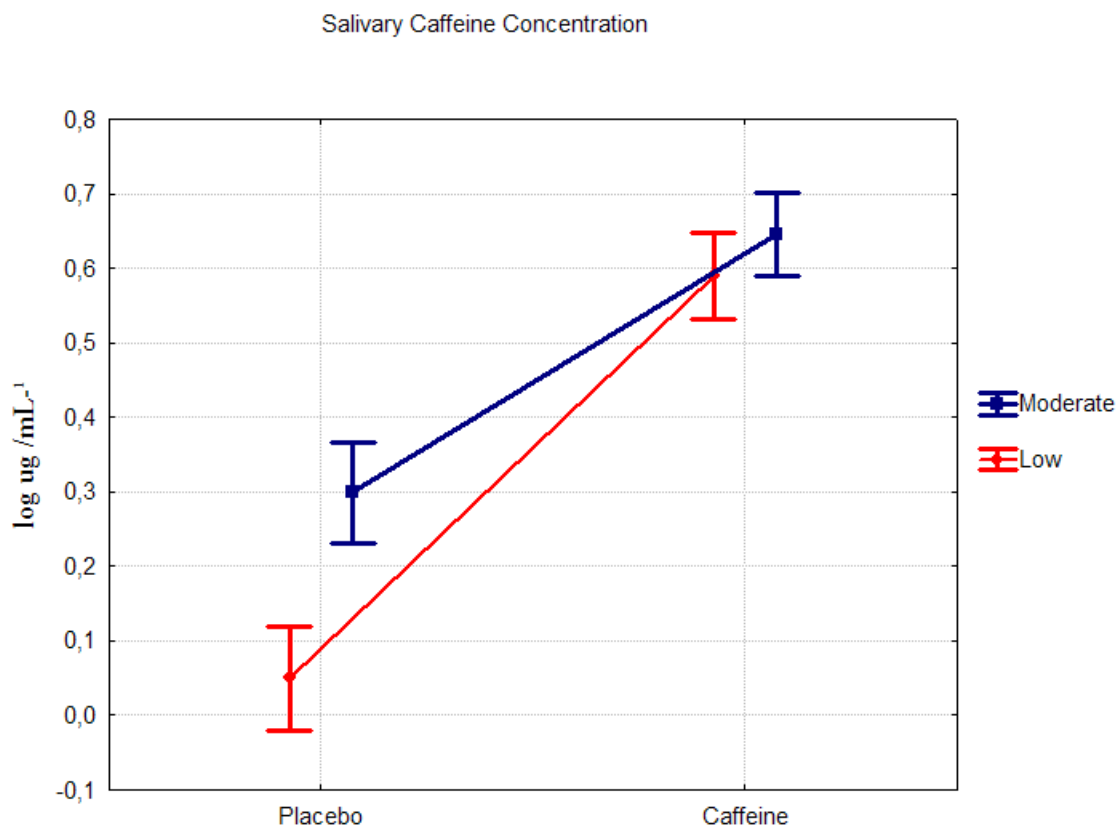


Figure 1. Salivary caffeine concentrations (and SEM) in the placebo and caffeine conditions, for moderate (full black squares) and low consumers (full orange diamonds). Data is expressed as the log transformed mean amount of $\mu\text{g} / \text{mL}^{-1}$. Illustrates condition by consumption habits interaction at $P < 0.05$.

Figure 2 – Age Group by Condition Interaction

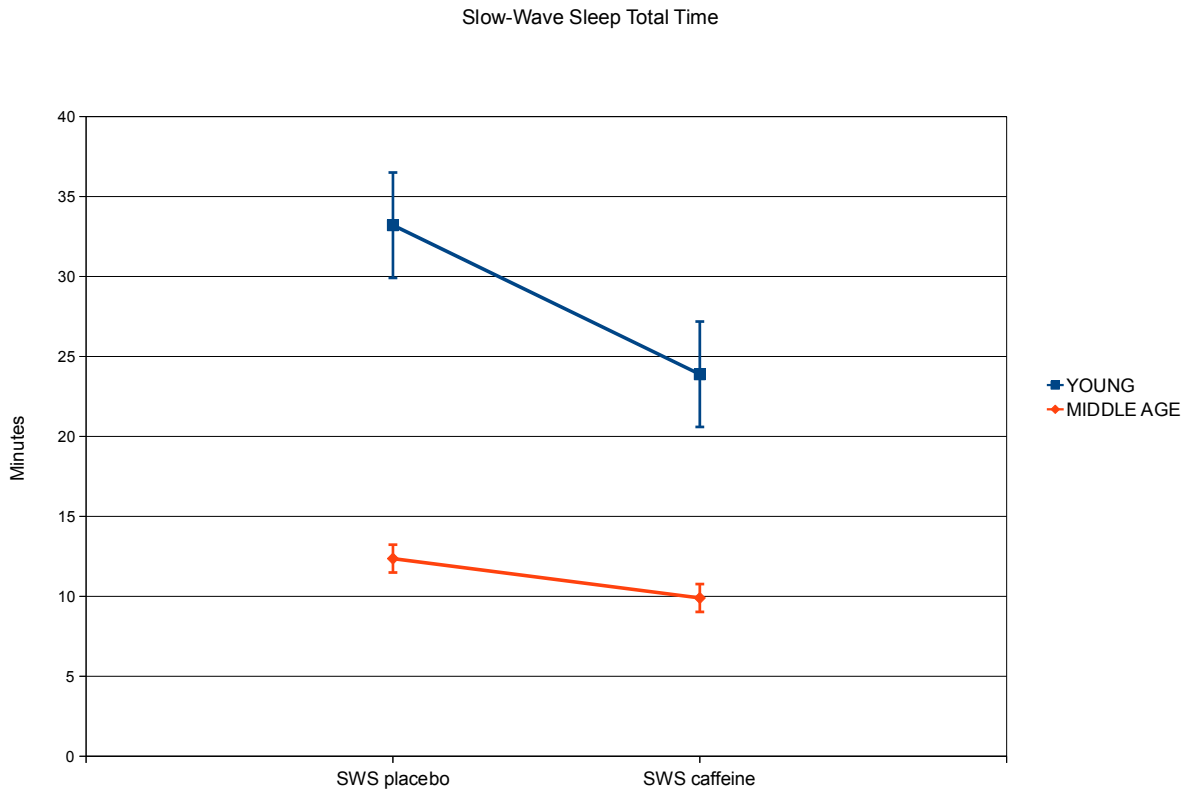


Figure 2. Slow-wave sleep total time (and SEM) in the placebo and caffeine conditions, for young (full blue squares) and middle-aged subjects (full orange diamonds). Data is expressed as mean number of minutes spent in SWS during the experimental night. Illustrates age group by condition interaction at $P < 0.05$.

