

Université de Montréal

Effets de l'accumulation de l'éveil et de l'administration de caféine sur le cycle  
éveil-sommeil au milieu de l'âge adulte

par

Caroline Drapeau

Département de Psychologie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
En vue de l'obtention du grade de  
Philosophiae Doctor (Ph.D.)  
en Neuropsychologie recherche/intervention

Août 2005

© Caroline Drapeau, 2005



BF

22

V54

2005

V. 030



**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Effets de l'accumulation de l'éveil et de l'administration de caféine sur le cycle  
éveil-sommeil au milieu de l'âge adulte

Présentée par :

Caroline Drapeau

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Marie Dumont, PhD

---

**président-rapporteur**

Julie Carrier, PhD

---

**directrice de recherche**

Roger Godbout, PhD

---

**membre du jury**

Dominique Lorrain, PhD  
Université de Sherbrooke

---

**examinatrice externe**

Irene Strychar, PhD

---

**représentant du doyen de la FES**

## Sommaire

Le vieillissement normal est marqué par des modifications importantes de l'organisation du sommeil. Il est postulé que des altérations de l'oscillateur circadien et des mécanismes homéostatiques soient au cœur des changements rapportés dès le milieu de l'âge adulte. Deux protocoles expérimentaux induisant une manipulation du processus de régulation homéostatique à l'éveil et en sommeil chez des sujets jeunes et d'âge moyen ont été mis sur pied.

La première étude a évalué les effets d'une privation de sommeil de 25 heures chez des sujets d'âge moyen comparés à des sujets jeunes. L'augmentation de la propension au sommeil, telle qu'évaluée par des mesures de vigilance subjective et de puissance spectrale de l'électroencéphalogramme (EEG) à l'éveil, est similaire dans les deux groupes d'âge. Par contre, lors de l'épisode de sommeil de récupération, les sujets d'âge moyen montrent un rebond de d'activité à ondes lentes moins prononcé.

Une seconde façon de manipuler la régulation homéostatique a consisté en l'administration de caféine, un antagoniste de l'adénosine, purine qui serait impliqué dans la régulation homéostatique du cycle éveil-sommeil. Ainsi, l'étude suivante a évalué les effets de 200 mg de caféine administrés en soirée, sur la vigilance et le sommeil au milieu de l'âge adulte. La caféine entraîne une augmentation similaire de la vigilance dans les deux groupes d'âge tel que démontrée par une réduction du

temps de réaction, une augmentation de la vigilance subjective et des signes de vigilance à l'EEG à l'éveil.

En sommeil, la caféine augmente la latence au sommeil, diminue l'efficacité et le temps total de sommeil ainsi que le nombre de minutes passées en stade 2 dans les deux groupes. Par contre, l'analyse quantifiée de l'EEG démontre une suppression de l'activité delta lente en région préfrontale ainsi qu'une augmentation de l'activité alpha rapide et de l'activité bêta chez les sujets d'âge moyen seulement.

Ces travaux suggèrent une dissociation entre les mécanismes d'éveil et de sommeil au milieu de l'âge adulte. De fait, bien que la régulation homéostatique de la vigilance à l'éveil ne semble pas être modifiée par le vieillissement, le sommeil démontre une fragilisation qui le rend plus vulnérable aux perturbations.

Mots clés: vieillissement, vigilance, sommeil, processus homéostatique, analyse spectrale, caféine

## Summary

The modification of sleep organization is a hallmark of the normal aging process. It is hypothesised that age-related changes in the human circadian pacemaker, as well as sleep homeostatic mechanisms, contribute to these modifications of the sleep-wake cycle. Two experimental protocols inducing a manipulation of the homeostatic regulation of sleep and wakefulness, in young and middle-aged subjects, have been elaborated.

The first study focused on the effects of a 25-hour sleep-deprivation episode in middle-aged subjects compared to young subjects. The rise in homeostatic sleep pressure during waking, as measured by waking electroencephalogram (EEG) and subjective alertness, was similar in the two age groups. However, during the recuperative sleep episode, middle-aged subjects showed a reduced slow wave activity rebound compared to the young.

A second manipulation of homeostatic regulation was achieved by administering caffeine, an adenosine antagonist which seems to be involved in the homeostatic regulation of sleep and wakefulness. Hence the second study focused on the effects of an evening administration of 200 mg of caffeine on vigilance and sleep in the middle years of life. Caffeine taken before bedtime raises vigilance in both groups, as shown by a reduction in reaction time, a rise in subjective vigilance and heightened vigilance reflected in the waking EEG.

Caffeine had disruptive effects on sleep parameters increasing sleep latency, decreasing sleep efficiency, total sleep time and the number of minutes spent in stage 2 sleep in both groups. However, a suppression of low delta frequencies in the prefrontal cortical region and a rise in high alpha and beta frequencies in the parietal region occurred solely in the middle-aged subjects.

In conclusion, these results suggest a dissociation between waking and sleep mechanisms occurring in the middle years of life. While homeostatic regulation of vigilance during wake does not seem to be modified with aging, sleep parameters show an increased sensitivity to sleep-wake cycle disruption.

Key words: aging, vigilance, sleep, homeostatic process, spectral analysis, caffeine.



## TABLES DES MATIÈRES

Page d'identification du jury .....	ii
Sommaire .....	iii
Summary .....	v
Table des matières .....	vii
Liste des tableaux .....	x
Liste des figures .....	xi
Liste des abréviations .....	xii
Dédicace .....	xiii
Remerciements .....	xiv

---

<b>1. Introduction</b> .....	1
1.1. Introduction générale .....	1
1.2. Organisation du sommeil .....	3
1.2.1 Paramètres polysomnographiques du sommeil .....	4
1.2.2 Analyse quantifiée de l'EEG en sommeil .....	6
1.3. Les effets du vieillissement sur le cycle éveil-sommeil habituel .....	7
1.4. Mécanismes neuronaux de régulation du cycle éveil-sommeil .....	9
1.5. Modèle de régulation du cycle éveil-sommeil : le modèle à deux processus .....	12
1.5.1. Processus circadien (C) .....	12
1.5.2. Processus homéostatique (S) .....	14
1.5.3. Interaction entre les processus homéostatique et circadien .....	16
1.5.4. Indices d'une modification du processus homéostatique avec l'âge.	18

1.6. L'adénosine, facteurs de sommeil et processus homéostatique .....	22
1.6.1. Facteurs de sommeil et processus homéostatique .....	22
1.6.2. L'adénosine et ses récepteurs .....	24
1.6.3. Métabolisme de l'adénosine .....	25
1.6.4. Les effets de l'adénosine sur le sommeil .....	26
1.6.5. Adénosine et accumulation du nombre d'heures d'éveil .....	28
1.6.6. Effet inhibiteur de l'adénosine sur les systèmes inducteurs d'éveil .....	30
1.7. Caféine et cycle éveil-sommeil .....	31
1.7.1. Pharmacocinétique de la caféine .....	31
1.7.2. La caféine comme antagoniste des récepteurs adénoenergiques .....	33
1.7.3. Les effets de la caféine sur le sommeil .....	33
1.7.4. Les effets de la caféine sur la vigilance .....	34
1.7.5. Le vieillissement module-t-il les effets de la caféine sur le cycle éveil sommeil .....	35
1.7.5.1. Modifications du système adénoenergique liées au vieillissement .....	36
1.7.5.2. Fragilité du cycle éveil-sommeil au cours du vieillessement lorsque mis au défi .....	38
1.7.5.3. Les évidences empiriques actuelles sur les effets différentiels de la caféine avec l'âge .....	41
1.8. Problématique, objectifs et hypothèses .....	42

<b>2. Méthodologie et résultats: articles de recherche</b> .....	46
2.1. “Fluctuation of waking electroencephalogram and subjective alertness during a 25-hour sleep deprivation episode in young and middle-aged subjects” .....	47
2.2. “Effects of an evening caffeine administration on vigilance, mélatonine, and cortisol levels in the middle years of life” .....	76
2.3. “Challenging sleep in aging: The effects of 200 mg of caffeine during the evening in young and middle-aged moderate caffeine consumers” ....	111
<b>3. Discussion</b> .....	138
3.1. Une dissociation entre les effets de manipulations homéostatiques sur le sommeil et la vigilance au milieu de l’âge adulte .....	138
3.2. Effets d’âge sur le cycle éveil-sommeil et le modèle de régulation à deux processus .....	140
3.2.1. Les effets de l’âge sur le processus circadien .....	141
3.2.2. Les effets de l’âge sur le processus de régulation homéostatique..	145
3.2.3. Les effet de l’âge sur la régulation homéostatique de la vigilance..	145
3.2.4. Les effet de l’âge sur la régulation homéostatique au sommeil ....	147
3.2.5. La caféine : une manipulation directe du processus homéostatique ? .....	151
3.3. Fragilisation du sommeil au cours du vieillissement .....	153
<b>4. Conclusion</b> .....	154
<b>5. Références</b> .....	157
<b>6. Annexes</b> .....	170
6.1. Accord des coauteurs et permission des éditeurs .....	170
6.2. Description de l’apport de chacun des coauteurs .....	177

**LISTE DES TABLEAUX**

**I** Sleep parameters for the young and the middle-aged subjects.<sup>3</sup> ..... 136

<sup>3</sup> Troisième article

## LISTE DES FIGURES

<b>I</b>	Mean spectral power of the waking EEG in 1-Hz frequency bins from 4 to 12 Hz for young and middle-aged subjects during a 25-hour mini-constant routine protocol. <sup>1</sup> .....	73
<b>II</b>	Pearson correlation for each group between VAS measures and waking EEG for each 1-Hz frequency bin in the 4 to 12 Hz range. <sup>1</sup> .....	74
<b>III</b>	Relation, in each group, between the rise in cluster 5 to 9 Hz, and the rebound in SWA in the first cycle of the recuperative sleep <sup>1</sup> .....	75
<b>IV</b>	Representation of experimental protocol <sup>2</sup> .....	105
<b>V</b>	Salivary caffeine concentration at baseline and prior to bedtime in the caffeine and the placebo condition <sup>2</sup> .....	106
<b>VI</b>	Subjective alertness presented in % of the mean of the placebo values <sup>2</sup> .....	107
<b>VII</b>	a) Mean reaction time and b) standard deviation of mean reaction time at the PVT in the caffeine and the placebo conditions <sup>2</sup> .....	108
<b>VIII</b>	Waking EEG spectral power in the caffeine and placebo conditions 30 minutes prior to bedtime <sup>2</sup> .....	109
<b>IX</b>	a) Time course of salivary melatonin concentration in the caffeine and placebo conditions over time. b) Time course of salivary cortisol concentration in the caffeine and placebo conditions over time <sup>2</sup> .....	110
<b>X</b>	Spectral power for each brain region in the caffeine and the placebo conditions for the young and the middle-aged subjects. <sup>3</sup> .....	137

<sup>1</sup> Premier article

<sup>2</sup> Deuxième article

<sup>3</sup> Troisième article

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

### Français:

ANOVA :	Analyse de variance
ADP :	Adénosine-diphosphate
AMP :	Adénosine-monophosphate
AOL :	Activité à ondes lentes
ATP :	Adénosine-triphosphate
ECG :	Electrocardiogramme
EEG :	Electroencéphalogramme
EMG :	Electromyogramme
EOG :	Electro-oculogramme
FFT :	Transformée rapide de Fourier
Hz :	Hertz
Mg :	Milligramme
MOR	Mouvements oculaires rapides
NBTI :	S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine
NSC :	Noyaux suprachiasmatiques
PSG :	Polysomnographie
SLP :	Sommeil lent profond
SNC :	Système nerveux central
PSG :	Polysomnographie
SLP :	Sommeil lent profond

### Anglais:

FSH:	Follicle Stimulating Hormone
HPLC:	High Performance Liquid Chromatography
LH:	Luteinizing Hormone
NREM:	Non Rapid Eye Movement
PF:	Prefrontal
PVT:	Psychomotor Vigilance Task
REM :	Rapid Eye-Movement
SEM:	Standrad Error of Mean
SWA :	Slow Wave Activity
SWS :	Slow Wave Sleep
VAS:	Visual Analog Scale
VLPO:	Ventrolateral Preoptic

## DÉDICACE

À mes parents.

Quelle chance j'ai eu que la cigogne me dépose dans votre jardin. Cette thèse est plus que l'aboutissement de mes travaux de recherche, elle est le fruit d'une enfance merveilleuse et d'un travail acharné...de votre part.

Tant de souvenirs et d'expériences qui ont forgé ma personnalité au fil des ans. Papa, c'est dans nos conversations au chalet jusqu'aux petites heures du matin, dans les soirées offertes en ton honneur, dans tes inquiétudes concernant un nouveau-né à la santé précaire, dans ton implication, ton acharnement et ta ténacité qui j'ai appris à vouloir m'actualiser et à fournir le meilleur de moi-même. Dans tes « *bouge-toi le traîneau* », que j'ai compris qu'il fallait travailler pour accéder à la réussite et au respect de ceux qui nous entourent. Maman, c'est dans ta disponibilité, ton dévouement pour le bonheur de ta famille, ta ténacité dans tes études, tes « petites niaiseries » pour faire rire que j'ai appris à reconnaître la valeur des gens qui m'entourent et à les chérir. Toujours si chaleureuse et accueillante, tu m'as enseigné les valeurs familiales, les petites plaisirs de la vie et la joie des nouvelles découvertes. C'est dans tes « *on ne règlera pas ça ce soir* » que j'ai appris que parfois, il est mieux de laisser agir les forces de la nature et du destin. Pour ça et plus encore, je vous serai éternellement reconnaissante. Votre dévouement indéfectible et votre amour inconditionnel me permettent aujourd'hui de devenir une jeune femme heureuse, qui s'actualise et s'épanouit. Merci de tout cœur de me rappeler toujours que la réussite, ça se travaille ; que les rêves, ça se cultive ; que le bonheur, ça s'évoque et que la vie, ça se chante.

C'est mon frère qui l'avait si bien rappelé : « C'est juché sur les épaules de géants que l'on peut voir le plus loin ». Grâce à vous, l'horizon semble m'offrir un vaste éventail de possibilités extraordinaires. Regardez-moi bien aller...

## REMERCIEMENTS

Merci de tout cœur à ma directrice de thèse, Julie Carrier.

C'est au cours des expérimentations, des analyses statistiques et des discussions théoriques que j'ai pu réaliser que j'avais une directrice compétente. Mais c'est au fil de nos conversations sur les terrasses, verre à la main parfois, que j'ai découvert une femme d'une authenticité et d'une simplicité désarmante. Une femme dont les réflexions évoquent des prises de conscience et des remises en question favorables à l'épanouissement personnel. Tu nous incites à reconnaître notre propre potentiel et nous pousses au surpassement. Tu te montres bienveillante, et compréhensive tout en façonnant notre individualité. Je te remercie pour tout ton soutien, ta disponibilité, et ta générosité. Je te suis entièrement reconnaissante pour toutes les opportunités... et les bons souvenirs. Tu es une directrice hors pair et une femme extraordinaire. Merci.

À Martin, mon cœur. Tu ne cesses de m'épater par ton goût de l'effort, du dépassement de soi et du dévouement. Ne serait-ce que par ton exemple, tu m'incites à persévérer et à actualiser mon plein potentiel. Merci pour tes petites attentions qui embellissent mon quotidien. Merci pour ta patience, ta douceur et ton amour. Tu sais toi...

À mes frères, Martin et Jonatan, pour les idées de grandeur et les mots d'encouragement. Pour votre exemple d'acharnement au travail et de dévouement aux plaisirs de la vie. Pour les mets chinois du vendredi soir, les films d'horreurs et les histoires farfelues. À Émilie et Annett pour votre soutien et votre écoute, le bon pain et le foie gras. À Anastasia, ma nièce, qui me fait redécouvrir le monde, une feuille, une fleur et une goutte de pluie à la fois...



Il y a de ces gens qui, de par leur simple présence, tout vous semble plus facile. C'est le cas pour Sonia Frenette et Jean Paquet.

Sonia, une part importante de ce travail de doctorat te revient. Merci pour ta compréhension, ton écoute, tes bons conseils et ton amitié. Merci pour les sessions de défoulement intense que tu me permettais même lorsque tu étais très occupée. Ta présence et ton soutien ont été d'une valeur inestimable pour moi.

À Jean, qui a si chaleureusement offert tout son aide à plusieurs occasions. Merci, pour toutes les conversations drôles et inusités qui allègent la journée. Pour tes bons conseils, tes explications et ta disponibilité infaillible. Merci d'avoir si généreusement proposé de réviser mes analyses *LA* fois où j'avais des résultats positifs ;).

Merci à Marie Dumont et Roger Godbout. Vos connaissances, vos conseils et votre support m'ont été d'une grande valeur. Merci à Gilbert Desmarais et à Nicole McCabe pour vos douces paroles d'encouragement et toutes les belles opportunités.

Un gros merci à Hélène Blais et à Anna Kawinska pour votre appui et vos histoires drôles, les secrets, les complexes, et la bonne bouffe. Merci à Stéphanie Mazza de m'avoir si chaleureusement accueilli dans son bureau en haut de la côte. Pour les yaourts de 16 hres, les sessions de séduction avec les oiseaux et les rêves d'évasion. Merci à Isabelle Hamel-Hébert et à Rébecca Robillard pour votre aide, votre implication et l'intérêt que vous avez porté à l'accomplissement de mon projet. Merci à Gaétan Poirier et Dominique Petit pour vos conseils, votre disponibilité et vos sourires. Merci à Mireille pour les petites attentions tant appréciées, les histoires d'ours et la gestion des capsules ! Merci à tous les étudiant(e)s, et assistant(e)s de recherche du centre du sommeil. Quelle belle équipe !

Un merci sincère à la « gang de neuropsychologie » et un merci tout spécial à Christianne, Anne-Marie et Annie pour les mots rassurants dans les occasions délicates et les fous rires jusqu'aux petites heures.

*Au plaisir de vous revoir tous autour d'un café !!!*

# 1. Introduction

## 1.1 Introduction générale

Le vieillissement de la population est un phénomène social de plus en plus prégnant. Selon Statistiques Canada, 54% de la population aura plus de 40 ans en 2021 et 26%, plus de 60 ans. Il est bien connu que le vieillissement est fréquemment accompagné de problèmes et/ou de plaintes associés au cycle éveil-sommeil. Une étude effectuée auprès de 9000 individus par l'Institut National du vieillissement des États-Unis a démontré que plus de la moitié des individus âgés de 65 ans et plus rapportent au moins une plainte de sommeil récurrente (Foley et al. 1995). Cette problématique entraîne des conséquences personnelles, sociales et économiques majeures incluant une utilisation massive de psychotropes, une baisse de productivité, des risques d'accidents, une diminution de la qualité de vie et une augmentation des consultations médicales (Newman et al. 1997; Gooneratne et al. 2003). De multiples facteurs peuvent être responsables d'une dégradation de la qualité des épisodes de sommeil et d'éveil et peuvent ainsi expliquer une certaine proportion de ces perturbations tels: la maladie aiguë et chronique, les effets médicamenteux, la condition physique et mentale, la présence de troubles primaires du sommeil ainsi que des changements sociaux et personnels abrupts et incontrôlables (Maggi et al. 1998). Toutefois, des modifications intrinsèques du cycle éveil-sommeil apparaissent également lors d'un vieillissement dit « optimal », c'est-à-dire chez les individus dépourvus de condition médicale ou psychiatrique et sans trouble spécifique du sommeil. La littérature démontre d'ailleurs l'apparition de ces changements dès le milieu de l'âge adulte, moment à partir duquel

les plaintes subjectives montrent également une ascension radicale (Carrier et al. 1997). Ils entraînent des répercussions importantes sur la vie des individus au milieu de l'âge adulte puisqu'ils s'amorcent à un moment où les exigences familiales et professionnelles sont élevées, ce qui restreint l'utilisation de stratégies de compensation, tels l'ajustement de l'horaire ou les siestes diurnes.

La recherche auprès des individus d'âge moyen permet non seulement d'évaluer les mécanismes qui sous-tendent la détérioration du cycle éveil-sommeil au moment même où ces changements apparaissent, mais également d'éviter certaines restrictions importantes qui accompagnent l'expérimentation auprès de gens plus âgés. En effet, les individus d'âge moyen sont généralement moins affectés par les changements pathologiques qui accompagnent le vieillissement. Ils constituent donc une population privilégiée permettant d'étudier les mécanismes du cycle éveil-sommeil avec moins de variables confondantes.

L'objectif principal de cette thèse est d'améliorer la compréhension des modifications du cycle éveil-sommeil qui apparaissent dès le milieu de l'âge adulte. La recension des écrits qui suivra exposera les différentes notions connues à ce jour qui s'avèrent importantes dans l'atteinte de cet objectif. Tout d'abord, l'organisation du sommeil normal et le modèle théorique à deux processus élaboré par Borbély seront exposés. Les effets du vieillissement sur le cycle éveil-sommeil seront ensuite rapportés. Les connaissances acquises en recherche fondamentale sur un système physiologique impliqué dans la régulation du cycle éveil-sommeil, soit le système

adénoenergique, et ses modifications avec le vieillissement seront également abordées. Enfin, la vulnérabilité du cycle éveil-sommeil des individus d'âge moyen à différents défis sera explorée avec un intérêt particulier pour les effets de la caféine au milieu de l'âge adulte.

## 1.2 Organisation du sommeil

Le sommeil a longtemps été perçu comme un état passif du cerveau. Plusieurs croyaient qu'une diminution des stimuli sensoriels entraînait la réduction graduelle de l'activité cérébrale menant ultimement au sommeil. Vers la fin du 19<sup>e</sup> siècle, la théorie des hypnotoxines, l'ancêtre de la théorie contemporaine du facteur du sommeil, voit le jour. Cette théorie postule l'accumulation pendant l'éveil de « produits de la fatigue » entraînant le sommeil par lequel ultérieurement, ils s'éliminent graduellement. En 1928, l'utilisation d'un nouvel outil de mesure, l'enregistrement électroencéphalographique (EEG), permet à l'Allemand Hans Berger de démontrer la présence d'une activité corticale en état de sommeil qui se distingue de l'activité retrouvée à l'éveil (Ogilvie & Wilkinson 1984).

En 1953, un professeur à l'Université de Chicago, Nathaniel Kleitman ainsi que son étudiant, Eugene Aserinsky, font une découverte majeure dans le domaine du sommeil. À l'aide d'un enregistrement électrooculographique (EOG), ils détectent la présence de mouvements oculaires rapides (MOR) pendant le sommeil, distincts de ceux généralement observés lors de l'endormissement (Aserinsky & Kleitman 1953). Ces MOR seront ultérieurement associés à un stade de sommeil spécifique, soit le sommeil

paradoxal (SP ; « Rapid Eye Movement ») décrit initialement par Jouvet. Le SP se caractérise par la présence de MOR, d'une atonie musculaire et d'une activité EEG caractérisée par des ondes rapides de faible amplitude (Jouvet et al. 1959). Quelques années plus tard, Kleitman et son collègue, William Dement, font l'enregistrement EEG de nuits complètes de sommeil sans interruption et découvrent des patrons distincts d'activité cérébrale qui se succèdent selon un ordre quasi prévisible sur une période de 90 à 100 minutes.

Ainsi se dessine la dualité du sommeil en deux stades distincts, soit le sommeil lent (SL ; « Non-Rapid Eye Movement ») et le SP. Chez l'adulte normal, le sommeil débute avec le SL et ne laisse place au SP qu'environ 80 minutes plus tard. Ces deux stades alternent pendant le sommeil selon un cycle d'environ 90 minutes.

### 1.2.1 Paramètres polysomnographiques du sommeil

Un manuel publié en 1968 fait le recueil des connaissances de l'époque et donne une description précise des différents stades de sommeil (Rechtschaffen & Kales 1968). L'analyse visuelle des tracés EEG du sommeil normal se fait encore aujourd'hui selon ces critères dans une grande majorité des laboratoires du sommeil. Les stades se distinguent par l'analyse d'époques (ou segments) de l'EEG, d'une durée de 20 à 30 secondes, où l'activité EEG est analysée conjointement à l'électromyogramme (EMG) des muscles sous-mentonniers et à l'EOG. Chez l'adulte jeune et en santé, le premier cycle de sommeil débute avec le SL. Ce dernier est subdivisé en quatre stades se distinguant principalement par le degré de synchronisation de l'EEG.

Lors de l'éveil les yeux fermés, l'activité alpha (8-12 Hz) est dominante dans l'EEG surtout dans les régions occipitales. La transition vers un sommeil de stade 1 est caractérisée par la présence de mouvements oculaires lents (mouvements lents des yeux sous la paupière pouvant durer plusieurs secondes), ainsi qu'une synchronisation de l'EEG vers des ondes de fréquences thêta de bas voltage (4-8 Hz). Ce stade survient généralement lors de l'endormissement, ou suivant un mouvement corporel ou un éveil pendant le sommeil. Il est généralement de courte durée, c'est-à-dire de une à sept minutes et représente de 3 à 5 % du sommeil chez les sujets jeunes. Le seuil d'éveil (c.-à-d. le niveau de stimulation nécessaire pour entraîner l'éveil du sujet) est alors plutôt bas.

Le stade 2, occupant environ 50 % de l'épisode de sommeil, se reflète par une augmentation de l'amplitude des ondes thêta et se distingue de son prédécesseur par deux caractéristiques principales. Tout d'abord, la présence de fuseaux de sommeil, c'est-à-dire des bouffées périodiques d'activité à 7-14 Hz (Steriade et al. 1993a) ou 12-14 Hz (Rechtschaffen & Kales 1968) d'une durée de une à trois secondes, survenant environ toutes les trois à dix secondes. Ensuite, la présence de complexes-K, soit une déflexion négative abrupte suivit d'une composante positive dont la durée doit excéder une demi-seconde. Chez le jeune adulte, la présence d'un à trois complexes-K par minute est observée. Ces deux événements de l'EEG caractérisent la présence du stade 2. Bien qu'une synchronisation de l'EEG plus grande qu'au stade 1 soit notée, la présence d'ondes lentes de haute amplitude ( $> 75 \mu\text{V}$ ) n'excède pas 20 % de l'EEG.

Les stades 3 et 4 sont souvent regroupés sous l'appellation de sommeil lent profond (SLP). Dans le sommeil du jeune adulte, ils représentent respectivement 3 à 8 % et 10 à 15 % de la durée totale de sommeil nocturne. Ils se caractérisent par la présence d'ondes lentes et de haute amplitude ( $> 75 \mu\text{V}$ ) qui occupent entre 20 et 50 % de l'activité EEG en stade 3 et occupent plus de 50 % de l'activité EEG en stade 4. Le seuil d'éveil est généralement plus élevé à ce stade que dans les stades précédents et le SLP est d'ailleurs généralement accepté comme étant un indicateur de l'intensité (ou profondeur) du sommeil.

Le SP compte pour 20 à 25 % du sommeil et apparaît généralement après 90 minutes de sommeil lent. Il se caractérise principalement par une atonie musculaire à l'EMG, la présence de MOR et une activité EEG désynchronisée dans la fréquence du thêta. Lors d'un épisode de sommeil, le début de la nuit est caractérisé par une présence prépondérante de SLP et peu de SP, cette relation s'inverse au cours de la nuit et la fin de l'épisode est plutôt caractérisée par une quantité importante de SP et peu de SLP.

### 1.2.2 Analyse quantifiée de l'EEG en sommeil

Bien que l'analyse visuelle des tracés EEG soit largement utilisée dans le domaine de la recherche clinique et fondamentale en sommeil, elle comporte certaines limites dans la compréhension des modifications subtiles de l'activité cérébrale. Plusieurs méthodes d'analyse complémentaires s'avèrent être très utiles dans la détection des modifications invisibles lors de l'analyse visuelle des tracés. Une de ces techniques permet de quantifier la puissance de l'EEG en fonction d'une fréquence donnée par

l'application de la transformation rapide de Fourier (FFT). La puissance spectrale est souvent calculée par bandes traditionnelles : delta (0.75-4.00 Hz), thêta (4.00-8.00 Hz), alpha (8.00-12.00 Hz), sigma (12.00-14.00 Hz) et bêta (14.00 Hz et plus), ou par mini-bandes de 1.00 Hz sur un spectre continu lorsque les questions de recherche concernent une région spécifique du spectre. La puissance spectrale peut également être calculée pour les fréquences entre 0.75 et 4.74 Hz et représente alors l'activité à ondes lentes (AOL). L'AOL inclut une bande de fréquences plus large que la bande delta traditionnelle et est un concept issu du modèle à deux processus de Borbély pour rendre compte du processus homéostatique impliqué dans la régulation du cycle éveil-sommeil.

### 1.3 Les effets du vieillissement sur le cycle éveil-sommeil habituel

Le processus normal de vieillissement est marqué par des modifications importantes de l'organisation du sommeil (Bliwise 1999; Carrier & Bliwise 2003). Plusieurs études ont évalué ces modifications du cycle éveil-sommeil après l'âge de 60 ans. En plus d'une augmentation des plaintes d'insomnie, les personnes âgées démontrent une détérioration de la qualité subjective du sommeil et de la vigilance (Bliwise 1993; Carrier & Bliwise 2003). Une analyse des paramètres de sommeil révèle un avancement des heures de lever et de coucher, une diminution de la consolidation du sommeil, une augmentation des stades 1 et 2, une diminution du SLP, ainsi qu'une redistribution du SP (Feinberg 1974; Ehlers & Kupfer 1989; Bliwise 1993; Prinz 1995). Bien que ces changements soient aujourd'hui bien documentés, la littérature concernant leur décours temporel et les mécanismes qui les sous-tendent est plus restreinte. De fait, la compréhension actuelle de la détérioration du sommeil avec le vieillissement provient



presque exclusivement des études comparatives entre les jeunes adultes et les personnes âgées (plus de 60 ans). Pourtant, une augmentation marquée des plaintes liées à la qualité du sommeil est observée dès le milieu de l'âge adulte (40-60 ans). En fait, les modifications de la qualité subjective du sommeil ainsi que de ses paramètres polysomnographiques s'installeraient de façon très graduelle au cours de la vie adulte, soit bien avant l'âge de 60 ans (Dijk et al. 1989; Ehlers & Kupfer 1989; Landolt et al. 1996; Carrier et al. 1997; Van Cauter et al. 2000; Carrier et al. 2001).

Une étude effectuée chez un groupe de 110 adultes âgés de 20 à 59 ans a démontré des effets continus de l'âge et du chronotype (mesure de préférence quant à l'horaire des activités et du sommeil) sur le cycle éveil-sommeil habituel ainsi que sur les caractéristiques polysomnographiques du sommeil (Carrier et al. 1997). Les résultats indiquent un effet robuste de l'âge tant sur le chronotype (chronotype plus matinal) que sur la majorité des caractéristiques du sommeil. Ainsi, entre 20 et 60 ans, un avancement des heures habituelles de lever et de coucher à la maison, accompagné par une diminution du temps passé au lit et une meilleure vigilance au réveil, sont rapportés. En laboratoire, l'avancement en âge est associé à une diminution du temps dormi et de l'efficacité de sommeil, une diminution de la quantité de SLP et de SP ainsi qu'une augmentation des pourcentages de stade 1 et 2 (Ehlers & Kupfer 1989; Carrier et al. 1997; Van Cauter et al. 2000). L'analyse quantifiée de l'EEG révèle une diminution de l'AOL et du sigma pendant le SL même chez les sujets ne rapportant aucune plainte de sommeil (Dijk et al. 1989; Landolt et al. 1996; Carrier et al. 2001). Une augmentation de l'activité bêta au milieu de l'âge adulte est également observée,

illustrant une désynchronisation de l'EEG en SL par rapport aux sujets jeunes (Carrier et al. 2001).

#### 1.4 Mécanismes neuronaux de régulation du cycle éveil-sommeil

Depuis quelques années déjà, les recherches se multiplient afin de trouver les structures responsables de l'induction et du maintien de l'éveil et du sommeil. À ce jour, certaines structures nerveuses ont été identifiées comme faisant partie d'un système complexe de l'éveil (pour revue voir Jones 2005). Tout d'abord, il y a eu identification d'un système activateur dans le tronc cérébral. L'activation de groupes de neurones sérotoninergiques et noradrénergiques de la formation réticulée au niveau du pont et du mésencéphale entraîne une activation corticale diffuse de longue durée caractérisée par une activité rapide. Les neurones de la formation réticulée projettent vers des structures d'éveil importantes par le biais de deux voies principales. D'une part, par une voie ascendante dorsale, ces neurones projettent vers des noyaux thalamocorticaux non spécifiques qui, à leur tour, ont des projections diffuses vers le cortex. D'autre part, par une voie ascendante ventrale qui projette d'abord vers le sous-thalamus et l'hypothalamus postérieur puis vers le télencéphale basal et le septum, où des projections sont ensuite acheminées vers le cortex et l'hippocampe. Toutefois, il semblerait que la formation réticulée ne soit pas toujours nécessaire pour induire et maintenir l'état d'éveil. L'éveil pourrait également être généré de façon indépendante par le télencéphale basal puisque certains noyaux de l'hypothalamus postérieur et du télencéphale basal (substance innominée) projettent également vers le cortex, créant une activation corticale indépendante des afférences provenant de la formation réticulée.

Longtemps les chercheurs ont cru que le sommeil était induit de façon passive par une réduction de l'activité de la formation réticulée. Des découvertes récentes suggèrent plutôt qu'il existe des systèmes générateurs de sommeil dans le tronc cérébral, antagonistes des effets du système réticulaire activateur (voir Jones 2005). Il a d'ailleurs été démontré que l'activation de neurones dans le noyau médullaire dorsal de la formation réticulée et dans la voie solitaire pouvait induire le sommeil. De ces structures, des projections ascendantes transitent au niveau du pont et du mésencéphale pour s'acheminer vers le thalamus, l'hypothalamus antérieur, la région préoptique (VLPO), l'amygdale et le cortex orbito-frontal. Il apparaît donc que le tronc cérébral, l'hypothalamus antérieur, le VLPO et le télencéphale basal sont des structures importantes dans l'induction et le maintien du sommeil.