Figure 3 - Age Group by Condition Interaction

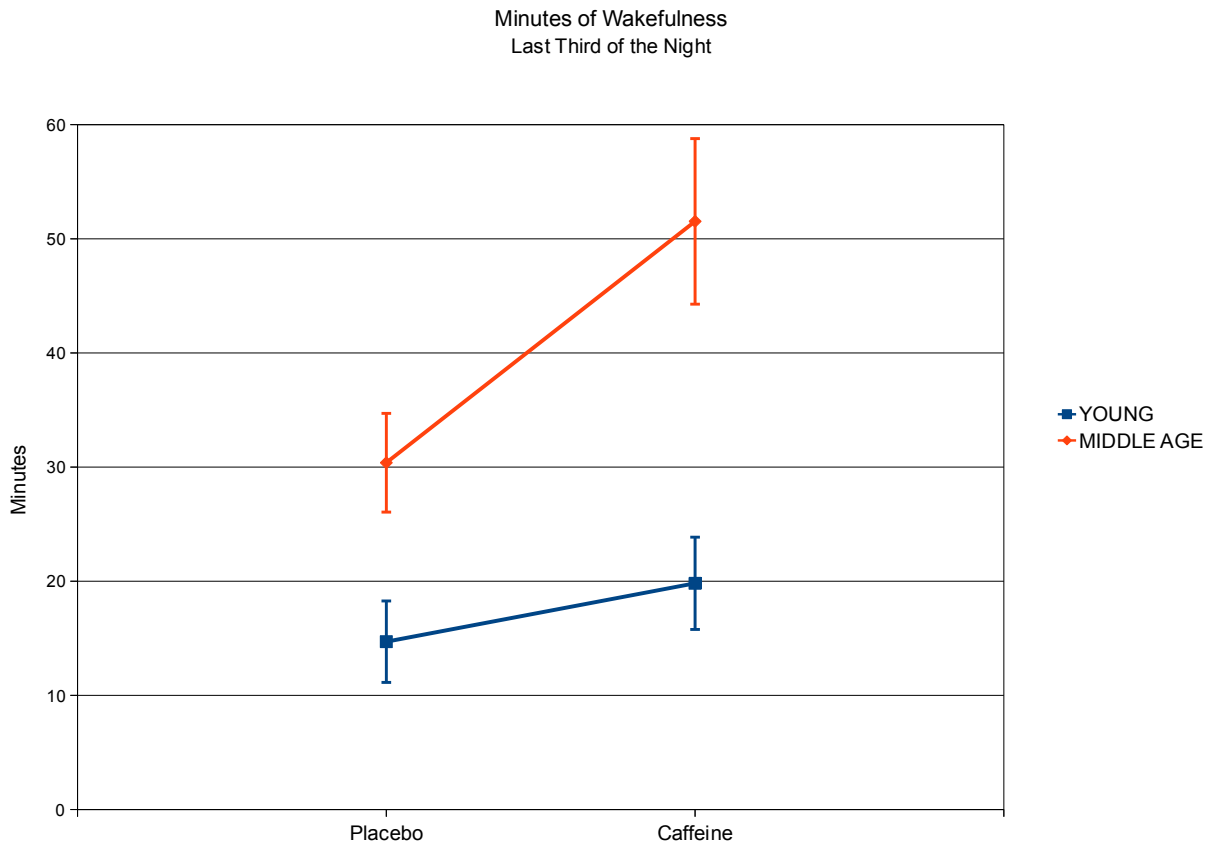


Figure 3. Time of wakefulness in the last third of the night (and SEM) in the placebo and caffeine conditions, for young (full blue squares) and middle-aged subjects (full orange diamonds). Data is expressed as the mean number of minutes spent in SWS during the experimental night. Illustrates age group by condition interaction at $P < 0.05$.

Figure 4 – Condition by Consumption Habits Interaction

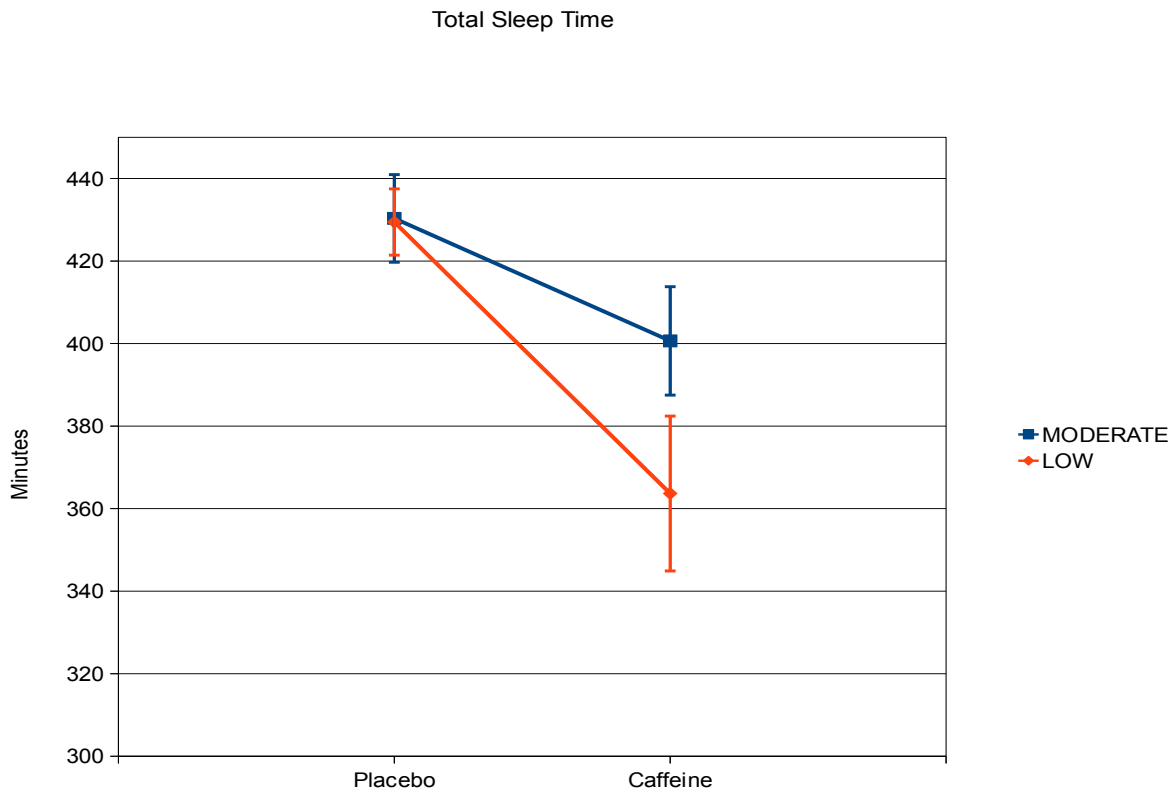


Figure 4. Total sleep time (and SEM) in the placebo and caffeine conditions, for moderate (full blue squares) and low consumers (full orange diamonds). Data is expressed as the mean number of minutes slept during the experimental night. Illustrates condition by consumption habits interaction at $P < 0.05$.