Point central dans la majorité des voies de projection décrites précédemment, le thalamus détient un rôle capital dans la modulation des états de vigilance et des activités rythmiques corticales. Pendant l'éveil, le thalamus est considéré comme un centre de relais des informations sensorielles. En sommeil, il favoriserait plutôt la diminution des afférences sensorielles vers le cortex et serait générateur de certaines activités rythmiques retrouvées au niveau cortical, notamment les ondes de fréquence sigma et de fréquences delta (Steriade et al. 1993a; McCormick & Bal 1997). Trois groupements neuronaux sont d'importance pour la génération et la coordination de ces deux fréquences, soit : les neurones réticulaires du thalamus, les neurones thalamocorticaux et les neurones corticaux. L'interaction entre ces trois composantes produit une boucle thalamo-corticale

qui sous-tend l'activité EEG qui s'échelonne sur un continuum allant du sommeil profond à l'état d'éveil.

Lors de l'endormissement, un blocage des informations sensorielles afférentes, transitant par le thalamus avant d'arriver au cortex, se met graduellement en place. Les cellules thalamocorticales ne transfèrent pas au cortex les informations provenant des stations pré-thalamiques, mais les interrelations corticocorticales et corticothalamiques sont maintenues. Lors du sommeil, les neurones thalamocorticaux sont donc synchronisés avec les neurones corticaux et les informations afférentes provenant du monde extérieur sont bloquées au niveau thalamique.

Les neurones du noyau réticulaire du thalamus reçoivent des projections ascendantes du tronc cérébral ainsi que des projections descendantes du cortex et forment des contacts synaptiques avec les neurones thalamocorticaux. Lors de leur activation, les neurones du noyau réticulaire hyperpolarisent les neurones thalamocorticaux par l'émission de GABA et provoquent l'émission de brèves bouffées de potentiels d'action. Ces dernières se traduisent au niveau de l'EEG cortical par l'apparition de fuseaux. L'augmentation de l'hyperpolarisation des cellules thalamocorticales entraîne une diminution de la fréquence et de l'amplitude des fuseaux et l'apparition d'ondes de fréquences delta. Ainsi, les oscillations de fréquences delta apparaissent dans les stades plus tardifs du SL. Il est à noter que des ondes lentes, c.-à-d. d'une fréquence inférieure à 1 Hz, ont également été observées. Ces dernières sont issues principalement du cortex et

sont distinctes de l'activité à ondes lentes ci-haut décrite (Steriade et al. 1993b; Terman et al. 1996).

### 1.5 Modèle de régulation du cycle éveil-sommeil : le modèle à deux processus

Différents modèles théoriques ont été avancés pour tenter de définir les processus impliqués dans la régulation du cycle éveil-sommeil. Leur objectif consiste à offrir un cadre conceptuel pour guider la compréhension, l'analyse et l'interprétation des données recueillies. Le modèle émis par Borbély en 1982, est sans contredit le plus largement accepté. Ce modèle suggère que la régulation du cycle éveil-sommeil serait régie par deux processus indépendants, mais entretenant une interaction continue, soit le processus circadien (ou processus C) et le processus homéostatique (ou processus S). La synchronisation parfaite de ces deux processus assurerait une consolidation optimale des épisodes d'éveil et de sommeil.

#### 1.5.1 Processus circadien (C)

Le processus C illustre la composante circadienne de la propension au sommeil. Il refléterait le rythme oscillatoire généré dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus (Rusak & Zucker 1979). L'activité cellulaire de ce groupe de neurones se ferait selon un rythme possédant une périodicité d'environ 24 heures, d'où le terme « circadien » (du latin *circa* qui signifie « environ » et *dies* qui signifie « jour »). Chez l'humain, une grande variété de composantes physiologiques témoigne d'une variation circadienne telle que la sécrétion de cortisol, de mélatonine et d'hormone de croissance,

la température corporelle et le volume urinaire, etc. La variation de ces paramètres dépend non seulement de l'horloge biologique, mais est également influencée par l'horaire du cycle éveil-sommeil et certains facteurs externes tels que la posture, l'activité physique et la lumière ambiante. Chez l'humain, afin d'isoler l'effet du générateur circadien endogène, le participant en laboratoire est maintenu dans un état d'éveil dans un environnement constant et contrôlé où la posture est stable, l'activité physique est réduite et la lumière ambiante est tamisée et constante. Ne pouvant mesurer directement les oscillations endogènes chez l'humain, différents marqueurs robustes de la rythmicité circadienne tels que la température corporelle et la concentration de la mélatonine sont utilisés. La propension au sommeil démontre donc des variations liées au rythme circadien et est étroitement associée au rythme des marqueurs utilisés (Dijk et al. 2000). Ainsi, la propension au sommeil est à son plus faible lorsque la température corporelle est à son niveau maximal, soit environ deux heures avant l'heure habituelle du coucher, ce qui confère donc à ce moment le nom de « zone de maintien de l'éveil ». Lors du cycle éveil-sommeil normal, la propension circadienne au sommeil augmente sur la partie descendante de la courbe thermique (en fin de soirée et vers le début de la nuit), moment où la concentration de mélatonine débute également son ascension, et elle atteint son point maximal près du minimum thermique (vers la fin de la nuit, environ deux heures avant l'heure habituelle de lever) soit peu de temps suivant le pic de sécrétion de la mélatonine. La propension au sommeil diminue ensuite sur la partie ascendante de la courbe thermique (vers la fin de la nuit et au cours de la journée).

### 1.5.2 Processus homéostatique (S)

Le processus S augmente en fonction de l'accumulation de la quantité d'éveil et diminue avec le nombre d'heures de sommeil. Ce processus régule l'intensité du sommeil telle que mesurée par le niveau de base ainsi que la vitesse de dissipation du SLP. De fait, suite à une période d'éveil prolongé, une augmentation du SLP en début de nuit est observée, suivie par une diminution graduelle au cours de la nuit. La première étude évaluant les effets d'une privation de sommeil sur l'EEG quantifié du sommeil de récupération a démontré une augmentation de la puissance spectrale dans la bande de fréquence de 1 à 7 Hz accompagnée par une diminution de la puissance pour la bande sigma (15-16 Hz) (Dijk et al. 1990). Les résultats d'études subséquentes ont corroboré ces résultats (Achermann et al. 1993; Brunner et al. 1993). En regard de son lien avec le SLP et sa variation homéostatique, l'AOL a été établi comme indicateur important pour mesurer l'intensité du sommeil. Une prédominance de l'AOL en début de nuit et son augmentation en réponse à une période de privation de sommeil, appuie l'hypothèse d'une association entre la quantité d'éveil précédent l'épisode de sommeil et la quantité de SLP et d'AOL en début de nuit (Borbely et al. 1981). Le niveau de base du SLP et de l'AOL en début de nuit est donc déterminé par la durée de l'éveil précédant la période de sommeil. Lorsque la période d'éveil est prolongée (par exemple, en situation de privation de sommeil), une augmentation de ces deux paramètres est observée. Il est ainsi possible de mesurer directement la force du processus S en faisant varier le nombre d'heures d'éveil précédant l'initiation du sommeil. Plusieurs études ont d'ailleurs examiné la dynamique du processus homéostatique chez des sujets jeunes en mesurant les effets de multiples intervalles d'éveil sur l'EEG en sommeil. Par exemple, en instaurant des siestes

progressivement plus tard dans la journée, l'AOL pendant la sieste augmente graduellement jusqu'à atteindre le niveau observé au début de l'épisode de sommeil nocturne (Dijk et al. 1987). L'AOL augmente avec l'accumulation d'éveil selon une fonction exponentielle avec une constante de temps de 18.2 heures chez les sujets jeunes (Daan et al. 1984). À l'inverse, une réduction de l'AOL et du SLP a été démontrée pendant la période de sommeil nocturne lorsque celle-ci est précédée d'une sieste en fin d'après-midi (Feinberg et al. 1985). Le déclin du SLP et la diminution exponentielle de l'AOL pendant le SL reflètent la dissipation de la propension homéostatique au sommeil qui se fait également selon une fonction exponentielle, mais dont la constante de temps est plus courte, soit de 4.2 heures (Daan et al. 1984; Aeschbach & Borbély 1993)

Récemment, les études ont utilisé l'analyse quantifiée de l'EEG à l'éveil comme marqueur du processus homéostatique. L'EEG à l'éveil a d'abord été proposé comme une mesure objective de la vigilance. Certaines études ont démontré une augmentation de la puissance spectrale dans les bandes de fréquences thêta (4-8 Hz) et alpha (8-12 Hz) au cours d'un éveil prolongé ainsi qu'une forte corrélation de ces bandes avec la vigilance subjective (Aeschbach et al. 1997; Akerstedt & Gillberg 1990; Cajochen et al. 1995; Cajochen et al. 1999b; Dumont et al. 1999). Des auteurs ont postulé que ces modifications de l'EEG seraient le reflet du processus homéostatique sous-tendant l'AOL en SL (Finelli et al. 2000). Ils ont ainsi démontré une corrélation positive entre l'augmentation de l'activité thêta (5-8 Hz) à l'EEG d'éveil lors de l'accumulation de l'éveil et l'augmentation de l'AOL pendant le premier épisode de SL lors du sommeil de récupération suivant une privation de sommeil de 40 heures.



Quelques études ont tenté d'évaluer les différences topographiques dans l'expression du système homéostatique. L'étude du sommeil normal a démontré une prédominance de l'AOL en SL dans les régions corticales antérieures (Werth et al. 1996a; Werth et al. 1997). La réponse homéostatique suivant une privation de sommeil semble également se moduler sur l'axe antéro-postérieur. Suivant une privation de sommeil de 40 heures, l'augmentation de l'AOL et des fréquences thêta est plus prononcée dans les régions antérieures. De fait, l'augmentation de l'AOL en début de nuit, suivant un éveil prolongé, ainsi que sa dissipation au cours de l'épisode de sommeil sont plus prédominantes en régions frontales (Cajochen et al. 1999a; Finelli et al. 2001). Ces régions semblent donc particulièrement sensibles aux effets d'une privation de sommeil et semblent témoigner d'un plus grand « besoin de récupération ».

### 1.5.3. Interaction entre les processus homéostatique et circadien

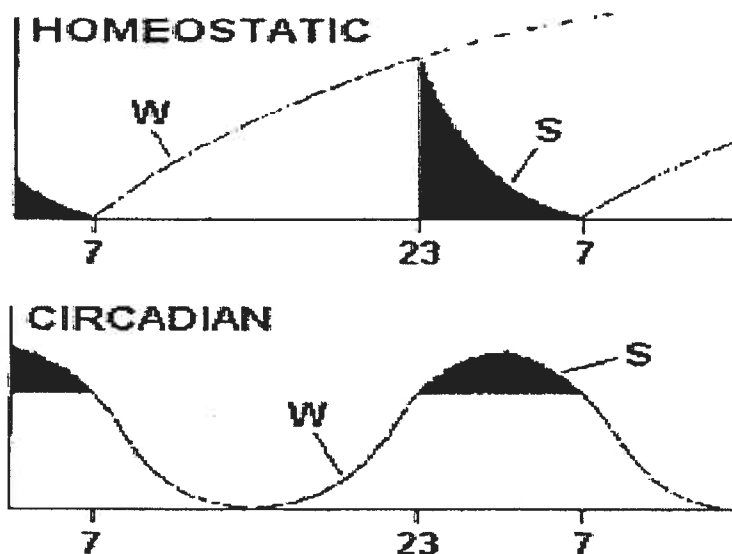
Les processus homéostatique et circadien entretiennent une interaction continue qui assure la consolidation des épisodes de sommeil et un niveau de vigilance optimal pendant l'éveil (Dijk & Czeisler 1994; Dijk & Czeisler 1995; Dijk et al. 1992). Ainsi, la propension au sommeil serait le résultat de l'interaction entre ces deux processus. Tel qu'illustré ci-dessous, au cours d'un cycle éveil-sommeil habituel, la propension homéostatique au sommeil augmente selon une courbe exponentielle. Par contre, cette augmentation est contrecarrée par l'augmentation de la propension circadienne à l'éveil, permettant ainsi le maintien d'un niveau de vigilance optimal pendant environ 16 heures. En soirée, le signal circadien à l'éveil atteint son point maximal, ce qui permet à l'individu d'être vigilant malgré l'accumulation de la

pression homéostatique. Ce moment est nommé la « zone de maintien de l'éveil ». En fin de soirée, l'épisode de sommeil survient lorsque la pression homéostatique au sommeil est forte et que le signal circadien à l'éveil débute sa descente. Au cours de l'épisode de sommeil, la pression homéostatique se dissipe selon une fonction exponentielle, alors que la pression circadienne à l'éveil diminue et atteint son point minimal en fin de nuit. Le signal circadien à l'éveil étant à son minimum, il permet à l'individu de demeurer en sommeil malgré une pression homéostatique décroissante. L'éveil survient lorsque la pression homéostatique au sommeil est évacuée et que la propension circadienne à l'éveil débute son ascension.

Ces deux processus sont donc d'importance majeure dans la détermination du cycle éveil-sommeil. Certains individus peuvent subir les conséquences perturbatrices d'une interaction inadéquate entre ces deux processus. Par exemple, lors d'une privation de sommeil, l'accumulation de l'éveil entraîne une augmentation de la pression homéostatique au sommeil. Lorsque l'individu initie son épisode de sommeil le jour, suivant la privation, la pression homéostatique devrait entraîner un épisode de sommeil. Par contre, le signal circadien promeut l'éveil, ce qui entraîne une perturbation du sommeil de récupération.

### Modèle à deux processus de Borbély (1982)

Courbe de variation de la propension au sommeil lors de l'éveil (W) et lors du sommeil (S) dans les processus homéostatique et circadien respectivement.



#### 1.5.4. Indices d'une modification du processus homéostatique avec l'âge

L'étude du sommeil au milieu de l'âge adulte révèle des modifications de la structure du sommeil qui laissent croire à un affaiblissement de l'intensité du processus homéostatique. De fait, l'avancement en âge entraîne une diminution du SLP (Ehlers & Kupfer 1989; Carrier et al. 1997; Van Cauter et al. 2000) et de la valeur absolue d'AOL pendant le sommeil habituel, qui se manifeste dès le milieu de l'âge adulte (Dijk et al. 1989 (42-56 ans); Ehlers & Kupfer 1989 (31-40 ans); Landolt et al. 1996 (57-64 ans); Carrier et al. 2001 (20-60 ans); Landolt & Borbély 2001 (57-64 ans)). De plus, la dissipation de l'AOL au cours de l'épisode de sommeil se fait selon une constante de temps plus longue chez les individus d'âge moyen, suggérant une atténuation dans l'efficacité du processus impliqué dans la régulation du sommeil (Dijk et al. 1989).

L'ensemble de ces résultats suggère la présence, dès le milieu de l'âge adulte, d'une altération de l'efficacité du processus homéostatique dans sa capacité à réguler l'intensité du sommeil suivant une période d'éveil.

Des modifications importantes du sommeil de récupération suivant une période de privation de sommeil sont également manifestes avec le vieillissement (Webb 1981 (40-50 ans); Bonnet 1989 (55-70 ans); Brendel et al. 1990 (80-89 ans)). Une étude récente a d'ailleurs évalué la capacité de récupération homéostatique de sujets âgés comparés à des sujets jeunes suivant une privation de sommeil de 40 heures. Par une évaluation topographique des modifications de l'AOL en réponse à la privation de sommeil, les auteurs démontrent que la réponse à l'augmentation de la pression homéostatique est réduite avec l'âge, et ce, principalement dans les régions frontales (Munch et al. 2004 (57-74 ans)). De fait, l'augmentation de l'activité delta suivant la privation de sommeil est significativement plus prononcée dans les régions frontales que pariétales chez les jeunes. Cette dominance du delta en frontal est par contre diminuée chez les sujets plus âgés et la dissipation de la pression homéostatique pendant l'épisode de sommeil, tel que mesurée par l'activité delta, décline de façon moins abrupte.

Une étude récente a évalué les effets d'une privation de sommeil de 25 heures sur le sommeil de récupération initié le matin (lorsque la propension circadienne au sommeil diminue) de sujets jeunes et d'âge moyen (Gaudreau et al. 2001 (40-60 ans)). Ces derniers ont plus d'éveil pendant la période de sommeil de récupération. De plus,

malgré une augmentation du SLP et de l'AOL dans les deux groupes, les sujets d'âge moyen montrent un rebond moins prononcé de ces paramètres comparés aux sujets jeunes. Ces résultats suggèrent une réduction de la capacité homéostatique à récupérer d'une privation de sommeil lorsque l'épisode de sommeil se situe à une phase circadienne anormale.

Ces deux études permettent de constater comment le système homéostatique des individus âgés et d'âge moyen réagit à une privation de sommeil de durée définie, mais ne permettent pas d'identifier les changements dans la dynamique du processus. La réponse, évaluée suivant un épisode d'éveil de durée déterminée, demeure indicatrice de la capacité du système à produire une réponse dans une situation donnée, et non de sa sensibilité. De fait, le processus homéostatique se caractérise par sa capacité à changer l'intensité du sommeil en réponse à différentes durées d'éveil. Pour bien évaluer cette caractéristique, il est impératif d'établir une courbe de sensibilité, telle qu'effectuée chez les sujets jeunes lors de l'élaboration du modèle à deux processus.

À ce jour, les études se sont principalement centrées sur l'évaluation de la réponse homéostatique à une augmentation de la propension au sommeil suivant une période d'éveil prolongé. Le défi inverse, c'est-à-dire la réduction de la pression homéostatique par l'instauration de siestes pendant l'éveil, peut également s'avérer intéressant. Récemment, un protocole utilisant des siestes programmées à différents moments de la journée, soit à 9h, 12h, 15h ou 18h a été utilisé auprès de sujets jeunes et âgés. Comparés aux sujets jeunes, les sujets âgés démontrent une puissance delta

réduite en sommeil de base. De plus, l'augmentation absolue de la puissance delta au cours des différentes siestes demeure également moins prononcée chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (Feinberg & Campbell 2003 (65-81 ans)). Par contre, lorsque les résultats sont exprimés en pourcentage de la moyenne de la puissance delta en sommeil de base, les différences intergroupes disparaissent. Alors que les sujets âgés présentent une diminution dans leur capacité absolue à générer l'AOL, les différentes durées d'éveil entraînent un taux de variation de l'AOL en sommeil similaire dans les deux groupes d'âge. Une publication subséquente utilisant le même protocole a démontré une régulation identique dans les deux groupes de la puissance delta lors de l'épisode de sommeil post-sieste (Campbell & Feinberg 2005 (65-81 ans)). Ces études vont dans les sens d'une augmentation similaire de la pression homéostatique au cours de l'éveil entre les deux groupes d'âge.

Le processus homéostatique semble démontrer une réduction de sa capacité à répondre à un épisode de privation de sommeil avec l'avancement en âge. Bien que l'augmentation de la pression homéostatique sur une période d'éveil habituel semble être similaire chez les sujets jeunes et d'âge moyen, des mesures répétées sur une période d'éveil prolongée permettrait pourtant de mieux comprendre la modification de la régulation du cycle éveil-sommeil qui s'installe avec le vieillissement. À ce jour, les quelques études ayant tenté d'évaluer les effets d'une privation de sommeil sur la vigilance des personnes âgées ont démontré que les sujets âgés montrent une détérioration similaire ou moins marquée que les jeunes de leur niveau de vigilance

suivant la privation (Bonnet & Rosa 1987; Brendel et al. 1990; Carskadon & Dement 1985).

### 1.6. L'adénosine, facteurs de sommeil et processus homéostatique

Un nombre croissant d'auteurs constate l'implication importante de l'adénosine dans la régulation homéostatique du cycle éveil-sommeil et un intérêt grandissant est relevé pour les modifications du système adénoenergique qui apparaissent en lien avec le vieillissement. Une des théories tentant d'expliquer l'augmentation de la propension au sommeil consécutive à l'accumulation de l'éveil est celle du facteur de sommeil (« sleep factor theory »). Selon cette théorie, l'action de cette substance (facteur) porterait directement sur les mécanismes cellulaires impliqués dans la genèse du sommeil et serait étroitement liée au processus homéostatique.

#### 1.6.1. Facteurs de sommeil et processus homéostatique

Toute substance proposée comme facteur de sommeil endogène doit détenir certaines caractéristiques démontrant son lien étroit avec l'induction et le maintien du sommeil. Tout d'abord, elle doit induire le sommeil (Borbely & Tobler 1989) tel que défini par trois principaux critères, soit 1) des changements comportementaux, tels qu'une diminution de la sensibilité aux stimuli environnementaux et une diminution des temps de réaction, 2) des changements polysomnographiques tels que des modifications de l'activité EEG et enfin 3) des changements physiologiques comme des variations de la

température corporelle, de la respiration, du rythme cardiaque et de la sécrétion de certaines hormones.

La concentration du facteur de sommeil doit s'accroître au cours de l'éveil pour ensuite diminuer au cours de la période de sommeil. Ainsi, le sommeil est induit lorsque la concentration du facteur proposé atteint un seuil critique (Porkka-Heiskanen 1999; Borbely & Tobler 1989). Ensuite, le facteur doit avoir une action inhibitrice sur l'activité neuronale des systèmes d'éveil. Son effet sur le sommeil serait donc cumulé par une modulation, directe ou indirecte, des réseaux neuronaux impliqués dans les mécanismes d'éveil en inhibant leur activité (Porkka-Heiskanen 1999). Il doit évidemment exercer son effet en concentration semblable à celle retrouvée dans le site actif du cerveau sous les conditions physiologiques normales et ses propriétés soporifiques doivent nécessairement avoir été démontrées chez différentes espèces animales (Borbely & Tobler 1989).

Depuis les 25 dernières années, plusieurs substances ont été étudiées afin d'établir leur potentiel en tant que facteur de sommeil. C'est le cas de la sérotonine, de l'hormone de croissance, de l'adénosine et de la mélatonine. L'adénosine est une purine qui agit en tant que neuromodulateur sur différentes activités du système nerveux central (SNC). Il a longtemps été postulé qu'elle modulait l'état comportemental et un nombre important d'études ont tenté de déterminer son rôle dans le cycle éveil-sommeil (Haulica et al. 1973; Ticho & Radulovacki 1991; Porkka-Heiskanen 1999; Porkka-Heiskanen et al. 2000; Basheer et al. 2000; Rainnie et al. 1994).



### 1.6.2. L'adénosine et ses récepteurs

À ce jour, quatre types de récepteurs adénoenergiques ont été identifiés, soit les types A1, A2a, A2b et A3. Tous sont situés sur la face externe de la membrane cellulaire et appartiennent à la famille des récepteurs couplés à une protéine G (Fredholm 1995; Stone 1981; Klotz 2000). Il est postulé que l'interaction entre l'adénosine extracellulaire et ces récepteurs est responsable de la majorité, sinon de tous les effets physiologiques de l'adénosine. Les récepteurs de type A1, hautement spécifiques et omniprésents dans le système nerveux, ont été les plus étudiés et seraient les récepteurs les plus impliqués dans les fonctions soporifiques de l'adénosine (Benington et al. 1993; Benington et al. 1995). Ils sont localisés à la fois au niveau pré et postsynaptique. En agissant sur les récepteurs A1 présynaptiques, l'adénosine inhibe la libération de neurotransmetteurs activateurs dans la fente synaptique (Dunwiddie 1985). Par les récepteurs postsynaptiques, l'adénosine favorise une hyperpolarisation en augmentant la conduction potassique dépendante de l'influx calcique (Gerber et al. 1989). Récemment, une implication des récepteurs A2 dans la régulation du cycle éveil-sommeil a été suggérée. Bien que cette littérature offrira des avenues intéressantes dans la compréhension des mécanismes de sommeil et des effets de la caféine, elle demeure plutôt restreinte pour le moment. Il a également été rapporté que, chez le rat et l'humain, les récepteurs A2 seraient distribués de façon restreinte dans certaines régions du cerveau (Moreau & Huber 1999) et seraient moins spécifiques que les récepteurs de type A1.

### 1.6.3. Métabolisme de l'adénosine

Dans le système nerveux central, la synthèse d'adénosine est étroitement liée à l'activité neuronale. Cette dernière, particulièrement élevée lors de l'éveil, entraîne l'épuisement des réserves énergétiques cellulaires. De fait, chez l'homme, l'éveil entraîne une consommation cellulaire de glucose plus importante que celle observée lors du sommeil à ondes lentes (Maquet et al., 1992).

La concentration d'adénosine est intimement liée au métabolisme énergétique cellulaire, principalement sous la forme d'adénosine-triphosphate (ATP). L'ATP est produit à partir du catabolisme cellulaire des éléments nutritifs disponibles (glucides (principalement), lipides, et protéides). Elle est métabolisée par rupture de son lien phosphate terminal en molécule d'adénosine-diphosphate (ADP), laquelle, par un procédé identique est métabolisé en adénosine-monophosphate (AMP). Cette dernière est dégradée en adénosine par l'enzyme 5'-nucléotidase. Cette biosynthèse peut survenir tant dans l'espace extracellulaire que dans l'espace intracellulaire. Outre ce procédé lié au métabolisme énergétique cellulaire, l'adénosine peut également provenir, bien qu'en plus faible proportion, de la dégradation de l'homocysteine. L'adénosine présente une demi-vie très courte de 0.6 à 1.5 seconde. Elle est rapidement dégradée par l'adénosine deaminase, afin de former l'inosine. Elle peut également être inactivée par une protéine kinase et transformée en AMP.

La variation de la concentration extracellulaire d'adénosine se fait principalement par un mécanisme de transport membranaire (Gu & Geiger 1992). Les transporteurs

« d'équilibre » déplacent l'adénosine de part et d'autre de la membrane afin d'équilibrer le gradient de concentration intra et extra-cellulaire. Ainsi, il apparaît que des changements de la concentration intracellulaire d'adénosine peuvent entraîner, par gradient de concentration, des accumulations d'adénosine au niveau extracellulaire (Brundage & Dunwiddie 1996). Les transporteurs « de concentration », quant à eux, sont dépendants du sodium et transportent l'adénosine vers le milieu intracellulaire parfois même contre le gradient de concentration. Certains auteurs utilisent donc des inhibiteurs de transporteurs membranaires de l'adénosine, tel le S-(4-nitrobenzyl)-6- thioinosine (NBTI), afin d'étudier les effets d'une augmentation de la concentration d'adénosine extracellulaire (Porkka-Heiskanen et al. 1997; Alam et al. 1999). Cependant, des études additionnelles s'avèrent nécessaires afin de comprendre les mécanismes de régulation des niveaux extracellulaires d'adénosine.

#### 1.6.4. Les effets de l'adénosine sur le sommeil

Les premiers à avoir observé les effets soporifiques possibles de l'adénosine ont démontré des changements comportementaux progressifs de somnolence accompagnés de modifications à l'EEG survenant suivant l'administration intraventriculaire d'adénosine (Haulica et al. 1973). Les chiens fermaient les yeux, démontraient une posture de détente et une insensibilité à la lumière. Ils ont également décrit un ralentissement progressif à l'EEG suivi d'un sommeil où les ondes lentes étaient prédominantes. Chez le rat, l'administration intra péritonéale de substances analogues à l'adénosine et l'administration intraventriculaire d'adénosine diminuent la quantité d'éveil et augmentent le SLP (Radulovacki 1985). Bien que la méthode de

l'administration intraventriculaire pose des difficultés dans la localisation précise du site d'action de la substance administrée, les résultats demeurent néanmoins indicateurs d'une action soporifique.

Des études subséquentes ont cherché à identifier un site d'action plus spécifique. Plusieurs études ont démontré que l'administration d'adénosine, par microinjection ou par microdialyse (infusion), dans le télencéphale basal et le tronc cérébral, en doses similaires à celles retrouvées en conditions physiologiques normales, permet l'induction du sommeil. De fait, une injection d'adénosine dans la région préoptique de cerveau de rats a entraîné une augmentation de la durée totale du sommeil ainsi que de la durée du SLP et du SP (Ticho & Radulovacki 1991). L'administration de 300  $\mu\text{M}$  d'adénosine par microdialyse dans le télencéphale basal a également entraîné une importante diminution de la quantité d'éveil alors que le SP, le SLP et la puissance spectrale dans la bande delta (0.5-4.0 Hz) ont tous augmenté (Basheer et al. 1999). De fait, seule l'augmentation d'adénosine dans le télencéphale basal entraîne une diminution du temps d'éveil, une augmentation du SLP, une augmentation de la puissance spectrale dans la bande delta (0.3-4.0 Hz) et une diminution de la puissance spectrale dans la bande gamma (25.0-55.0 Hz). Ces effets n'ont pas été observés lors de l'infusion d'adénosine dans d'autres régions du télencéphale (Porkka-Heiskanen et al. 1997; Porkka-Heiskanen et al. 2000). Par ailleurs, l'adénosine exercerait également ses effets sur des populations neuronales du tronc cérébral impliquées dans le maintien de l'éveil. Une étude in vivo chez le chat utilisant une perfusion de 300  $\mu\text{M}$  d'adénosine au niveau de régions cholinergiques du

tronc, soit des noyaux tegmentaire dorso-latéral et pédonculopontin, diminue l'éveil et augmente le SLP (Portas et al. 1997). Plusieurs auteurs lui infèrent donc une implication dans les mécanismes cellulaires régulant le besoin de sommeil, et donc, dans le processus homéostatique (Benington et al. 1995; Porkka-Heiskanen et al. 1997; Porkka-Heiskanen et al. 2002; Strecker et al. 2000; Landolt et al. 2004).

#### 1.6.5. Adénosine et accumulation du nombre d'heures d'éveil

Il semble exister une relation linéaire entre l'accumulation de la quantité d'éveil, l'augmentation d'adénosine dans le télencéphale basal et le tronc cérébral et l'augmentation de la propension au sommeil. De fait, il a été démontré que la concentration d'adénosine extracellulaire augmente en fonction de l'augmentation de l'activité neuronale. Au cours de l'éveil, cette dernière est approximativement de 30 % plus élevée que lors du SLP (Porkka-Heiskanen et al. 2000). Lors d'un cycle éveil/sommeil normal, la concentration cellulaire d'adénosine en sommeil était inférieure de 15 à 20 % à la concentration retrouvée lors de l'éveil dans le télencéphale basal, le cortex et le thalamus du chat (Porkka-Heiskanen et al. 1997).

Plus récemment, il a été démontré que l'accumulation d'adénosine dans le cerveau du chat pendant une privation de sommeil est spécifique à certaines régions (Porkka-Heiskanen et al. 2000). Le niveau d'adénosine augmente de façon linéaire avec l'accumulation d'éveil dans le télencéphale basal et, de façon moins prononcée, dans le cortex. Une augmentation similaire de la concentration d'adénosine dans le télencéphale basal lors d'une privation de sommeil est également observée chez le rat

(Basheer et al. 1999). Toutes les autres régions sous corticales étudiées n'ont démontré aucune accumulation d'adénosine pendant la privation de sommeil ce qui indique une élévation hétérogène de la concentration de cette purine pour l'ensemble des régions du cerveau dans une condition de privation (Porkka-Heiskanen et al. 2000). Il est ainsi suggéré que l'accumulation d'adénosine dans le télencéphale basal régit la propension au sommeil lors d'une privation de sommeil. Si cette hypothèse s'avère juste, alors un signal pour la propension au sommeil se situerait au niveau du télencéphale basal et, à un moindre degré, au niveau du cortex.

Il semble que l'implication de l'adénosine dans la régulation homéostatique de l'intensité du sommeil suivant un épisode de privation se fait par le biais des récepteurs A1. En condition de privation de sommeil, l'abolition préalable des récepteurs A1 dans le télencéphale basal du rat entraîne une diminution de l'activité delta accompagnée par une réduction du SL lors du sommeil de récupération (Thakkar et al. 2003). Il apparaît également que l'administration d'un antagoniste spécifique au récepteur A1 prévient l'augmentation de l'intensité du sommeil en période de récupération chez la souris (Stenberg et al. 2003). De plus, un agoniste spécifique au récepteur A1 augmente la puissance delta-theta (0.5-5.0 Hz) avec un paroxysme de l'augmentation dans la bande 1-2 Hz, et diminue les bandes de hautes fréquences (8-20 Hz) (Benington et al. 1995; Kodali et al. 1993).

#### 1.6.6. Effet inhibiteur de l'adénosine sur les systèmes inducteurs d'éveil

Puisque le tronc cérébral et le télencéphale basal jouent un rôle important dans l'activation thalamo-corticale, l'adénosine devrait pouvoir inhiber leur activité pour initier des périodes de sommeil. L'étude du profil de décharge neuronale dans le télencéphale basal a démontré que l'adénosine et le NBTI exercent une influence inhibitrice sur les neurones *cholinergiques* du télencéphale basal. (Alam et al. 1999; Kalinchuk et al. 2003). Un fort effet inhibiteur de l'adénosine sur les neurones cholinergiques mésopontiques dans une coupe du tronc cérébral du rat a également été démontré (Rainnie et al. 1994). En fait, plusieurs études ont souligné l'importance des projections cholinergiques vers le thalamus et le cortex dans l'activation corticale liée à l'éveil. Le télencéphale basal et les ensembles neuronaux cholinergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques du tronc cérébral sont la source de ces projections, leur inférant ainsi un rôle important dans la genèse et le maintien de l'état d'éveil.

Une hypothèse soutient que l'activité neuronale accrue des systèmes d'éveil entraîne une forte consommation d'ATP entraînant l'accumulation graduelle de l'adénosine dans ces régions. En se liant aux récepteurs A<sub>1</sub>, la forte concentration d'adénosine dans l'espace extracellulaire diminue l'activité des systèmes d'éveil, et plus particulièrement des neurones cholinergiques du télencéphale basal et du tronc cérébral. Cette diminution de leur activité, réduit leur inhibition sur le système de sommeil (VLPO). Ce dernier peut donc s'activer et induire le sommeil. Il semblerait également que l'adénosine faciliterait le sommeil au niveau du VLPO par une action directe via les

récepteurs A<sub>2</sub>. Ainsi, en période de sommeil, une diminution générale de la concentration d'adénosine est observée dans toutes les structures étudiées à ce jour (Porkka-Heiskanen et al.2000), retirant graduellement l'inhibition sur les systèmes d'éveil et également, l'activation du système de sommeil du VLPO.

### 1.7. Caféine et cycle éveil-sommeil

La caféine, 3,5,7-triméthylxanthine, est un stimulant du système nerveux central. Elle est certainement le stimulant le plus utilisé en Amérique du Nord puisqu'une large population en consomme quotidiennement sous ses différentes formes : thé, café, boissons gazeuses. L'adulte moyen dans les sociétés occidentales consomme en moyenne 200-300 mg de caféine par jour dont les deux tiers proviennent de l'ingestion de café.