Figure 5 – Condition by Consumption Habits Interaction

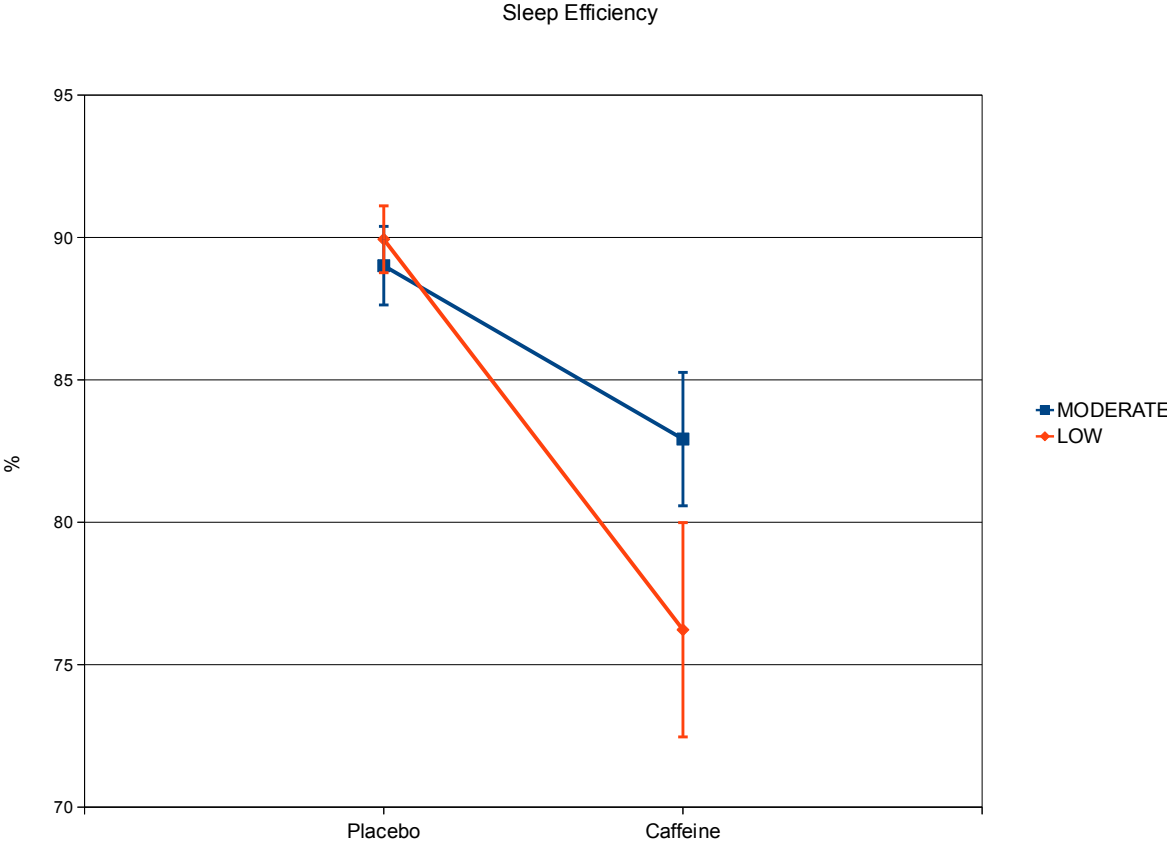


Figure 5. Sleep efficiency (and SEM) in the placebo and caffeine conditions, for moderate (full blue squares) and low consumers (full orange diamonds). Data is expressed as the mean percentage of time slept during the experimental night. Illustrates condition by consumption habits interaction at $P < 0.05$.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Les habitudes de consommation de caféine influencent-elles ses effets sur le sommeil? Est-ce qu'une consommation régulière de caféine mène au développement d'une tolérance à cette substance, sous une forme ou une autre? Existe-t-il des impacts combinés du vieillissement et des habitudes de consommation, en ce qui a trait aux effets de la caféine sur le sommeil? Voilà quelques questions intéressantes auxquelles nous avons tenté d'apporter des pistes de réponses. À défaut d'y répondre directement et complètement, cette étude aura du moins permis d'élaborer un peu plus le portrait menant à une meilleure compréhension de ces phénomènes inter reliés.

Pour ce faire, il aura toutefois fallu se rendre à l'évidence que la complexité des mécanismes en cause, dans ce type de protocole de recherche, fait du développement d'une méthodologie idéale un défi colossal. Il est en effet extrêmement difficile, par exemple, d'éviter les symptômes de sevrage chez des sujets consommant de la caféine régulièrement, tout en essayant de placer des consommateurs légers et modérés sur un même niveau de base expérimental, quant au niveau de caféine présent dans leur organisme au moment d'entamer le protocole. De plus, plusieurs facteurs difficilement contrôlables interviennent également dans les processus ciblés par ce type d'étude, comme entre autres une grande variabilité inter-sujets sur les effets de la caféine, ou encore une consommation habituelle pratiquement impossible à mesurer avec exactitude, à cause d'une multitude de biais influençant la précision des approximations des participants, ainsi que d'autres éléments que même la méthodologie la plus rigoureuse ne peut contrôler parfaitement et intégralement.

Effets des patrons de consommation de caféine sur le sommeil

Les non-consommateurs de caféine, ou consommateurs légers communément appelés « naïfs », ont manifesté des effets plus prononcés que les consommateurs modérés sur leur efficacité de sommeil et la durée de celui-ci. On peut donc résumer ces conclusions en affirmant que la qualité générale de leur sommeil a été dégradée de manière plus importante que celle des consommateurs réguliers, par une consommation de caféine en soirée. Ces résultats corroborent les données disponibles dans la littérature scientifique spécifique montrant que les consommateurs légers présentent habituellement plus d'effets de la caféine sur le sommeil que les consommateurs réguliers (Colton et al., 1967; Goldstein, 1964). Colton avait effectivement démontré avec son équipe que les naïfs manifestaient significativement plus d'effets de la caféine sur les données subjectives de sommeil, comme une augmentation de la latence au sommeil, plus d'éveils pendant la nuit et une diminution de la qualité du sommeil en général. Pour sa part, Goldstein avait précédemment mis en relief lui aussi que les faibles consommateurs de caféine se réveillaient plus souvent durant leurs épisodes de sommeil, après avoir consommé de la caféine, que les consommateurs réguliers.

Toutefois, en effectuant des analyses plus approfondies, une corrélation significative est apparue concernant ces résultats. En effet, comme la concentration salivaire de caféine des consommateurs réguliers, à leur arrivée au laboratoire les jours de protocole, était significativement plus élevée que celle des naïfs, nous avons vérifié si les effets polysomnographiques observés étaient corrélés avec cette différence salivaire, ce qui fut le cas. Évidemment, cette situation conduit à une remise en question de l'interprétation de ces

résultats spécifiques. Nos résultats impliquent donc la possibilité que les consommateurs réguliers aient subi moins d'impacts de la caféine sur leur sommeil parce qu'ils avaient plus de caféine dans l'organisme que les consommateurs légers dans la condition placebo, réduisant ainsi la différence de concentration de caféine entre la condition placebo et la condition caféine.

Très peu d'études à notre connaissance mesurent les concentrations de caféine salivaire ou plasmatiques. Dans une revue exhaustive sur le sujet, nous avons répertorié que 6 protocoles seulement sur un total de 22 recensés incluaient une validation rigoureuse des taux de caféine présents dans l'organisme des sujets de l'étude, comme aspect central de leur méthodologie, en mesurant la concentration de caféine salivaire avant l'administration en laboratoire par exemple (Sigmon et al., 2009; Childs & Wit, 2006; Haskell et al., 2005; Landolt et al., 2004; Snel et al., 1993; Rétey et al., 2007). Un total de 12 études incluant celles-là avaient bel et bien inclus la vérification de la caféine salivaire d'une façon ou d'une autre dans leurs protocoles respectifs, mais 10 autres études n'en faisaient même pas mention comme faisant partie de leurs mesures de contrôle. Ceci suggère par conséquent que des résultats obtenus au terme de certaines de ces études, montrant par exemple des différences entre les consommateurs légers et modérés, pourraient être attribuables à une différence préalable entre les divers groupes, en ce qui a trait au niveau de caféine présent dans l'organisme des sujets.

Notre étude démontre donc l'importance de mettre en place un mode de contrôle rigoureux de la caféine salivaire dans les protocoles portant sur les effets de la caféine, dans le

but évident d'éclaircir la relation entre la caféine déjà présente dans l'organisme et les effets observés suite à l'administration de doses standardisées. Ce contrôle permettra en outre d'éviter toute mauvaise interprétation de résultats obtenus, le cas échéant, en permettant l'attribution justifiée d'effets observés à l'administration de caféine en laboratoire, plutôt que découlant de la présence préalable d'une concentration quelconque de caféine, due à la consommation régulière de certains sujets.