#### 1.7.1. Pharmacocinétique de la caféine

L'absorption de ce méthylxanthine à travers le tractus gastro-intestinal est rapide et quasi complète. De fait, environ 99 % de la dose administrée est absorbée en 45 minutes, elle est métabolisée par des enzymes hépatiques de la classe des cytochromes P450, et seulement 0,5-2 % se retrouvent inchangées dans l'urine. La molécule traverse toutes les membranes biologiques incluant la barrière hémato-encéphalique et la barrière du placenta.

La demi-vie de la molécule chez l'homme est de l'ordre de 2.5-4.5 heures (Arnaud 1987), mais certains facteurs endogènes ou exogènes peuvent en faire varier la



durée (pour revue voir Arnaud 1993). De fait, la demi-vie est réduite chez les fumeurs alors qu'elle est allongée chez la femme enceinte ou utilisant des contraceptifs oraux (Patwardhan et al. 1980; Vistisen et al. 1991). De plus, l'élimination de la caféine est plus longue dans la phase lutéale du cycle menstruel de la femme comparée à la phase folliculaire (Kamimori et al. 1999). Par contre, chez l'humain, le vieillissement n'altère pas la durée de demi-vie (Blanchard & Sawers 1983). La pharmacocinétique est indépendante de la voie d'administration. Ainsi, l'administration orale ou intraveineuse permet d'édifier deux courbes de concentration plasmatique superposables.

Une tasse de café contient l'équivalent de 100 mg de caféine. Son ingestion entraîne un niveau maximal de caféine plasmatique se situant entre 2 et 15  $\mu$ moles/litres (soit 0.5 à 3 mg/l) entre 15 et 120 minutes postingestion. La concentration salivaire de caféine est un index fiable de sa concentration plasmatique et atteint 65 à 85 % de la concentration dans le plasma.

Chez un consommateur habituel de la caféine, une cessation abrupte de la consommation peut entraîner des symptômes de privation tels que des maux de tête, de la fatigue, conjugués à de l'anxiété, un déficit de la performance psychomotrice, des nausées/vomissements (pour revue voir Juliano & Griffiths 2004). Ces symptômes, qui peuvent persister jusqu'à une semaine, débutent entre 12 et 24 heures et sont à leur paroxysme 20-48 heures après la cessation de la consommation.

### 1.7.2. La caféine comme antagoniste des récepteurs adénoenergiques

Plusieurs mécanismes d'action sont engendrés au niveau du système nerveux central par l'ingestion de caféine. De fait, le relâchement de calcium intracellulaire, l'inhibition de la phosphodiesterase ou encore, le blocage des récepteurs GABA sont tous des mécanismes par lesquels la caféine peut engendrer ses effets (pour revue voir Nehlig et al. 1992). Par contre, ces mécanismes ne sont enclenchés que par des doses excédant celles retrouvées chez l'humain lors d'une consommation habituelle. Les effets de la caféine sur le cycle éveil-sommeil à des doses correspondant à la consommation normale de l'être humain sont fort probablement modulés par son effet antagoniste sur les récepteurs inhibiteurs A1 et excitateurs A2 de l'adénosine (Fredholm 1980), avec une plus grande affinité pour les récepteurs A1 (Virus et al. 1990).

### 1.7.3. Les effets de la caféine sur le sommeil

Plusieurs études ont démontré que la consommation de caféine en soirée affecte les paramètres objectifs et subjectifs du sommeil chez les sujets jeunes (voir Snel 1993 pour une revue). La première étude sur le sujet remonte à 1933 (Mullin et al. 1933). Une équipe de chercheurs de l'Université de Chicago ont mesuré l'effet de différentes doses de grains de café moulus chez un groupe de huit sujets, s'incluant eux-mêmes dans le protocole expérimental. Les sujets ont rapporté plus de difficultés à s'endormir, une plus grande agitation motrice pendant la nuit et une incapacité à se rendormir rapidement suivant un éveil sous la condition caféine. L'ensemble de la littérature indique que l'ingestion de doses modérées (environ 150 à 350 mg) de caféine en soirée augmente la

latence d'endormissement, diminue le temps total de sommeil, et diminue l'efficacité du sommeil ainsi que la quantité de SLP. Des mesures subjectives et électroencéphalographiques ainsi que des mesures d'actigraphie démontrent que l'importance des effets est directement reliée à la dose administrée (Karacan et al. 1976; Hindmarch et al. 2000). Une analyse quantitative de l'EEG a permis de démontrer une diminution de l'AOL, principalement dans les ondes lentes de l'AOL (0.25 Hz-2.0 Hz), et une augmentation de la puissance spectrale dans la bande sigma (12.25 Hz-15.00 Hz) suivant l'ingestion de 100 mg de caféine en soirée (Landolt et al. 1995a) ou de 200 mg de caféine le matin précédant l'épisode de sommeil (Landolt et al. 1995b). La distribution topographique de ces effets n'a fait l'objet que d'une seule étude et indique que les modifications de l'AOL sous les effets de la caféine surviennent dans les régions frontale, centrale et pariétale, alors que les changements observés au niveau de la bande de fréquence sigma sont restreints aux régions centrale et pariétale (Landolt et al. 1995a).

#### 1.7.4. Les effets de la caféine sur la vigilance

Il est d'un commun accord que des doses modérées de caféine (32-256 mg) augmentent la vigilance telle qu'évaluée par des mesures subjectives et objectives. La caféine diminue la tendance à s'endormir à un test itératif de latence d'endormissement, améliore la vigilance visuelle sur une tâche d'exploration, améliore la performance sur une tâche de réaction simple et multiple et diminue le degré de fatigue rapportée par les sujets (Lieberman et al. 1987; Gilbert et al. 2000). La vigilance subjective, mesurée au moyen d'échelles analogiques, est aussi grandement améliorée suivant l'ingestion de 75 à 300 mg de caféine (Clubley et al. 1979; Goldstein et al. 1965; Kaplan et al. 1997; Brice

& Smith 2001; Horne & Reyner 1996; Reyner & Horne 1997). D'autres études, tentant de démontrer des signes d'activation corticale à l'électroencéphalographie, ont évalué les effets de la caféine sur des mesures d'EEG à l'éveil les yeux ouverts. Les résultats de Landolt et al. (2004) démontrent clairement une diminution de l'activité en thêta accompagnée par une réduction de la fatigue dans la condition caféine lors d'un protocole de privation de sommeil de 40 heures. Une seconde étude, utilisant une dose de 600 mg à libération lente (« slow release ») pendant une période d'éveil prolongée de 36 heures a également démontré une réduction de la bande de fréquence thêta, accompagnée par une réduction de la puissance relative delta et une augmentation de la puissance spectrale absolue en bêta (12-16 Hz et 20-30 Hz) lors d'enregistrements à l'éveil les yeux fermés (Patat et al. 2000). En condition de cycle éveil-sommeil habituel, la caféine diminue la puissance en alpha-thêta (Bruce et al. 1986; Dimpfel et al. 1993; Hasenfratz & Battig 1994; Siepmann & Kirch 2002) et entraîne également une augmentation des fréquences rapides reflétant, selon ces auteurs, une stimulation pharmacologique directe du cerveau (Hasenfratz & Battig 1994). Conformément aux attentes, dans une condition de privation de caféine, une augmentation de la puissance en thêta et une réduction de la vigilance sont observées (Jones et al. 2000).

#### 1.7.5. Le vieillissement module-t-il les effets de la caféine sur le cycle éveil-sommeil ?

Certaines évidences permettent de postuler que la caféine peut avoir des effets différentiels avec l'âge. Ainsi, 1) plusieurs modifications du système adénoenergique ont été relevées avec le vieillissement et 2) les défis imposés au cycle éveil-sommeil au milieu de l'âge adulte semblent plus perturbateurs que chez les jeunes adultes.

### 1.7.5.1. Modifications du système adénoenergique liées au vieillissement

Les études animales révèlent l'apparition de modifications importantes du système adénoenergique liées au vieillissement. Certains auteurs font d'ailleurs le parallèle entre ces modifications et la détérioration de certains paramètres de sommeil chez les rats âgés, et ultimement les humains d'âge avancé (Murillo-Rodriguez et al. 2004).

Par le biais d'une série d'expérimentations, une étude récente a fait état des différentes modifications du système adénoenergique chez le rat vieillissant de façon plutôt convaincante (Murillo-Rodriguez et al. 2004). Les résultats montrent que l'augmentation graduelle de la concentration d'adénosine pendant la période d'éveil, et sa réduction subséquente pendant l'épisode de sommeil, est similaire chez les rats jeunes et âgés. Par contre, ces derniers démontrent une courbe de fluctuation se situant à un niveau supérieur, indiquant une concentration globalement plus élevée avec le vieillissement. Des études antérieures avaient également démontré une concentration d'adénosine plus importante chez les rats plus âgés (Jin et al. 1993; Gharib et al. 1982). De plus, cette augmentation serait présente dès le milieu de l'âge adulte. Des coupes histologiques du striatum et du cortex ont démontré une concentration d'adénosine plus importante chez les rats d'âge moyen (10 mois) comparés aux rats jeunes (1 et 2 mois) (Sarda et al. 1989).

Une expérimentation subséquente a permis de relever une augmentation similaire de la concentration d'adénosine en réponse à une privation de sommeil de 6 heures dans

les deux groupes d'âge (Murillo-Rodriguez et al. 2004). Cette augmentation d'adénosine avait préalablement été démontrée chez les chats jeunes seulement (Porkka-Heiskanen et al. 1997). Ainsi, si les rats âgés ont une plus grande concentration d'adénosine et une capacité à répondre à un éveil prolongé par une augmentation adéquate de cette purine, comment expliquer les éveils fréquents, la diminution de la consolidation de l'épisode de sommeil, du sommeil profond et de l'activité delta ? L'intérêt se tourne vers les récepteurs adénoenergiques.

Une étude s'attardant à la densité des récepteurs adénoenergiques a démontré une diminution des récepteurs A1 chez les souris âgées (26 mois) en comparaison à de jeunes souris (3 mois) pour les régions où l'adénosine joue un rôle important dans la modulation de l'activité neuronale liée au cycle éveil-sommeil, tels le cortex et le thalamus (Ekonomou et al. 2000). Chez le rat, il a été observé une augmentation des récepteurs A1 dans le cortex jusqu'à l'âge de deux mois, suivie d'une diminution chez les rats plus âgés, sans modification des récepteurs A2 (Sarda et al. 1989). Une baisse de la densité, mais non de l'affinité des récepteurs au niveau de l'hippocampe (30 %) et du cortex (60 %) a également été démontrée (Cunha et al. 1995; Sperlagh B et al. 1997). Par contre, avec l'âge, une plus grande concentration d'adénosine, ou d'un agoniste du récepteur A1, serait nécessaire afin de produire les effets soporifiques retrouvés chez les rats plus jeunes (Virus et al. 1984; Jin et al. 1993; Murillo-Rodriguez et al. 2004; Corradetti et al. 1984). Ceci permet de postuler que l'adénosine n'est pas aussi efficace à promouvoir le sommeil chez les rats âgés que chez les rats jeunes. Ainsi, malgré une concentration plus élevée de cette purine, le signal de sommeil n'est peut-être pas aussi

important, ce qui se traduit, du point de vue comportemental, par un sommeil plus fragmenté, une réduction de l'activité delta et une diminution du temps de sommeil suivant un éveil prolongé. En regard des modifications du système adénoenergique avec l'âge, et du lien étroit entre les effets de la caféine et les récepteurs adénoenergiques, il est possible de postuler que les effets de la caféine seront également modulés par le vieillissement.

#### **1.7.5.2. Fragilité du cycle éveil-sommeil au cours du vieillissement lorsque mis au défi**

L'AOL et le sigma en SL, outre qu'ils soient de bons indicateurs de l'intensité de l'épisode de sommeil, reflètent l'intégrité des mécanismes responsables du maintien de SL tout en assumant un rôle de protection contre les stimuli perturbateurs (Steriade et al. 1993a). Il est ainsi fort aisé de croire que la diminution de l'AOL et du sigma liée au vieillissement puisse rendre le sommeil des individus d'âge moyen plus vulnérable aux perturbations du cycle éveil-sommeil, tel que le travail de nuit, le décalage horaire, la privation de sommeil ou l'administration d'un psychostimulant. Malgré les responsabilités familiales, professionnelles et sociales importantes au milieu de l'âge adulte, très peu d'études se sont penchées sur les effets de différents défis imposés au cycle éveil-sommeil dans cette population.

Le travail de nuit est un premier exemple de défi imposé au cycle éveil-sommeil. Une première étude a tenté d'évaluer les effets d'un horaire de nuit simulé en laboratoire

sur des sujets jeunes et d'âge moyen. Les résultats démontrent un sommeil de récupération de moins bonne qualité suivant une semaine de simulation de travail de nuit dans le second groupe (Webb et al. 1981). Une seconde étude évaluant les effets du travail de nuit, sur le terrain cette fois, dans différents groupes d'âge, révèle que les gens d'âge moyen montrent plus de difficultés subjectives à s'adapter au travail de nuit que les jeunes individus (Koller 1983).

Plus récemment, une étude a évalué les différences liées à l'âge dans la capacité de récupération suivant un décalage horaire (Moline et al. 1992). L'étude en laboratoire a permis d'étudier l'effet d'une simulation d'une avance de phase de six heures sur différents paramètres de sommeil. Initialement, comparés aux sujets jeunes, les sujets d'âge moyen montrent une diminution de l'efficacité de sommeil et du temps total en sommeil, une plus grande quantité d'éveil et une diminution de la vigilance pendant le jour. De plus, ils démontrent une quantité moindre de SLP. Suivant l'avance de phase, les sujets d'âge moyen montrent une augmentation du SLP qui, contrairement aux sujets jeunes, persiste tout au long de l'expérimentation, illustrant une adaptation plus lente au décalage horaire en laboratoire. Les auteurs postulent que les symptômes négatifs liés au décalage horaire augmentent avec l'âge en raison des difficultés à dormir lors d'une avance de la phase circadienne. Dans ce protocole, la période de sommeil se situe d'ailleurs dans la « zone de maintien de l'éveil », un moment circadien qui promeut la vigilance. Chez les gens d'âge moyen, la phase circadienne semble donc empêcher une compensation optimale de la privation de sommeil (Moline et al. 1992).



Les individus d'âge moyen seraient donc également plus sensibles à un défi circadien. Ainsi, une étude de notre laboratoire a instauré un protocole de privation de sommeil de 25 heures suivie par un épisode de sommeil de récupération initié à un angle de phase anormal, c'est-à-dire, le matin, où la propension circadienne au sommeil est réduite (Gaudreau et al. 2001). Lors de l'épisode de sommeil de récupération, les sujets d'âge moyen montrent une augmentation massive du nombre d'éveils et un rebond de SLP et d'AOL significativement moins prononcé que les sujets jeunes. Ces résultats illustrent une vulnérabilité accrue à une phase circadienne anormale malgré une pression homéostatique élevée. Ils suggèrent également que, comparativement aux sujets jeunes, le sommeil au milieu de l'âge adulte est beaucoup plus vulnérable si l'épisode de sommeil se situe à un moment circadien au cours duquel la propension à l'éveil est en ascension (c.-à-d. le jour, sur la partie ascendante de la courbe de température, après la fin de la sécrétion nocturne de mélatonine).

À ce jour, une seule étude a évalué les effets d'une substance stimulante sur le sommeil des individus d'âge moyen comparé à des sujets jeunes (Vgontzas et al. 2001). Les premiers se montrent plus sensibles aux effets stimulants de l'hormone de libération de la corticotropine administrée pendant le sommeil. Malgré une augmentation similaire du niveau de cortisol, les sujets d'âge moyen montrent plus d'éveils pendant l'épisode de sommeil et une diminution du SLP alors que de telles manifestations ne sont pas observées chez les sujets jeunes. Les auteurs concluent que l'augmentation de la prévalence d'insomnie au milieu de l'âge adulte pourrait provenir d'une détérioration des

mécanismes de sommeil, qui entraîne une vulnérabilité aux effets stimulants des hormones associées au stress, tel le cortisol.

### **1.7.5.3. Les évidences empiriques actuelles sur les effets différentiels de la caféine avec l'âge**

Certains auteurs évoquent l'expérience subjective et régulièrement rapportée que la consommation d'un psychostimulant, tel que les boissons caféinées, perturbent d'avantage le sommeil au milieu de l'âge adulte qu'au début de l'âge adulte. Une étude par questionnaire évaluant les habitudes de consommation dans un groupe de plus de 2000 sujets a démontré une diminution de la consommation de boissons caféinées vers l'âge de 50 ans (Soroko et al. 1996). Après l'évocation de soucis pour la santé, l'apparition de troubles de sommeil était la raison la plus souvent citée comme étant responsable des changements dans les habitudes de consommation. Les effets perturbateurs de la caféine sur le sommeil entraînent les individus à restreindre et/ou modifier leur consommation. Cependant, aucune étude n'a tenté d'investiguer les effets objectifs de la caféine sur le sommeil au cours du vieillissement. Cette problématique est cependant très intéressante puisque la caféine est un antagoniste de l'adénosine, facteur de sommeil précité. Elle aurait ainsi un effet direct sur une purine étroitement impliquée dans la propension au sommeil.