La catégorisation des consommateurs légers et modérés de caféine

Dans notre étude, nous avons catégorisé les patrons habituels de consommation de nos sujets en nous basant sur leur évaluation de consommation quotidienne. Or, les quantités de caféine consommées réellement par les sujets d'études comme la nôtre, lorsqu'ils ne sont pas supervisés ou en laboratoire, sont sujettes à d'importantes variations dues à plusieurs facteurs. Afin d'illustrer ceci, prenons d'abord l'exemple fictif d'un individu qui rapporte verbalement avoir consommé 2 tasses de café par jour au cours des 7 jours précédant la nuit expérimentale, mais dont la « tasse » de référence correspond en fait à un contenant de type « thermos » d'une capacité de 750 ml, qu'il utilise quotidiennement pour transporter son café. Dans un tel scénario, la sous-évaluation de la quantité moyenne consommée représente pour ce sujet environ 1 litre par jour! Bien sûr, il s'agit d'un cas presque caricatural mais le problème demeure; il a été démontré, d'une part, que les gens préparant leurs propres breuvages contenant de la caféine consommaient en moyenne plus de liquide que les volumes commercialement offerts, et d'autre part, que les concentrations de caféine de ces breuvages variaient considérablement entre les différentes marques, les divers commerces ou la façon

même dont un individu prépare sa boisson (café filtre vs espresso, temps d'infusion d'un thé) (Stavric et al., 1988). Ces chercheurs ont par ailleurs fait la démonstration que dans un groupe où les sujets avaient déclaré une consommation de 3 tasses de café par jour, évaluées à une concentration de 80 mg de caféine chacune, seulement 25% des individus se retrouvaient adéquatement catégorisés dans les faits. Étonnamment, après comparaison avec la quantité réellement absorbée, pour 39% de ces candidats, la quantité de caféine consommée avait été surévaluée alors que pour 36% d'entre eux, elle avait été sous-évaluée.

Les études futures devraient donc inclure une vérification systématique, dans la mesure du possible, des habitudes de consommation de chacun des candidats sélectionnés. Par exemple, en précisant bien les types de contenants correspondant aux quantités de référence (une « petite » tasse = 250 ml, une tasse thermos = environ 500 ml, etc.), en s'assurant qu'ils comprennent bien les diverses sources de caféine qui s'ajoutent à leur consommation (médicaments, aliments contenant de la caféine, etc.) et en tenant compte de l'origine et de la nature des breuvages constituant leur consommation régulière (café maison ou du commerce, thé vert ou noir, type d'infusion, etc). Ceci permettrait une catégorisation beaucoup plus précise des sujets par habitude de consommation, favorisant par le fait même des comparaisons beaucoup plus justes entre les divers groupes et sous-groupes sélectionnés.

Les effets de la caféine sur le sommeil varient-ils avec l'âge?

Les résultats de notre étude permettent également de mettre en lumière le fait que les individus d'âge moyen présentent des effets plus importants de la caféine sur leur sommeil que

les sujets plus jeunes, plus précisément lors du dernier tiers de la nuit de sommeil. En effet, les sujets plus âgés ont vécu significativement plus d'éveils nocturnes lors du dernier tiers de leur nuit de sommeil, comparativement au groupe de jeunes, lorsque de la caféine leur avait été administrée avant le coucher plutôt qu'un placebo. Ces résultats diffèrent quelque peu de ceux obtenus par d'autres chercheurs précédemment. En effet, seules quelques différences avaient été soulignées entre les sujets d'âge moyen et les plus jeunes concernant les effets de la caféine sur le sommeil, et celles-ci se situaient principalement au niveau des puissances spectrales de l'ÉEG (Drapeau et al., 2006; Carrier et al., 2011). Néanmoins, une autre étude de notre laboratoire avait rapporté des résultats se rapprochant un peu des nôtres (Carrier, 2009). Une tendance à l'éveil en fin d'épisode de sommeil, soit à partir de la 3^e heure de sommeil et plus l'épisode de sommeil progresse, a été relevée pour tous les groupes de cette dernière étude en condition caféine, comparativement à la condition placebo. Cette étude, portant sur le sommeil diurne de récupération, a aussi rapporté que chez les sujets d'âge moyen uniquement, comparativement aux jeunes, le sommeil fut globalement très mauvais en condition caféine.

Par ailleurs, une autre interprétation de nos résultats sur les éveils en fin de nuit peut être faite à partir de conclusions similaires provenant d'une autre étude concernant le sommeil diurne de récupération, et démontrant que les sujets d'âge moyen étaient plus sensibles que les jeunes à ce type de défi circadien, surtout vers la fin de la nuit (Gaudreau et al., 2001). Il serait donc possible que le sommeil de sujets plus âgés soit simplement plus vulnérable aux impacts, comme celui de la caféine par exemple, vers la fin de la nuit, moment où la pression homéostatique au sommeil est plus basse et la propension circadienne à l'éveil, très élevée. Ainsi donc, comme le cycle veille-sommeil se modifie au cours du vieillissement, il semble

que le sommeil des individus d'âge moyen devienne plus sensible à diverses pressions, externes ou internes, telles que le sommeil diurne ou la consommation de caféine par exemple, et ce, particulièrement en fin de nuit.

Ce qui nous a paru le plus surprenant dans ces résultats spécifiques sur le sommeil des sujets d'âge moyen, toutefois, se situe dans le fait que les patrons de consommation, à l'intérieur même de ce groupe, n'aient pas modulé les résultats de manière significative. En effet, tel qu'annoncé précédemment en introduction et dans nos hypothèses de recherche, nous avons bien anticipé que les sujets d'âge moyen auraient présenté plus d'effets de la caféine sur leur sommeil, mais ce, de manière plus probante dans le sous-groupe des consommateurs légers de caféine, ce qui ne fut pas le cas. Ces résultats tendent par conséquent à infirmer l'hypothèse mentionnée précédemment, selon laquelle certains consommateurs légers d'âge moyen auraient diminué leur consommation de caféine parce qu'ils seraient devenus plus sensibles aux effets de la caféine avec l'âge.

D'autre part, le sommeil lent profond (SLP), soit celui du stade 3 du sommeil lent, fut le théâtre d'une tout autre manifestation des impacts de la caféine en fonction de l'âge. En effet, ce sont cette fois-ci plutôt les jeunes qui ont manifesté des effets plus grands sur leur SLP que les individus plus âgés. La proportion de SLP a donc subi une diminution significative suite à l'ingestion de caféine chez les sujets jeunes, alors que ce phénomène ne s'est pas produit dans le groupe de participants d'âge moyen. Il est cependant primordial de préciser, comme nous l'avons d'ailleurs fait dans l'étude elle-même, que les connaissances actuelles sur le sommeil portent à croire que nous pourrions ici faire face à un « effet

plancher », dû au fait que le sommeil « normal » contient proportionnellement de moins en moins de SLP au cours du vieillissement. Il y aurait donc à la base trop peu de SLP chez les individus plus âgés pour qu'une diminution de la proportion de celui-ci, éventuellement attribuable aux effets de la caféine, puisse apparaître de façon significative.

D'autres effets sur le sommeil, reliés à l'administration de caféine en soirée, incluent l'augmentation de la latence au sommeil et du pourcentage de stade 1, ainsi que la diminution de l'efficacité de sommeil et de sa durée totale, et ce pour tous les groupes et sous-groupes de notre étude. Ces résultats en particulier tendent à confirmer les données antérieures sur le sujet, telles que recensées dans la littérature disponible à ce jour (Bonnet et al., 1992; Carrier et al., 2007; Drapeau et al., 2006; Goldstein, 1964; Goldstein et al., 1965b; James, 1998; Karacan et al., 1976; Landolt et al., 1995), et correspondent par le fait même aux hypothèses de recherche que nous avions proposées au départ.