De même, très peu d'études ont tenté d'évaluer les effets différentiels de la caféine sur des mesures de vigilance en utilisant deux groupes d'âge et les résultats

semblent, pour le moment, plutôt contradictoires. Certains soutiennent que 200 mg de caféine améliorent la performance à une tâche de temps de réaction simple de façon plus importante chez les sujets âgés (65-75 ans) que chez les sujets jeunes (18-37 ans) (Swift & Tiplady 1988). Par contre, d'autres auteurs ne rapportent aucune différence entre les sujets âgés et les sujets jeunes (Rees et al. 1999; Rogers & Démoncourt 1998). L'évaluation subjective de l'état de vigilance témoigne également de résultats contradictoires. Bien que certains rapportent une sensibilité accrue aux effets subjectifs de la caféine chez les sujets âgés (Rees et al. 1999), d'autres démontrent que ce groupe rapporte moins d'effets sur leur vigilance que les jeunes (Swift & Tiplady 1988). L'évaluation de la vigilance par l'EEG à l'éveil ne s'est effectuée que chez des sujets jeunes.

### 1.8. Problématique, objectifs et hypothèses

Il a été démontré que certaines modifications du cycle éveil-sommeil relevées chez les sujets âgés lors d'un vieillissement « optimal », apparaissent dès le milieu de l'âge adulte. Une altération dans l'efficacité du processus homéostatique semble responsable de certaines des modifications de la qualité subjective du sommeil ainsi que de ses paramètres polysomnographiques et spectraux. Entre autres, les sujets d'âge moyen montrent une diminution du SLP et de l'AOL en sommeil habituel, induisant un sommeil plus vulnérable aux stimuli perturbateurs. Ils présentent de plus, une augmentation de l'intensité du sommeil en réponse à un éveil prolongé qui est moins prononcée que chez les sujets jeunes. Ce résultat suggère soit : 1) une diminution de

l'efficacité du processus homéostatique à intensifier le sommeil en réponse à un éveil prolongé, soit : 2) une accumulation réduite de la propension homéostatique pendant l'éveil. Les travaux présentés s'intéressent donc, tout d'abord, à définir l'évolution de la propension homéostatique chez des sujets d'âge moyen lors d'un éveil prolongé. Ils tenteront également de déterminer la vulnérabilité des systèmes de vigilance et de sommeil respectivement aux effets stimulants de la caféine.

*Objectif 1. Établir la courbe d'augmentation de la pression homéostatique lors d'un éveil prolongé au milieu de l'âge adulte.*

Le premier objectif visé était d'établir la courbe d'augmentation de la pression homéostatique chez des sujets d'âge moyen comparés à des sujets jeunes.

Hypothèses :

- L'accumulation de l'éveil produira une diminution graduelle de la vigilance subjective, accompagnée par une augmentation de la puissance spectrale dans les bandes de fréquences thêta/alpha lent dans les deux groupes. L'augmentation des fréquences thêta/alpha à l'éveil sera en relation avec le rebond de l'AOL en sommeil de récupération dans les deux groupes.
- Comparés aux sujets jeunes, les sujets d'âge moyen montreront une diminution moins accentuée de la vigilance subjective au cours de la période d'éveil, ainsi qu'une augmentation moins prononcée de la puissance spectrale dans les bandes de fréquences thêta/alpha lent.

*Objectif 2. Évaluer les effets stimulants de la caféine sur le cycle éveil/sommeil au milieu de l'âge adulte*

Le premier article expose les résultats concernant les effets de la caféine sur les mesures de vigilance.

Hypothèses :

L'administration de 200mg de caféine en soirée entraînera :

- une augmentation de la vigilance subjective
- une diminution du temps de réaction
- une réduction de la puissance spectrale de l'EEG à l'éveil dans les fréquences thêta/alpha lent
- un niveau moins élevé de mélatonine en soirée
- un niveau plus élevé de cortisol en soirée

Comparativement aux sujets jeunes, les sujets d'âge moyen montreront :

- une augmentation plus marquée de la vigilance subjective
- une diminution plus importante de leur temps de réaction à une tâche de vigilance psychomotrice
- une réduction plus marquée de la puissance spectrale de l'EEG à l'éveil dans les fréquences thêta/alpha lent
- un niveau moins élevé de mélatonine en soirée
- un niveau plus élevé de cortisol en soirée

Le deuxième article porte principalement sur les effets de la caféine sur le sommeil des sujets d'âge moyen comparés aux sujets jeunes.

Hypothèses :

L'administration de 200mg de caféine en soirée entraînera :

- une augmentation de la latence au sommeil
- une diminution de l'efficacité du sommeil
- une diminution du SLP et de l'AOL
- une augmentation de l'activité sigma

Comparativement aux sujets jeunes, les sujets d'âge moyen montreront :

- une augmentation plus importante de la latence au sommeil
- une diminution plus importante de l'efficacité du sommeil
- une diminution plus importante du SLP et de l'AOL
- une augmentation plus importante de l'activité sigma

## **2. Méthodologie et Résultats**

### **Articles de recherche**

## 2.1 PREMIER ARTICLE

### **FLUCTUATIONS DE L'ÉLECTROENCÉPHALOGRAMME À L'ÉVEIL ET DE LA VIGILANCE SUBJECTIVE CHEZ DES SUJETS JEUNES ET D'ÂGE MOYEN PENDANT UNE PRIVATION DE SOMMEIL DE 25 HEURES**

**Caroline Drapeau et Julie Carrier**

- 1- Centre du sommeil et des rythmes biologiques, Laboratoire de chronobiologie,  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- 2- Département de Psychologie, Université de Montréal

*ARTICLE PUBLIÉ DANS: SLEEP 2004; 27(1):55-60*



**Fluctuation of waking electroencephalogram and subjective alertness during a 25-hour sleep-deprivation episode in young and middle-aged subjects**

**Caroline Drapeau and Julie Carrier**

Centre du sommeil et des rythmes biologiques, Laboratoire de chronobiologie,  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
Department of Psychology, University of Montreal, Montréal, CANADA

19 pages of text including figures (excluding abstract and references), 3 Figures.

Running Title: Waking Electroencephalogram and Subjective Alertness

Correspondence about the manuscript to be addressed to:

Julie Carrier, Ph.D.  
Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
5400 boul. Gouin Ouest  
Montréal, Qc  
H4J 1C5

tel: (514) 338-2222 ext. 3124

fax: (514) 338-2531

email: [REDACTED]

## ABSTRACT

**Study Objectives:** To evaluate the effects of a 25-hour sleep-deprivation episode on quantitative waking electroencephalogram (EEG) and subjective alertness in young and middle-aged subjects.

**Design:** A 25-hour constant routine protocol followed by a daytime recuperative sleep episode.

**Setting:** Chronobiology laboratory

**Participants:** Twenty-five normal subjects separated into 2 groups: young (aged 20-39 years) and middle-aged (aged 40-60 years).

**Interventions:** None

**Measurements and results:** Waking EEGs were recorded every 2 hours and subjective measures of alertness every 30 minutes during the 25-hour sleep-deprivation episode. Overall, results indicate no age-related differences over a 25-hour constant routine in the temporal evolution of subjective alertness and of spectral power in the theta/alpha (4-12 Hz) frequencies of the waking EEG. The middle-aged compared to the young subjects showed a reduced rebound of slow wave activity in the recovery sleep episode. While the waking EEG and subjective alertness levels showed strong correlations in both groups, there was no relationship between theta rise during wakefulness and slow wave activity rebound in the recovery sleep episode.

**Conclusions:** These results suggest a dissociation in the middle-aged population between the sensitivity of their alertness level on the one hand and the sensitivity of their sleep on the other, to the number of hours of wakefulness. Hence, alertness of young and middle-aged subjects would show the same deterioration with an

accumulation of wakefulness (possibly reflecting a similar *sleep need*), yet the middle-aged subjects would be less able to increase their recuperative sleep intensity following enhanced time awake (reduction in *sleep ability*).

**Key words:** aging, alertness, sleep-wake regulation, circadian, homeostatic.

## INTRODUCTION

According to contemporary models, the interaction between homeostatic and circadian processes regulates the sleep-wake cycle.<sup>1-3</sup> The circadian process represents the rhythmic variation of the sleep and wake propensity over a 24-hour period. The homeostatic process represents the accumulation of sleep pressure with increasing time awake, followed by its dissipation during a sleep episode. A precise phase relationship between these 2 processes is necessary to ensure optimal quality of both sleep and vigilance. Traditionally, the time course of the homeostatic process is evaluated by the intensity and the dynamic of slow wave activity (SWA) during non-rapid eye movement (N-REM) sleep. The decline in SWA during N-REM sleep reflects the dissipation of the homeostatic sleep drive. The dissipation of the homeostatic process during the night can be approximated by an exponential decay.<sup>3</sup> Results have shown an enhancement of both slow-wave sleep (SWS) and SWA after an extension of prior wakefulness.<sup>1</sup> Thus, SWA increases with the number of hours of wakefulness according to a saturating exponential function.

Electroencephalogram (EEG) recorded in a resting waking state has been proposed as an objective measure of alertness levels. Earlier studies have shown an increased EEG power density in the theta (4-8 Hz) and alpha (8-12 Hz) frequency range across prolonged periods of wakefulness and a strong correlation of these bands with subjective alertness.<sup>4-8</sup>

Recently, it has been proposed that the wake-dependent modifications observed in the spectral power of the waking EEG may represent the same underlying homeostatic process as the sleep SWA.<sup>9</sup> A study has investigated this question by relating, in young individual subjects, the changes in the EEG during a 40-hour sleep-deprivation episode to those found in SWA during recovery sleep. The results revealed a positive correlation between the increasing rate of theta activity (5-8 Hz) in the waking EEG and the increase in SWA during the first N-REM sleep episode following the extended waking period.<sup>10</sup>

Aging is associated with a significant decrease in SWS and SWA, suggesting an alteration in the homeostatic sleep process. No estimates of age-related changes in the build-up parameters of homeostatic sleep pressure are currently available. Very few studies to date have assessed the effects of manipulations of the homeostatic process in aging. Two recent animal studies showed that the sleep of aged animals exhibit reduced responses to sleep-deprivation compared to the sleep of young ones.<sup>11,12</sup> In human studies, elderly individuals have been subjected to acute sleep-deprivation. While some studies have shown no difference in the rebound of SWS or SWA following sleep-deprivation between young and elderly subjects,<sup>13,14</sup> other studies have reported that the SWS rebound tends to be less intense in elderly subjects.<sup>15,16</sup> Therefore, it appears that even though the homeostatic process of elderly subjects has the ability to respond to major sleep-deprivation challenges, its overall capacity to respond may diminish. This incapacity to increase sleep intensity proportionally to a prolonged wakefulness period may indicate a reduced *sleep ability* in the elderly (i.e. inability to generate

sleep) or a reduced *sleep need* (i.e. less sleep would be needed with increasing age to maintain optimal levels of vigilance). A few studies have compared the effects of sleep-deprivation in young and older subjects on subjective alertness (by visual analogue scale), sleepiness (with the Multiple Sleep Latency Test), and psychomotor performance. They have found either a similar or lower deterioration of these measures of vigilance in the elderly compared to young subjects.<sup>13,15,16</sup> These results indicate that the vigilance of healthy elderly subjects may be less sensitive to the accumulation of wakefulness than that of young ones, thus expressing an attenuated rise in *sleep need*.

Important modifications of the sleep-wake cycle appear between the ages of 20 and 60 years, the most prominent being a decrease in SWS and in SWA during N-REM sleep.<sup>17-19</sup> We recently investigated the effects of a 25-hour sleep-deprivation episode in young (20 to 39 years of age) and middle-aged (40 to 60 years of age) subjects.<sup>20</sup> The SWS and EEG SWA were potentiated in both groups following sleep-deprivation. However, the rebound of SWS and SWA was significantly less pronounced in the middle-aged than in the young, suggesting attenuation in homeostatic sleep response in the middle-aged subjects. The aim of this study is to evaluate the differential effects of a 25-hour sleep-deprivation episode on resting waking EEG and subjective alertness in young and middle-aged subjects. Based on the decreased response of their sleep to an acute sleep-deprivation episode, it was expected that middle-aged subjects would show an attenuated build-up of homeostatic pressure during waking, as measured by a less pronounced decrease in subjective alertness and a less pronounced increase in theta and low alpha spectral activity during the acute sleep-deprivation episode. Furthermore, it

was also expected that the increase in waking EEG spectral power would be closely related to the effects of sleep loss on the sleep EEG in the 2 age groups.

## **EXPERIMENTAL PROCEDURES**

### **Subjects**

Twenty-five normal subjects were separated into 2 groups according to their age: young (7 men and 5 women; 20-39 years of age; mean age: 29.6 years, SEM 1.3) and middle-aged (6 men and 7 women; 40-60 years of age; mean age: 50.2 years, SEM 1.4). These subjects are a sub-sample from the original 33 subjects who participated in Gaudreau et al's study.<sup>20</sup> Some subjects of the original study had to be excluded because of data loss (too many artefacts in the waking EEGs rendering them impossible to analyze). The subjects were in good health according to medical history. Blood sample analysis results (complete blood count; serum chemistry including hepatic and renal functions; levels of prolactin; levels of testosterone in men; and estrogen, FSH and LH in women) and urinalysis results were analyzed and checked by a certified physician for any abnormalities. All subjects were nonsmokers and free of any drugs or medication. Other exclusion criteria were the presence or history of a psychiatric or neurological illness, a body mass index greater than 27, and transmeridian travelling or night work in the 3 months preceding the study. Finally, none of the subjects reported sleep complaints; they all had regular sleeping hours (mean total sleep time: 8.2 hours, SEM: 20 minutes.) and their mean chronotype, evaluated by the Horne and Ostberg scale,<sup>21</sup> was 56.8 (SEM: 2), indicating an intermediate chronotype.

Each participant underwent a polysomnographic screening night in the sleep laboratory during which EEG, electromyogram and electrooculogram were recorded. A nasal/oral thermistor and electromyogram leg electrodes were also used. The presence of sleep disturbances such as sleep apnea and hypopnea (index per hour >10) or periodic leg movements (index per hour >10) resulted in the exclusion of the participant. Subjects were instructed to abstain from alcohol, caffeine, and medication during the laboratory experience.

While the study included both pre-menopausal and postmenopausal women, peri-menopausal women and women using hormone-based contraceptives or receiving hormone replacement therapy were excluded. Pre-menopausal women reported having regular menstrual cycles (25-32 days) during the year preceding the study, no vasomotor complaints (hot flashes, night sweats), and had low follicle-stimulating hormone levels (<20 iU/L). They were studied in the laboratory during the follicular phase of their menstrual cycle. All post-menopausal women reported an absence of menses during the past year, and their follicle-stimulating hormone levels were above 20 iU/L. In the middle-aged group, 4 women were pre-menopausal and 3 women were post-menopausal. This research project was approved by the ethical committee of the Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. All subjects signed a consent form providing detailed information about the nature, the purpose, and the risks of the study. They received financial compensation for their participation.



## Procedure

Subjects came to the chronobiology laboratory for 4 consecutive nights and 2 days. Following each of the first 2 sleep episodes, subjects left the laboratory in the morning and performed their habitual activities during the day. When admitted on the third night, subjects remained in the laboratory for the next 48 hours. The timing of bedtime and wake time in the laboratory was based on habitual bedtimes and wake times of each subject averaged from the 2-week sleep diaries, a French version of the Pittsburgh Sleep Diary,<sup>22</sup> which had been completed by the subjects prior to the study. The mean wake times and bedtimes in both groups were not significantly different, although wake times and bedtimes for the middle-aged group were generally earlier (mean waketimes: 7:17 AM (0:21) and bedtime: 11:07 PM (0:21)) than the young (mean waketime: 8:06 AM (0:20) and bedtime: 11:45 PM (0:15)).

Participants underwent a mini-constant routine lasting 25 hours immediately following their habitual wake-up time on night 3. During this time, subjects remained awake in bed in a semi-recumbent position where they could read or watch movies. Ambient lighting was kept below 15 lux, and subjects were given small snacks on a regular basis. Waking EEGs, electrooculograms and electromyograms were recorded 1 hour after the wake time and every 2 hours from then on. Each recording consisted of a 4-minute eyes-open period. During the recordings, subjects were instructed to remain relaxed, to focus on a spot on the wall and to avoid blinking or moving. Subjective measures of alertness were obtained on a 100-mm visual-analog scale every 30 minutes starting at wake time. A well-trained research assistant was present at all times. The

mini-constant routine ended in the morning, one hour after habitual wake time. At this time, a daytime episode of recovery sleep was initiated, which was also recorded.

### Polysomnographic Recordings

The EEG electrodes were placed according to the international 10-20 system using a referential montage with linked ears, a left and right electrooculogram and a chin electromyogram. A Grass Model 15A54 amplifier system (Astro-Med Inc., West Warwick, USA; gain 10000, bandpass 0.3-100 Hz) was used, and signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using a commercial software product (Harmonie, Stellate system, Montreal, Canada).

### Sleep EEG

Sleep stages were scored visually on a computer screen (LUNA, Stellate System, Montreal, Canada) for baseline sleep and the recovery sleep episode according to Rechtschaffen and Kales<sup>23</sup> criteria using 20-second epochs. Power spectral analysis was performed on the C3 derivation during N-REM sleep with a commercial software package (Harmonie, Stellate System, Montreal, Canada), which computes fast Fourier transforms on 4-second epochs with a Hanning window tapering. This yielded a spectral resolution of 0.25 Hz. Automatic detection rejected artefacts, and analysis was performed on artefact-free epochs.<sup>24</sup> Epochs containing artefacts were regarded as missing data in order to preserve sleep continuity. After spectral analysis, five 4-second epochs were averaged in order to maintain correspondence with the 20-second sleep-scoring windows. Then, spectral activity was averaged per N-REM-REM cycle. SWA

was defined as the absolute power ( $\mu\text{V}^2$ ) for frequencies between 0.5 and 4.5 Hz in N-REM sleep.

#### Waking EEG and Subjective Alertness

The waking EEGs were recorded and digitized according to the same parameters used for sleep EEG, with the exception of spectral analysis, which was performed on mini-epochs of 2 seconds, yielding a 0.5 Hz spectral resolution (Sensa, Stellate System, Montreal, Canada). Average spectra were calculated over the visually inspected artefact-free epochs of the 4-minute period with eyes open. All subjects had a minimal amount of 18 seconds analyzed for each EEG recording. Absolute power was calculated in 1-Hz narrow bands for frequencies between 4 and 12 Hz. Six subjects had a missing EEG measure in the 13 waking EEG measures taken over time. The 6 missing data were replaced by the Yates technique.<sup>25</sup> For each frequency and each subject, the power density was expressed as a percentage of the mean value of the 13 measures taken during wakefulness.

For analysis of subjective alertness, the 3 closest corresponding values to each waking EEG measure were averaged. These data were then expressed as a percentage of the mean value of the 13 measures taken during wakefulness.

#### Statistical analysis

The effects of sleep-deprivation on sleep EEG power-density spectra were evaluated by taking the percentage of SWA at C3 in the first N-REM cycle of the

recuperation sleep over the total amount of SWA in N-REM sleep in the baseline sleep episode. One middle-aged subject who had completed the mini-constant routine did not complete the recuperative sleep episode, deciding to leave the laboratory before the end of the protocol. This subjects' sleep data could not then be taken for the analysis. Another middle-aged subject presented wake and sleep EEG data more than 2 standard deviations over the mean of the middle-aged group and was excluded from the analyses. This subject's exclusion in no way changed the group difference in SWA during sleep or the spectral power of the waking EEG.

Two-way (2X13) analyses of variance (ANOVA) with one independent factor (Age) and 1 repeated measure (Time) were performed to evaluate group differences in each narrow waking EEG frequency band. The relationship between the time course of the waking EEG variables and self-rated alertness was assessed by cross-correlation analysis. The correlation between the rise in waking EEG and the sleep SWA rebound in sleep was evaluated by Pearson product-moment correlations. To assess these relations, the percentage of spectral power during the last over the first waking EEG was taken, thus maintaining the circadian phase constant. Statistical significance was set at a probability level of 0.05.

## **RESULTS**

### **Waking EEG During Sleep-Deprivation**

In Figure 1, 1-Hz frequency bands between 4 and 12 Hz during the mini-constant routine protocol are presented for the 2 age groups (young and middle-aged).

A 2-way repeated-measure ANOVA revealed no significant interaction between age and time in any of the frequency bands studied ( $p \geq 0.09$ ) with the exception of band 5 to 6 Hz ( $F_{12,264}=2.2$   $p=0.03$ ) when the Greenhouse-Geisser correction was applied. Simple effects analysis revealed significant group differences at the first, the seventh and the 23<sup>rd</sup> hour after wake time in the 5 to 6 Hz band. Young subjects showed significantly higher value for the first and seventh hour, while middle-aged subjects showed a higher value for the 23<sup>rd</sup> hour.

----- Insert Figure 1 about here -----

### **Subjective Alertness**

As also seen in Figure 1, young and middle-aged subjects showed a similar decrease in subjective alertness in response to increasing time spent awake ( $F_{12,264}=45.5$ ,  $p < 0.001$ ); no significant age effect ( $p=0.55$ ) or interaction between age and time ( $p=0.99$ ) was found.

### **Correlation of EEG Power Density with Subjective Alertness**

The association between changes in narrow-frequency waking EEG bands and changes in subjective measures of alertness was assessed using cross-correlations. Each waking EEG, recorded every 2 hours (the first one was recorded 1 hour after waking), was related to the mean of the 3 closest corresponding values of subjective alertness. Since relations were strongest at time lag 0, standard Pearson correlations are reported. As seen in Figure 2, a significant relation between spectral power and subjective

alertness was found for certain frequency bands. In fact, young subjects presented a strong correlation in the 5 to 9 Hz frequency bands ( $p < 0.014$ ) but no relation in the mini-frequency bands from 4 to 5 Hz ( $r: -0.218$ ;  $p = 0.474$ ), 9 to 10 Hz ( $r: -0.381$ ;  $p = 0.199$ ), 10 to 11 Hz ( $r: -0.253$ ;  $p = 0.405$ ) and 11 to 12 Hz ( $r: -0.269$ ;  $p = 0.374$ ). The correlation spectrum for the middle-aged subjects was similar, with significant correlations for the 5 to 10 Hz band ( $p < 0.03$ ) but no correlation for the 4 to 5 Hz ( $r: -0.467$ ;  $p = 0.108$ ), 10 to 11 Hz ( $r: -0.551$ ;  $p = 0.051$ ) and 11 to 12 Hz ( $r: -0.534$ ;  $p = 0.060$ ) mini-frequency bands.

----- Insert figure 2 about here -----

### **Sleep EEG During the Baseline and the Recuperative Sleep Episode**

Detailed analyses of sleep have been presented elsewhere on a larger and overlapping sample of subjects.<sup>20</sup> During baseline sleep, no significant difference was found for SWA in the middle-aged (mean:  $266.07 \text{ Hz}/\mu\text{V}^2$ , SEM 34.9) compared to the young (mean:  $334.37 \text{ Hz}/\mu\text{V}^2$ , SEM 32.8) ( $T_{21} = 1.43$ ;  $p = 0.17$ ). A Student *t*-test demonstrated a significant age effect on SWA for the first cycle of N-REM sleep in the recuperative sleep episode (expressed as a percentage of the SWA in the first N-REM sleep episode on total SWA in the baseline sleep episode). The middle-aged subjects showed a reduced SWA rebound (mean =  $164.02 \%$ , SEM 11.6) compared to young subjects (mean =  $240.93\%$  SEM 22.8) ( $T_{21} = 2.93$ ,  $p < 0.01$ ).

### **Correlation of EEG Power Density and Subjective Alertness with Sleep Variables**

No significant relation was found in either group between the rise in each narrow frequency band (expressed in percentage of the rise between the last and the first waking EEG measure), and the rebound in SWA for the first N-REM in the recuperative sleep episode ( $r < 0.487$  and  $p > 0.13$  for all mini-frequency bands). Figure 3 illustrates the relation between the rise in the 5 to 9 Hz cluster (also expressed in percentage of the rise between the last and the first waking EEG measure for mini-bands 5-6 Hz, 6-7 Hz, 7-8 Hz and 8-9 Hz added together) and the SWA rebound for each subject. Furthermore, no correlation was found between the change in subjective alertness and the SWA at night for either group (Young:  $r = -0.384$ ;  $p = 0.218$ ; Middle-aged:  $r = 0.180$ ;  $p = 0.596$ ).

----- Insert Figure 3 about here -----

### **DISCUSSION**

Overall, our results indicate no age-related differences over a 25-hour mini-constant routine in the temporal evolution of subjective alertness measures. Similar changes with time were observed in both groups in the theta/alpha (4-12 Hz) frequencies of the waking EEG. These results are in contrast with sleep EEG data showing a reduced rebound of SWA following the acute sleep-deprivation episode in the middle-aged compared to the young subjects. Furthermore, while the waking EEG and subjective alertness levels showed strong correlations in both groups, there was no

relation between theta rise during wakefulness and SWA rebound in the first cycle of N-REM sleep.

Earlier reports have shown a strong association in young subjects between alertness ratings and the theta/alpha power density (5 to 9 Hz) of the waking EEG under sleep-deprivation.<sup>5,6</sup> This study expands this observation to the middle-aged population and demonstrates similar associations in the 2 age groups between subjective alertness ratings and the theta/alpha spectral power density of the waking EEG.

The few studies that have evaluated age-related differences on the effects of sleep-deprivation on vigilance have demonstrated a similar or greater effect in young compared to elderly subjects.<sup>13,15,16</sup> Our results indicate that young and middle-aged subjects show similar time courses of subjective alertness and spectral power in theta and alpha frequency bands during a 25-hour sleep-deprivation episode in constant behavioral and environmental conditions. Thus, the build-up of homeostatic pressure seems to have the same impact on alertness levels and the waking EEG in the 2 age groups. The waking EEG and subjective alertness of young and middle-aged subjects seem, therefore, to be equally sensitive to the acute accumulation of wakefulness. This lack of significant difference between the 2 groups does not seem to be attributable to low statistical power. With an  $\alpha$  set at 0.05, we had an 81 % chance of detecting an effect size of 0.26 which, according to Cohen's criteria,<sup>26</sup> is a medium effect size. Hence, our chances would have been very good to detect a meaningful effect using



these parameters. In addition, we made further analyses on spectral power of the waking EEG for the 6 to 7 Hz frequency bin. The mean difference between the two groups in the last waking EEG measure was 2.3% (young: 119.99% and middle-aged: 122.29%). With statistical power set at 80% and  $\alpha$  set at 0.05, 3229 subjects would have been needed for this difference to be statistically significant, meaning the difference observed is of very little importance. Furthermore, the tendency was in the opposite direction than what was predicted.

In spite of the similarity found during wakefulness, the middle-aged subjects exhibit a smaller increase in SWA during recovery sleep. These results suggest a dissociation in the middle-aged population between the sensitivity of their alertness level on the one hand, and the sensitivity of their sleep on the other, to the number of hours of wakefulness. According to this hypothesis, the alertness system of young and middle-aged subjects would show the same deterioration with an accumulation of wakefulness (possibly reflecting a similar *sleep need*), yet the middle-aged subjects would be less able to increase their recuperative sleep intensity following enhanced time awake (reduction in *sleep ability*). This inability to recuperate may put the middle-aged population at particular risk for the negative consequences of sleep-deprivation. Therefore, it is important that future research designs evaluate how alertness recovers following recuperative sleep episodes preceded by various intervals of wakefulness. This will allow comparison with other studies that suggest that the relationship between SWS and alertness levels the following day changes across the lifespan.<sup>27</sup> In fact, while a significant relation has been found between SWS and subsequent diurnal alertness

levels in young adults,<sup>28</sup> the restorative role of SWS in neurocognitive functioning does not seem as clear in middle-aged subjects.<sup>27</sup>

We also have to consider the possibility that the lower rebound of SWA in middle-aged subjects compared to the young subjects does not reflect a difference in the sensitivity of their sleep to the accumulation of wakefulness. While our study, as well as previous studies, gives some answers about how the aging system reacts to sleep-deprivation, a response measured after 1 change in wake duration does not give any indication about the sensitivity of the system, but only about its ability to produce a strong or weak response in a given situation. Discrepancies between studies evaluating age-related differences in SWA rebound following 1 sleep-deprivation episode may be explained by differences in initial or baseline conditions, duration of sleep-deprivation, circadian time of recovery sleep, etc. Hence, the unusual circadian phase at which was scheduled the recuperative sleep episode in our study and that of Gaudreau et al<sup>20</sup> may be partially responsible for the between-group difference observed in the SWA rebound following a 25-hour sleep-deprivation episode. Only a build-up function, constructed by measuring the effects on sleep of multiple waking intervals, can quantify the ability of the homeostatic process to adapt the sleep drive to differences in wake duration.

We found no correlation between theta activity during wake and the rebound of SWA in the first N-REM cycle of the recuperative sleep episode in either age group. It has been recently proposed that the wake-dependent modifications observed in both

waking and sleep EEGs may represent the same underlying homeostatic process in young subjects.<sup>10</sup> These authors found a strong correlation between the rise in theta activity (5.00-8.00 Hz) and the SWA rebound in the first N-REM period of the recuperative sleep episode in young subjects. Two methodological differences may explain the divergence of results with our study. First, the sleep-deprivation episode induced in Finelli and colleagues' study<sup>10</sup> was longer (40 hours vs 25 hours). It is possible that the correlation between the rise in theta frequencies in the waking EEG and the SWA rebound in the recuperative sleep episode occurs only following a certain level of homeostatic load. In our study, the increase in homeostatic pressure may not have been sufficient to reveal the association between waking and sleep EEGs. Second, Finelli *et al.*<sup>10</sup> initiated the recuperative sleep episode at the subjects' habitual sleep time, while in our study, it was initiated in the morning. Studies using forced desynchrony protocols have demonstrated that SWA in N-REM sleep exhibits a small but significant variation with circadian phase, showing higher values as core body temperature rises.<sup>29,30</sup> This may explain the absence of a relationship between the rising of theta activity in the waking EEG and the rebound of SWA during a sleep episode scheduled at an abnormal circadian phase.

Overall, there seems to be a dissociation in the middle years of life between the *sleep need* accumulated during waking hours and the *sleep ability* derived from the SWA response following a sleep-deprivation episode. Future research would first need to test the hypothesis that an attenuation in homeostatic sleep drive underlies age-related sleep changes. In addition, it will also be fundamental to know if age-related

changes in sleep homeostasis reflect a reduction in *need for sleep* or a reduction in *sleep ability* (inability to generate sleep). We expect future studies evaluating how alertness recovers following sleep episodes preceded by various wake intervals will show less improvement of alertness after recovery sleep in the middle-aged subjects compared to the young. Finally, future research should also evaluate how interactions between homeostatic and circadian processes modulate the ability to recover at an abnormal phase relationship in young and middle-aged subjects.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This research was supported by grant MT-14999 from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR: Carrier), CIHR Scholarship (Carrier), and a fellowship from the “Fonds de la Recherche en Santé du Québec” (Drapeau). The authors are grateful to Sonia Frenette, the project coordinator; to Marie Dumont for useful comments on the manuscript; and to our technicians for day-to-day study management.

## REFERENCES

1. Achermann P, Dijk DJ, Brunner DP, Borbely AA. A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Res Bull* 1993;31:97-113.
2. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1:195-204.
3. Daan S, Beersma DG, Borbely AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1984;246:R161-R183.
4. Aeschbach D, Matthews JR, Postolache TT, Jackson MA, Giesen HA, Wehr TA. Dynamics of the human EEG during prolonged wakefulness: evidence for frequency-specific circadian and homeostatic influences. *Neurosci Lett* 1997;239:121-124.
5. Akerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci* 1990;52 :29-37.
6. Cajochen C, Brunner DP, Krauchi K, Graw P, Wirz-Justice A. Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep* 1995;18:890-894.
7. Cajochen C, Khalsa SB, Wyatt JK, Czeisler CA, Dijk DJ. EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *Am J Physiol* 1999;277:R640-R649.
8. Dumont M, Macchi MM, Carrier J, Lafrance C, Hebert M. Time course of narrow frequency bands in the waking EEG during sleep-deprivation.

- Neuroreport 1999;10:403-407.
9. Aeschbach D, Cajochen C, Landolt H, Borbely AA. Homeostatic sleep regulation in habitual short sleepers and long sleepers. *Am J Physiol* 1996;270:R41-R53.
  10. Finelli LA, Baumann H, Borbely AA, Achermann P. Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience* 2000;101 :523-529.
  11. Mendelson WB, Bergmann BM. Age-dependent changes in recovery sleep after 48 hours of sleep-deprivation in rats. *Neurobiol Aging* 2000;21:689-693.
  12. Shiromani PJ, Lu J, Wagner D, Thakkar J, Greco MA, Basheer R, Thakkar M. Compensatory sleep response to 12 h wakefulness in young and old rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R125-R133.
  13. Brendel DH, Reynolds CF, Jennings JR, Hoch CC, Monk TH, Berman SR, Hall FT, Buysse DJ, Kupfer DJ. Sleep stage physiology, mood, and vigilance responses to total sleep-deprivation in healthy 80-year-olds and 20-year-olds. *Psychophysiology* 1990;27:677-685.
  14. Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiol Int* 2000;17:285-311.
  15. Bonnet MH, Rosa RR. Sleep and performance in young adults and older normals and insomniacs during acute sleep loss and recovery. *Biol Psychol* 1987;25:153-172.

16. Carskadon MA, Dement WC. Sleep loss in elderly volunteers. *Sleep* 1985;8:207-221.
17. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 2001;38:232-242.
18. Carrier J, Monk TH, Buysse DJ, Kupfer DJ. Sleep and morningness-eveningness in the "middle" years of life (20y-59y). *J Sleep Res* 1997;6:230-237.
19. Landolt HP, Dijk DJ, Achermann P, Borbely AA. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res* 1996;768:205-212.
20. Gaudreau H, Morettini J, Lavoie HB, Carrier J. Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiol Aging* 2001;22:461-468.
21. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
22. Monk TH, Reynolds CFI, Kupfer DJ, Buysse DJ, Coble PA, Hayes AJ, Macher MA, Petrie SR, Ritenour A. The Pittsburgh Sleep Diary. *J Sleep Res* 1994;3:111-120.
23. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects, Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles, 1968.