Il est important d'ajouter ici que d'autres facteurs peuvent également avoir influencé les résultats dont nous venons de discuter, ainsi que bien d'autres conclusions issues d'études diverses. Entre autres facteurs, l'aspect génétique des différences individuelles face au sommeil, à la vigilance et aux effets de la caféine semblent aujourd'hui incontournables, à la lumière de récentes études sur le sujet. Par exemple, il semblerait que si l'on considère actuellement que 20% à 40% serait une bonne approximation de l'héritabilité des phénotypes de sommeil, concernant la durée habituelle de sommeil, ce pourcentage pourrait s'élever jusqu'à plus de 90% concernant les caractéristiques de l'ÉEG pour le sommeil lent (Landolt, 2008). De plus, une autre étude soulève que le polymorphisme génétique assez répandu d'un

gène responsable du récepteur d'adénosine A2A, qui joue fort probablement un rôle important dans le sommeil humain, est directement associé à des différences subjectives et objectives observables quant à l'effet de la caféine sur le sommeil (Rétey et al., 2007). Ainsi, il paraît évident que certaines différences, génétiques en l'occurrence, présentes préalablement entre les individus choisis pour participer à toute étude impliquant caféine et sommeil, ou même simplement sur le sommeil, doivent être considérées comme potentielles. Étant donné l'état embryonnaire de la recherche dans ce domaine bien spécifique, particulièrement concernant les mécanismes moléculaires sous-jacents aux variations interindividuelles, il nous est néanmoins impossible d'évaluer à ce moment l'impact, même approximatif, que ces différences ont pu représenter sur l'éventail des résultats que nous avons obtenus.

Tolérance aux effets de la caféine

En ce qui a trait au phénomène de tolérance chez les consommateurs réguliers de caféine, quelques observations peuvent être formulées à la lumière des résultats de cette étude. Tout d'abord, en concordance avec les conclusions de plusieurs chercheurs nous ayant précédés (Drapeau et al., 2006; Farag et al., 2005b; Farag et al., 2005a; Fredholm et al., 1999 ; Watson et al., 2002), l'hypothèse d'une tolérance partielle ou incomplète à la caféine est soutenue par le fait que les consommateurs modérés de caféine ont tout de même subi des effets significatifs suite à l'administration de doses de 200 mg et ce, malgré le maintien de leur consommation habituelle hors du laboratoire tout au long du protocole expérimental. Ceci signifie que malgré une adaptation aux effets principaux de la caféine due à une consommation quotidienne, il subsisterait quand même une part des effets sur le sommeil,

attribuables à la caféine, qui échapperait au phénomène de la tolérance et provoquerait systématiquement une variation dans l'organisme à chaque dose ingérée, indépendamment de la consommation régulière de caféine. Considérant qu'il a été démontré que même l'administration de l'équivalent d'une tasse de café le matin suffit pour diminuer la puissance spectrale de l'activité à ondes lentes la nuit suivante (Landolt, 1995), l'hypothèse de la tolérance partielle signifierait potentiellement qu'une bonne majorité de la population serait constamment affectée par la caféine, du moins en ce qui a trait à la qualité de son sommeil.

D'autre part, une hypothèse intéressante a retenu notre attention, concernant les effets subjectifs rapportés par les consommateurs réguliers. Toujours concernant la tolérance à la caféine, plus spécifiquement à propos de ses effets sur le sommeil, d'autres chercheurs ont proposé que les consommateurs réguliers en seraient peut-être venus, au fil du temps et d'une consommation assidue, à considérer comme standard de référence, pour la qualité de leur sommeil, une qualité significativement amoindrie comme étant la norme. Effectivement, il nous paraît logique de considérer que des individus dont le sommeil est constamment altéré, à divers degrés selon les individus mais sur une longue période, « oublierait » en quelque sorte ce qu'était réellement un sommeil de qualité normale, pour en arriver graduellement à croire que leur propre sommeil, dégradé mais stable et constant, est de qualité normale et donc qu'ils dorment bien (Goldstein et al., 1965b).

En guise de conclusion, soulignons que même s'il semble désormais indéniable que la caféine affecte directement la qualité du sommeil chez l'être humain, le discernement précis de ces impacts demeure néanmoins relativement complexe. Nous nous permettrons toutefois

d'avancer prudemment que l'administration en soirée d'une dose moyenne de caféine, soit dans ce cas-ci 200 mg, en comparaison à un placebo, affecte clairement certaines mesures polysomnographiques du sommeil chez l'humain, de manière distincte en fonction de l'âge et possiblement des habitudes de consommation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Achermann, P., Dijk, D. J., Brunner, D. P., & Borbely, A. A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Research Bulletin, 31*, 97-113.
- Aeschbach, D. & Borbély, A. A. (1993). All-night dynamics of the human sleep EEG. *Journal of Sleep Research, 2*, 70-81.
- Bliwise, N. G. (1992). Factors related to sleep quality in healthy elderly women. *Psychology of Aging, 7*, 83-88.
- Bonnet, M. H. & Arand, D. L. (1992). Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep, 15*, 526-536.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology, 1*, 195-204.
- Carrier, J., Fernandez-Bolanos, M., Robillard R., Dumont M., Paquet J., Selmaoui B., Filipini, D. (2007). Effects of caffeine are more marked on daytime recovery sleep than on nocturnal sleep. *Neuropsychopharmacology, 32*, 964-72.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J. and Monk, T. H. (2001) The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the « middle » years of life (20y-60y). *Psychophysiology, 38*, 232- 242.

- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J. and Kupfer, D. J. (1997) Sleep and morningness–eveningness in the « middle » years of life (20 y–59 y). *J. Sleep Res.*, 6, 230–237.
- Carrier, J., Paquet, J., Fernandez-Bolanos, M., Girouard, L., Roy, J., Selmaoui, B. & Filipini, D. (2009) Effects of caffeine on daytime recovery sleep: a double challenge to the sleep–wake cycle in aging. *Sleep Med.*, 10, 1016– 1024.
- Carskadon, M. A. & Dement, W. C. (2005). Normal Human Sleep: An Overview. In M.H.Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (4 ed., pp. 13-23). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Childs, E., de Wit, H. (2006) Subjective, behavioral, and physiological effects of acute caffeine in light, nondependent caffeine users. *Psychopharmacology (Berl)*, 185(4), 514-523.
- Colton, T., Gosselin, R. E., Smith, R. P., & Hanover, N. H. (1967). The tolerance of coffee drinkers to caffeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 9, 31-39.
- Denaro, C. P., Brown, C. R., Jacob, P., & Benowitz, N. L. (1991). Effects of caffeine with repeated dosing. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 40, 273-278.
- Dews, P. B. (1982). Caffeine. *Annual Review of Nutrition*, 2, 323-341.
- Dijk, D. J., Beersma, D. G. M. and Hoofdakker, R. H. (1989). All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiol. Aging*, 10: 677–682.

- Dijk, D. J. & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters*, *166*, 63-68.
- Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (1992). Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *Journal of Sleep Research*, *1*, 112-117.
- Dijk D.J., Duffy, J. F., Riel E, Shanahan TL, Czeisler CA. (1999). Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiol.*, *516*, 611–27.
- Drapeau, C., Hamel-Hebert, I., Robillard, R., Selmaoui, B., Filipini, D., & Carrier, J. (2006) Challenging sleep in aging: the effects of 200 mg of caffeine during the evening in young and middle-aged moderate caffeine consumers . *Journal of Sleep Research*, *15*, 133-141.
- Evans, S. M. & Griffiths, R. R. (1992). Caffeine tolerance and choice in humans. *Psychopharmacology (Berlin)*, *108*, 51-59.
- Farag, N. H., Vincent, A. S., McKey, B. S., Whitsett, T. L., & Lovallo, W. R. (2005a). Hemodynamic mechanisms underlying the incomplete tolerance to caffeine's pressor effects. *American Journal of Cardiology*, *95*, 1389-1392.

- Farag, N. H., Vincent, A. S., Sung, B. H., Whitsett, T. L., Wilsong, M. F., & Lovallo, W. R. (2005b). Caffeine tolerance is incomplete: persistent blood pressure responses in the ambulatory setting. *American journal of hypertension, 18*, 714-719.
- Gaudreau H, Carrier J, Montplaisir J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *J Sleep Res 10*,165–72.
- Goldstein, A. (1964). Wakefulness caused by caffeine. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 248*, 269-278.
- Goldstein, A. & Kaizer, S. (1969a). Psychotropic effects of caffeine in man. 3. A questionnaire survey of coffee drinking and its effects in a group of housewives. *Clin.Pharmacol.Ther., 10*, 477-488.
- Goldstein, A., Kaizer, S., & Warren, R. (1965a). Psychotropic effects of caffeine in man. II. Alertness, psychomotor coordination, and mood. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 150*, 146-151.
- Goldstein, A., Warren, R., & Kaizer, S. (1965b). Psychotropic effects of caffeine man. I. Individual differences in sensitivity to caffeine-induced wakefulness. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 149*, 156-159.
- Green, P.J., Suls, J. (1996). The effects of caffeine on ambulatory blood pressure, heart rate, and mood in coffee drinkers. *Journal of Behavioral Medicine 19*, 111–128.

- Griffiths, R. R., Evans, S. M., Heishman, S. J., Preston, K. L., Sannerud, C. A., Wolf, B. et al. (1990). Low-dose caffeine discrimination in humans. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 252, 970-978.
- Griffiths, R. R., Evans, S. M., Heishman, S. J., Preston, K. L., Sannerud, C. A., Wolf, B. et al. (1990). Low-dose caffeine physical dependence in humans. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 255, 1123-1132.
- Griffiths, R. R., Juliano, L. M., & Chausmer, A. L. (2003). Caffeine: Pharmacology and Clinical Effects. In A.W.S.T.K.M.-S.M.F.R.R.K.& W.B.B.Graham (Ed.), *Principles of Addiction Medicine* (3 ed., pp. 193-224). Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine.
- Hasenfratz, M., Battig, K. (1994). Acute dose-effect relationships of caffeine and mental performance, EEG, cardiovascular and subjective parameters. *Psychopharmacology* 114, 281–287.
- Haskell, C.F., Kennedy, D.O., Wesnes, K.A., Scholey, A.B. (2005). Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*, 179(4), 813-25.
- Hindmarch, I., Rigney, U., Stanley, N., Quinlan, P., Rycroft, J. and Lane, J. (2000). A naturalistic investigation of the effects of day-long consumption of tea, coffee and water on alertness, sleep onset and sleep quality. *Psychopharmacology (Berl.)*, 149, 203–216.

- Hirshkowitz, M. (2004). Normal human sleep: an overview. *The Medical Clinics of North America*, 88, 551-65.
- James, J. E. (1998). Acute and chronic effects of caffeine on performance, mood, headache, and sleep. *Neuropsychobiology*, 38, 32-41.
- Kaplan, G. B., Greenblatt, D. J., Ehrenberg, B. L., Goddard, J. E., Cotreau, M. M., Harmatz, J. S. et al. (1997). Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *Journal of Clinical Pharmacology*, 37, 693-703.
- Karacan, I., Thornby, J. I., Anch, A. M., Booth, G. H., Williams, R. L., & Salis, P. J. (1976). Dose-related sleep disturbances induced by coffee and caffeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 20, 682-689.
- Landolt, H. P. (2008). Genotype-dependent differences in sleep, vigilance, and response to stimulants. *Current Pharmaceutical Design*, 14, 3396-3407.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P., Borbely, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res.* 738, 205-212.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Gaus, S.E., Borbély, A. A. (1995). Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology*, 12, 229-238.

- Landolt, H. P., Rétey, J. V., Tönz, K., Gottselig, J. M., Khatami, R., Buckelmüller, I. et al. (2004). Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1933-1939.
- Leathwood, P.D., Pollet, P. (1983). Diet-induced mood changes in normal populations. *J Psychiatr Res*, 17, 147-154.
- Lieberman, H.R., Wurtman, R.J., Emde, G.G., Coviella, I.L.G.(1987) The effects of caffeine and aspirin on mood and performance. *J Clin Psychopharmacol*, 7, 315-320.
- Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., Bastien, C., Carrier, J. (2012) Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol Aging* [Epub ahead of print. In press].
- Mistlberger, R. E. & Rusak, B. (2005). Circadian rhythms in mammals: Formal properties and environmental influences. In M.H.Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (4 ed., pp. 321-334). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Nehlig, A. (1999). Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 563-576.
- Office québécois de la langue française (1991). Grand dictionnaire terminologique. <http://www.granddictionnaire.com> [On-line].
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Bethesda, MD: National Institute of Neurological Diseases and Blindness.

- Rétey, J.V., Adam M., Khatami R., Luhmann U.F., Jung H.H., Berger W., Landolt H.P. (2007). A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 81(5), 692-698.
- Rottman, B.M., Ahn, W.K., (2009). Causal learning about tolerance and sensitization. *Psychonomic Bulletin & Review*, 16(6), 1043-1049.
- Santé Canada (2010). Votre santé et vous. <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/food-aliment/caffeine-fra.php> [On-line].
- Santé Canada (2011). Rapport du groupe d'experts sur les boissons énergisantes caféinées. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/activit/groupe-expert-panel/report_rapport-fra.php [On-line].
- Satoh, H. & Tanaka, T. (1997). Comparative pharmacology between habitual and non-habitual coffee-drinkers: a practical class exercise in pharmacology. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 239-240.
- Sicard, B.A., Perault, M.C., Enslin, M., Chauffard, F., Vandell, B., Tachon, P. (1996). The effects of 600 mg of slow release caffeine on mood and alertness. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 67, 859-862.
- Sigmon, S.C., Herning, R.I., Better, W., Cadet, J.L., Griffiths, R.R. (2009). Caffeine withdrawal, acute effects, tolerance, and absence of net beneficial effects of chronic

- administration: cerebral blood flow velocity, quantitative EEG, and subjective effects. *Psychopharmacology (Berl)*, 204(4), 573-85.
- Silverman, K., Griffiths, R.R.(1992). Low-dose caffeine discrimination and self-reported mood effects in normal volunteers. *J Exp Anal Behav*, 57, 91-107.
- Snel, J. (1993). Coffee and Caffeine; Sleep and Wakefulness. In S.Garattini (Ed.), *Caffeine, Coffee, and Health* (pp. 255-290). New York.
- Soroko S, Chang J, Barrett-Connor E. (1996) Reasons for changing caffeinated coffee consumption: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Nutr* 15(1), 97–101.
- Stavric, B., Klassen, R., Watkinson, B., Karpinski, K., Stapley, R., Fried P. (1988). Variability in caffeine consumption from coffee and tea: possible significance for epidemiological studies. *Food Chem Toxicol*, 26(2), 111-118.
- Tiffin, P., Ashton, H., Marsh, R., & Kamali, F. (1995). Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to caffeine in poor and normal sleepers. *Psychopharmacology*, 121, 502.
- Watson, J., Deary, I. and Kerr, D. (2002). Central and peripheral effects of sustained caffeine use: tolerance is incomplete. *Br J Clin Pharmacol*, 54(4), 400–406.
- Wei, H.G., Riel, E., Czeisler, C.A. and Dijk, D.-J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience Letters*, 260, 29-32.

ANNEXES

Annexe 1

Recrutement téléphonique

Date de contact : _____

Nom : _____

Prénom : _____

Sexe : F H

Âge : _____

Date de naissance : _____

Poids : _____

Taille : _____ (IMC entre 18 et 27)

de Tél. : () _____ Au travail : () _____

Êtes-vous ménopausée? Oui Non (arrêt des menstruations depuis au moins un an)

Depuis quelle année?

Avez-vous des bouffées de chaleur? Oui Non

Avez-vous déjà reçu un traitement hormonal? Oui Non (arrêt du traitement depuis au moins un an)

Avez-vous un cycle menstruel régulier? Oui Non

Combien de jours dure votre cycle menstruel? (min : 25 max : 33)

Est-ce que vous avez déjà pris de contraceptifs oraux? Oui Non

Depuis quand avez-vous arrêté? (depuis au moins 3 mois + retour d'un cycle menstruel régulier)

Est-ce que vous avez de problèmes médicaux? (ok pour asthme ou allergie)

Prenez-vous des médicaments? (ok pour syntroïd (hypo/hyperthyroïdie contrôlée)

Souffrez-vous de troubles du sommeil? Oui Non

Avez-vous un horaire de sommeil régulier? Oui Non

À quelle heure vous couchez-vous?

À quelle heure vous réveillez-vous?

Combien d'heures dormez-vous par nuit? (entre 7h et 9h)

Fumez-vous? Oui Non

Consommez-vous des drogues, même à l'occasion? Oui Non

Quand a eu lieu votre dernière consommation? _____

Cocaïne? _____

Amphétamines (uppers)? _____

Calmants (downers)? _____

Hallucinogènes (LSD, PCP, champignons)? _____

Narcotiques (héroïne, opium, morphine)? _____

Marijuana (pot, hash)? _____ (doit arrêter 6 semaines avant et pendant le protocole)

Avez-vous déjà pris des antidépresseurs? _____ (arrêt depuis au moins 10 ans)

Combien de caféine consommez-vous par jour? (NAIF : 0-50 mg CONS : 100-300mg)

1 café = 100mg caféine

3 liqueurs brunes = 1 café

2 thés = 1 café

3 thés verts = 1 café

Avez-vous déjà travaillé de nuit? Oui Non

Pendant combien de temps?

Combien de nuits par semaine?

À quand remonte votre dernière nuit de travail?

Avez-vous fait dernièrement un voyage transméri dien? Oui Non

Quand? Combien de fuseaux horaires avez-vous traversés?

Où avez-vous vu notre annonce?

Quelles sont vos disponibilités?

Seriez-vous d'accord pour que l'on conserve votre numéro de téléphone dans nos dossiers pour des projets de recherche éventuels? Oui Non

Retenu

Différé

Rejeté. Raisons

Commentaires

Si oui, lesquelles, en quelle quantité et à quelles heures?

Médicament	Quantité	À quelles heures

6. Avez-vous pris du café caféiné, thé caféiné, cola, chocolat aujourd'hui?

Non Oui

Si oui, lesquelles, en quelle quantité et à quelles heures?

Lesquelles (café, thé, cola, boisson énergétique, autre)	Quantité	À quelle(s) heure(s)

7. Avez-vous pris de l'alcool aujourd'hui? Non Oui

Si oui, quelle sorte, en quelle quantité et à quelle(s) heure(s)?

Sorte (nom)	Quantité	À quelle heure

8-Êtes-vous allé(e) dehors aujourd'hui? Non Oui

Si oui, de quelle heure à quelle heure?

De quelle heure	À quelle heure

9- Éprouvez-vous des douleurs ou malaises présentement? (ex: mal de tête, picotements, etc.):

NI: _____

QUESTIONNAIRE DU MATIN (MAISON)

Nuit du / / au / /

1. À quelle heure vous êtes-vous couché(e) (fermeture des lumières)? _____

2. Combien de temps avez-vous pris pour vous endormir? _____ minutes

3. Vous êtes-vous réveillé(e) durant la nuit? Non Oui

Si oui, pourquoi et _____ combien de fois?

Aller à la salle de bain : _____

Réveillé(e) par les enfants ou le partenaire : _____

Bruits-Chaleur-Froid : _____

Inconfort physique (douleurs, toux, etc.): _____

Bouffée de chaleur : _____

Stress, anxiété, pensées intrusives _____

Juste réveillé(e) : _____

4. A quelle heure vous êtes-vous levé? _____

J'ai été réveillé(e) pour de bon par:

Réveil-matin ou quelqu'un qui devait me réveiller Enfants

Je me suis juste réveillé(e) Bouffée de chaleur

Inconfort physique Bruit-chaleur-froid

Stress, anxiété, pensées intrusives

5. Combien de temps croyez-vous avoir dormi (en excluant les éveils et le temps pris pour vous endormir)? _____ heures et _____ minutes

6. Pour être en forme, trouvez-vous que vous avez dormi(e):

Assez longtemps

Trop longtemps

Pas assez longtemps: raisons: obligations
 bruit, douleur, inconfort
 incapable de dormir plus longtemps

7. Sur une échelle de - (très mal dormi) à + (très bien dormi), barrez la ligne à l'endroit correspondant le mieux à la qualité de votre sommeil:

Annexe 3

Formulaire d'information et de consentement

**CAFÉINE, SOMMEIL ET VIGILANCE AU MILIEU DE L'ÂGE
ADULTE**
Chercheure : Julie Carrier, Ph.D.
*Étude subventionnée par le Conseil de recherches en sciences naturelles
et en génie du Canada*

NATURE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE

La consommation de doses significatives de caféine a des effets sur la vigilance, la performance et le sommeil. Comme la plupart des études ont évalué les effets de la caféine sur le cycle éveil-sommeil chez des populations jeunes, on connaît peu les effets différentiels de la caféine au cours du vieillissement. Cette étude vise à évaluer les effets de la caféine au milieu de l'âge adulte chez des sujets normaux. Pour ce faire, nous étudierons deux groupes d'hommes et de femmes âgés entre 20 et 39 ans et entre 40-60 ans. Nous évaluerons les effets de la caféine sur le cycle éveil-sommeil habituel à la maison, l'organisation du sommeil en laboratoire, la vigilance, la performance ainsi que sur les rythmes biologiques (température corporelle, mélatonine salivaire).

DÉPISTAGE GÉNÉRAL

Avant de commencer la recherche comme telle, nous allons vous demander de participer à des examens de dépistage afin de nous assurer que vous remplissez toutes les conditions requises par cette étude. Il est important de comprendre que votre participation aux examens de dépistage ne vous garantit pas une place comme participant(e) puisque cette décision ne pourra être prise que lorsque nous aurons les résultats des examens.

Ces examens impliqueront : 1) une visite d'environ deux heures au laboratoire de chronobiologie de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal; 2) des tests sanguins et d'urine; 3) une nuit de dépistage durant laquelle nous allons enregistrer pour la première fois votre sommeil en laboratoire; 4) un échantillon salivaire; 5) la mesure de votre tension artérielle.

Au cours de votre visite de deux heures au laboratoire, vous devrez compléter plusieurs questionnaires sur vos habitudes de sommeil, votre personnalité, votre santé physique et psychologique. Il n'y a aucune compensation financière pour cette visite, mais si les questionnaires révèlent ou suggèrent la présence d'un problème, vous en serez informé(e) et une référence médicale vous sera offerte.

Suite à cette visite, et avant de déterminer si vous pouvez participer à la recherche comme telle, nous vous demanderons de venir passer une nuit au laboratoire de chronobiologie de l'Hôpital Sacré-Cœur afin que nous puissions vérifier l'absence de troubles spécifiques du sommeil tels la difficulté à respirer ou les mouvements involontaires pendant le sommeil. Pour

cette nuit de dépistage, vous devrez vous présenter au laboratoire de chronobiologie à 19:00 afin de laisser le temps aux assistants(es) de recherche d'installer les différents instruments de mesure. Ces instruments incluront des électrodes (des disques de métal et non des aiguilles) appliquées sur le cuir chevelu, sur la figure, sur la poitrine et sur les jambes au moyen d'une colle spéciale et de ruban adhésif hypo-allergène, une thermistance nasale mesurant le passage de l'air par le nez et par la bouche ainsi que des sangles respiratoires (ceintures portées à l'abdomen et au thorax).. Vous dormirez seul(e) dans la chambre mais les technicien(ne)s assureront une surveillance constante au moyen d'une caméra vidéo et d'un système d'intercom. Nous vous demanderons de ne pas consommer d'alcool ou de caféine durant la journée précédant l'enregistrement de sommeil. Si l'enregistrement de sommeil détecte la présence d'un désordre du sommeil, vous ne pourrez pas participer à ce projet de recherche mais nous vous offrirons une référence médicale appropriée. Vous recevrez \$25.00 pour votre participation à cette nuit de dépistage.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Vous passerez deux séjours au laboratoire de chronobiologie de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal. Chacun de ces séjours nuits impliquera une soirée et une nuit au laboratoire et seront séparés par une période de 7 jours.

Une semaine avant votre premier séjour au laboratoire et la semaine séparant vos deux séjours en laboratoire, vous devrez compléter à chaque jour, matin et soir, un agenda de sommeil comprenant plusieurs questions mesurant différentes caractéristiques de votre sommeil. Vous remplirez également plusieurs questionnaires sur votre humeur, votre personnalité et vos activités de la journée.

Lors de chacun des séjours en laboratoire, vous recevrez soit deux capsules de 100 mg de caféine (200 mg), soit deux capsules de 100 mg d'une substance inactive placebo (200 mg de lactose). Vous devrez arriver au laboratoire de chronobiologie vers 16:30. Le souper sera inclus dans votre séjour. Vous recevrez une capsule de caféine (100 mg) ou une capsule de

placebo (100 mg) au début de la soirée et une seconde capsule de caféine (100 mg) ou de placebo (100 mg) environ une heure avant d'aller vous coucher. Vous recevrez donc 200 mg de caféine ou de placebo (lactose). Cette dose de caféine équivaut approximativement à boire deux tasses de café. Vous ne saurez pas si pour un séjour donné vous recevez de la caféine ou un placebo. L'ordre de présentation (caféine ou placebo) sera déterminé au hasard.

Certains(es) participants(es) recevront de la caféine lors de leur premier séjour alors que d'autres recevront le placebo et vice versa pour le second séjour. Tous les participants recevront de la caféine pour un séjour en laboratoire et un placebo pour l'autre séjour.

A votre arrivée au laboratoire, un(e) assistant(e) de recherche appliquera les électrodes qui seront du même type que celles utilisées lors de la nuit de dépistage des troubles du sommeil, sauf qu'il n'y aura pas de thermistance pour mesurer le passage de l'air, ni d'électrodes attachées aux jambes. En soirée, vous remplirez plusieurs questionnaires évaluant votre vigilance, votre humeur, votre personnalité et votre niveau de bien-être. Vous aurez également à faire plusieurs tests sur ordinateur mesurant votre performance sur des tâches simples. Nous enregistrons également votre activité cérébrale à quelques reprises au cours de la soirée et le matin suivant votre nuit au laboratoire.

Votre température corporelle sera enregistrée continuellement au cours de vos séjours en laboratoire à l'aide d'une thermistance rectale. Nous vous demanderons également plusieurs échantillons de salive pour lesquels vous devrez garder un tampon dans votre bouche pour environ cinq minutes. L'évaluation de votre sommeil se fera de la même façon que lors de la

nuit de dépistage sauf que vous aurez également à porter un moniteur d'activité (qui a la grosseur d'une montre) que vous porterez au poignet de votre main non-dominante. Vous quitterez le laboratoire le matin.

RISQUES ET DÉSAGRÉMENTS

Les techniques utilisées ne présentent aucun risque de douleur ou de blessure. Toutefois, elles vont vous demander certains efforts et vous causeront probablement des moments d'inconfort :

1. Votre sommeil en laboratoire pourra être d'une moins bonne qualité qu'à la maison.
2. Il se peut que vous vous sentiez plus "activé" lors du séjour en laboratoire au cours duquel vous recevrez de la caféine. Les effets devraient être toutefois semblables à prendre deux tasses de café en soirée.
3. La thermistance mince et flexible qui est utilisée pour mesurer la température rectale en laboratoire ne devrait causer qu'un inconfort temporaire: après une ou deux heures d'adaptation vous ne serez probablement plus conscient de sa présence.

BÉNÉFICES ET VERSEMENT D'UNE INDEMNITÉ

Il est peu probable que vous retiriez des bénéfices physiques de votre participation à cette étude. Toutefois, si les examens de dépistage révèlent un problème qui nécessite un traitement, vous en serez avisé(e) et nous vous offrirons une référence médicale appropriée.

La compensation financière pour la participation à cette recherche se détaille comme suit : \$25.00 pour la nuit de dépistage des troubles du sommeil; \$70.00 pour les deux semaines où vous devez remplir des agendas de sommeil à la maison (\$5.00/jour); \$100.00 pour l'étude en laboratoire (\$50.00 pour chacune des deux nuits d'enregistrement). La compensation financière pour l'étude complète est donc de \$195.00. Nous rembourserons également les frais de stationnement et/ou transport en commun lors de vos visites à l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal ainsi que les déjeuners suite à vos nuits passées en laboratoire. Si vous ne terminez pas l'étude, vous recevrez la compensation financière correspondant à la partie que vous aurez complétée. Toutefois, aucune compensation financière ne sera versée aux sujets chez qui on aura détecté entre le début du dépistage et la fin de l'étude la présence de médicaments ou de drogues pouvant affecter le cycle éveil-sommeil ou les rythmes biologiques.

CONFIDENTIALITÉ

Les données recueillies lors de cette étude de même que votre dossier à la clinique du sommeil et de l'hôpital demeureront confidentiels. Si les données de cette étude étaient utilisées dans des communications scientifiques, l'identité des sujets ne serait jamais dévoilée.

INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICES

Si vous deviez subir quelque blessure ou dommage que ce soit, nous verrons à ce que vous

obteniez les soins nécessaires. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, l'organisme subventionnaire – le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada- ou les institutions impliquées de leurs responsabilités légales et professionnelles.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT

Votre participation à cette étude est volontaire. Vous êtes libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de l'étude à n'importe quel moment en faisant connaître votre décision au chercheur ou à l'un(e) de ses assistant(e)s.

PERSONNE À CONTACTER

Si vous avez des questions à poser au sujet de l'étude ou s'il survient un incident quelconque ou si vous désirez vous retirer de l'étude, vous pouvez contacter en tout temps :

Julie Carrier, Ph.D.
Chercheuse principale

CONSENTEMENT

La nature de l'étude, les procédés à utiliser, les risques et les bénéfices que comporte ma participation à cette étude ainsi que le caractère confidentiel des informations qui seront recueillies au cours de l'étude m'ont été expliqués.

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude et de recevoir des réponses qui m'ont satisfait(e).

Je, soussigné(e), accepte volontairement de participer à cette étude. Je peux me retirer en tout temps sans que cela nuise aux relations avec mon médecin et les autres intervenants et ce, sans préjudice d'aucune sorte.

Je reconnais avoir reçu une copie signée de ce formulaire d'information et de consentement.

Nom du participant	Signature	Date
--------------------	-----------	------

Nom du témoin	Signature	Date
---------------	-----------	------

Investigateur	Signature	Date
---------------	-----------	------