24. Brunner DP, Vasko RC, Detka CS, Monahan JP, Reynolds CFI, Kupfer DJ. Muscle artifacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J Sleep Res* 1996;5:155-164.
25. Yates, F. The analysis of replicated experiments when field results are incomplete. *Empire J Exp Agriculture* 1933;1:129-142.
26. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, second edition, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, 1988.
27. Edinger JD, Glenn DM, Bastian LA, Marsh GR. Slow-wave sleep and waking cognitive performance II: Findings among middle-aged adults with and without insomnia complaints. *Physiol Behav* 2000;70:127-134.
28. Jurado JL, Luna-Villegas G, Buela-Casal G. Normal human subjects with slow reaction times and larger time estimations after waking have diminished delta sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;73:124-128.
29. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 1995;15:3526-3538.
30. Dijk DJ, Shanahan TL, Duffy JF, Ronda JM, Czeisler CA. Variation of electroencephalographic activity during non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep with phase of circadian melatonin rhythm in humans. *J Physiol* 1997;Pt 3:851-858.



## FIGURE LEGENDS

- Figure 1.** Mean spectral power (and SEM) of the waking electroencephalogram (EEG) in 1-Hz bins from 4 to 12 Hz for young and middle-aged subjects during the 25-hour mini-constant routine protocol. For each bin, spectral power is expressed as the percentage of the mean EEG spectral power. Bottom left: Mean (and SEM) visual-analog scale (VAS) for each age group during the 25-hour sleep-deprivation episode expressed as the percentage of the mean. • indicates young subjects and o indicates middle-aged subjects.
- Figure 2.** Pearson correlation for each group between visual-analog scale (VAS) measures and waking electroencephalogram (EEG) for each 1-Hz frequency bin in the 4 to 12 Hz range. Each waking EEG measure (taken every 2 hours) was related to the mean of the 3 closest corresponding VAS values. • indicates young subjects and o indicates middle-aged subjects. Black and white triangles represent significant correlations for the young and middle-aged subjects respectively.
- Figure 3.** Relation, in each group, between the rise in cluster 5 to 9 Hz (expressed in percentage of the rise between the last and the first waking electroencephalogram measure), and the rebound in slow wave activity in the first cycle of the recuperative sleep episode. • indicates young subjects and o indicates middle-aged subjects.



FIGURE 2

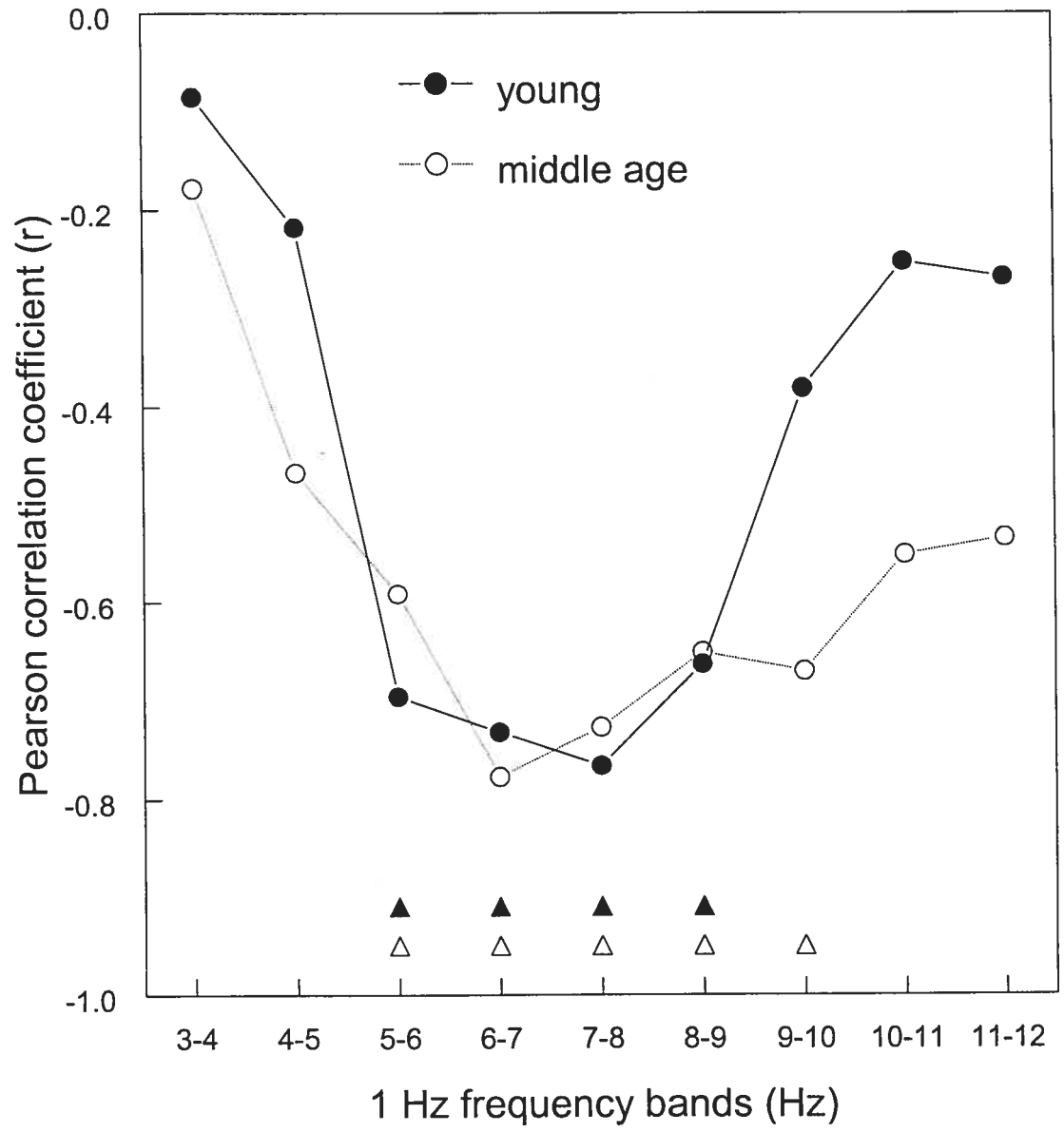
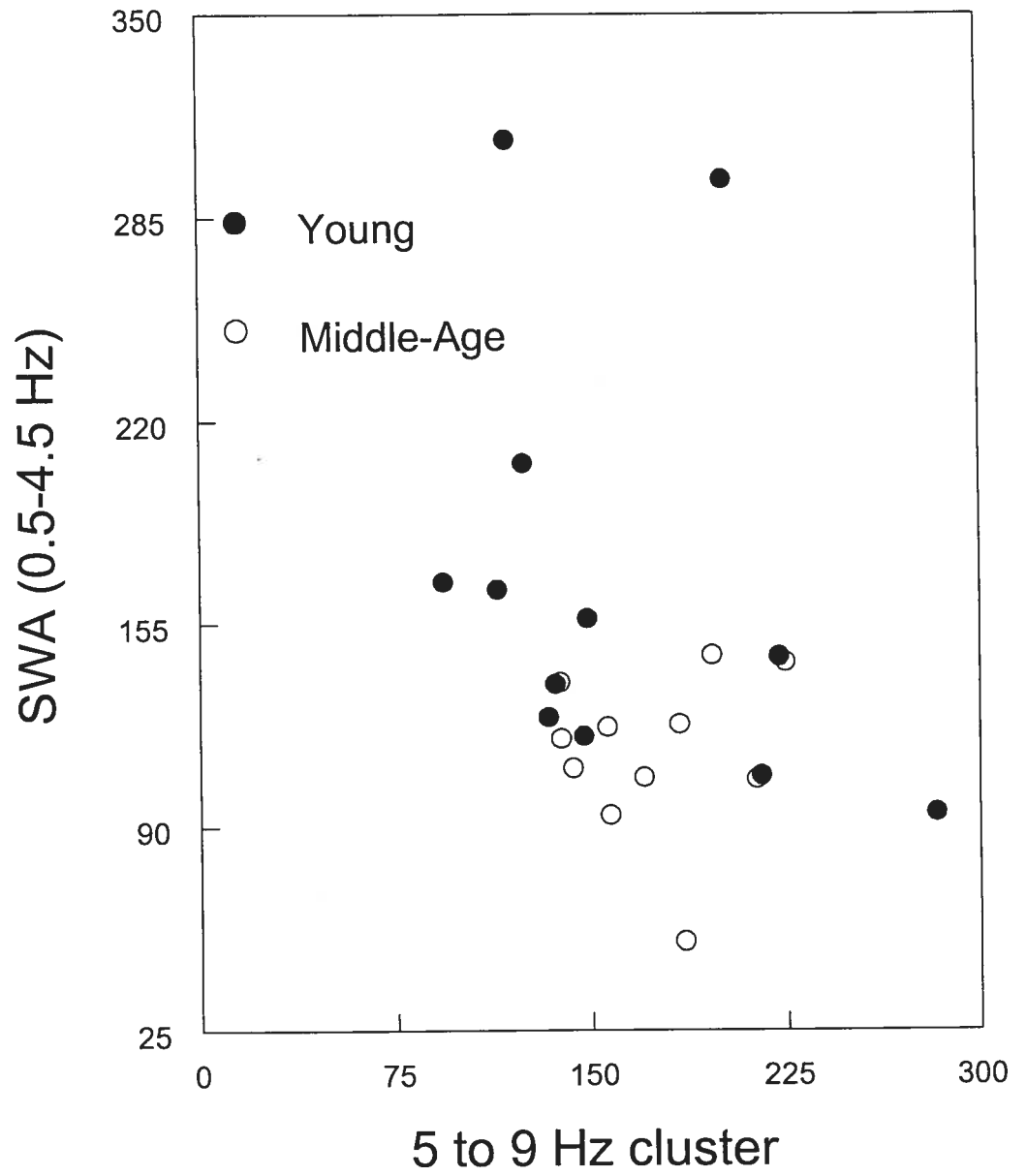


FIGURE 3



## 2.2 DEUXIÈME ARTICLE

### EFFETS DE L'ADMINISTRATION DE CAFÉINE EN SOIRÉE SUR LA VIGILANCE, AINSI QUE SUR LA CONCENTRATION DE MÉLATONINE ET DE CORTISOL AU MILIEU DE L'ÂGE ADULTE

**Caroline Drapeau<sup>1,2,3</sup>, Rébecca Robillard<sup>1,2,3</sup>, Isabelle Hamel-Hébert<sup>1,2,3</sup>,  
Brahim Selmaoui<sup>1</sup>, Daniel Filipini<sup>1</sup>, Julie Carrier<sup>1,2,3</sup>**

- 1 Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, QC, CANADA
- 2 Département de psychologie, Université de Montréal, QC, CANADA
- 3 Centre de recherche en neuropsychologie expérimentale et en cognition, QC, CANADA

*ARTICLE SOUMIS À : JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY*

**Effects of an evening caffeine administration  
on vigilance, melatonin, and cortisol levels in the middle years of life**

**Caroline Drapeau<sup>1,2,3</sup>, Rébecca Robillard<sup>1,2,3</sup>, Isabelle Hamel-Hébert<sup>1,2,3</sup>,  
Brahim Selmaoui<sup>1</sup>, Daniel Filipini<sup>1</sup>, Julie Carrier<sup>1,2,3</sup>**

- 1 Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, QC, CANADA
- 2 Department of Psychology, University of Montréal, QC, CANADA
- 3 Centre de recherche en neuropsychologie expérimentale et en cognition, QC, CANADA

**Submitted to:** *Journal of Clinical Psychopharmacology*.

15 pages of text including 6 figures (excluding abstract and references).

Running title: Caffeine, vigilance and neuroendocrine measures

Correspondence about the manuscript to be addressed to:

Julie Carrier, Ph.D.  
Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
5400, boul. Gouin Ouest  
Montréal, QC H4J 1C5  
Canada

Tel.: (514) 338-2222 ext. 3124

Fax: (514) 338-2531

E-mail: [REDACTED]

## ABSTRACT

Caffeine enhances vigilance in young subjects. However, few have studied caffeine's effect on biochemical substrates such as melatonin and cortisol, which are associated with alertness. There are no comparative studies of young and middle-aged subjects along these parameters. The aim of the present study was to evaluate age-related effects of an evening dose of caffeine on subjective and objective measures of vigilance and on melatonin and cortisol concentrations. Moderate caffeine consumers (N=26), were assigned to two age groups: young (mean: 23.8 years of age) and middle-aged (mean: 49.8 years of age). All were submitted to a caffeine (200 mg) and a placebo condition in a double blind cross over design, separated by one week. Participants ingested a 100 mg capsule of caffeine (or placebo) three hours before bedtime and the remaining dose one hour before bedtime. Vigilance and neuroendocrine measures were repeated during the evening. Subjective alertness and psychomotor performance were significantly higher in the caffeine condition than in the placebo condition, whereas spectral power in delta, theta, and beta frequencies of waking EEG were significantly lower in the caffeine condition. Melatonin concentration increased and cortisol levels diminished in the caffeine condition. There was no condition by group effect for any variable, indicating a 200 mg dose of caffeine in the evening had a comparable impact on vigilance and neuroendocrine functions in both young and middle-aged subjects. The dissociation between predicted neuroendocrine changes and increased vigilance following caffeine suggests that the effects of caffeine on melatonin and cortisol concentration do not modulate its effects on vigilance.

*Keywords:* Caffeine; melatonin; cortisol; performance; aging.

## INTRODUCTION

Due to its stimulant properties, caffeine is the most widely used psychoactive drug. Moderate doses of caffeine have been shown to decrease sleep propensity, reduce reaction time on performance tasks, improve subjective alertness, and diminish self-reported fatigue and sleepiness [1-4]. In addition, a few studies have demonstrated signs of cortical arousal on the waking electroencephalogram (EEG) [3,5,6] following caffeine administration.

Although some researchers have utilized performance and electrophysiology measures to evaluate the arousing effects of caffeine, the literature concerning caffeine's effect on biochemical substrates that have clear associations with alertness is sparse. It has been well documented that exogenous melatonin administration produces soporific effects in humans [7-10]. Endogenous melatonin rhythm also correlates with performance; there is a negative correlation between the melatonin peak level and good performance [11]. These results support the notion that the alerting effects of caffeine on vigilance may be associated with a suppression of melatonin levels. There are very few studies on the effects of caffeine on melatonin secretion in humans, and the results are contradictory. For example, a 200 mg dose of caffeine administered twice during a 45.5-hour sleep deprivation protocol enhanced alertness and inhibited melatonin secretion in one study [12], but caffeine administered in the evening appeared to enhance levels of melatonin in a different investigation in which the effects of caffeine on vigilance were not assessed [13].



Cortisol levels also seem to be related to performance and alertness. For instance, cortisol secretion was related to electroencephalographic alertness as reflected in beta activity of the waking EEG (13-35 Hz) in one particular study [14], and there is evidence that an increase in exogenous cortisol might reduce fatigue and improve self-reported fatigue during task performance [14,15]. However, studies on the effects of caffeine on cortisol secretion in rested conditions have yielded conflicting results. Some reports indicate that caffeine increases cortisol levels [16-18], whereas others demonstrate either a decrease in cortisol levels following the ingestion of caffeine or no effect at all of caffeine on cortisol levels [16,19-21].

Caffeine consumption stimulates the central nervous system (CNS) because it antagonizes the depressant effects of endogenous adenosine. Adenosine is an important inhibitory modulator of neuronal activity whose administration has been shown to reduce wakefulness and increase the expression of deep sleep [22,23]. The most probable biochemical mechanism of caffeine is the blockage of the inhibitory  $A_1$  and excitatory  $A_{2a}$  adenosine receptors [24], with higher affinity for the  $A_1$  receptor. Recent studies have revealed important modifications of the adenosinergic system with age, including a rise in extracellular levels of adenosine [25], a decrease in the number of  $A_1$  receptors [25,26], and an increase in  $A_{2a}$  receptors [27]. Some researchers have postulated a relation between these modifications and age-related changes in the sleep-wake cycle starting in the middle years of life. Indeed, middle-aged individuals (40-60 years of age) tend to exhibit earlier bedtimes and wake times, less total sleep time,

more wakefulness during sleep, and less slow-wave sleep (stages 3 and 4) than do young subjects [28,29].

The aim of the present study was to evaluate the concomitant effects of caffeine on subjective and objective measures of vigilance and on neuroendocrine functions. Due to the different changes in the sleep-wake cycle that appear during the middle years of life and to the modifications of the adenosinergic system that occur with time, we also evaluated the effects of age on these parameters.

## **METHOD**

### **Subjects**

We assigned twenty-six normal subjects to two groups according to age: young (6 men and 6 women; 20-30 y.; mean age: 23.8 years; S.D.: 2.3) and middle-aged (7 men and 7 women; 40-60 y.; mean age: 49.8 years; S.D.: 5.3). Subjects were all nonsmokers. They were not taking any drugs or medications and they consumed caffeine on a regular basis (i.e. the equivalent of 1 to 3 cups of caffeinated coffee per day). Blood sample analysis (complete blood count; serum chemistry including hepatic and renal functions; levels of prolactin; levels of testosterone in men; and estrogen, FSH, and LH in women) and urinalysis results were checked by a certified physician for significant medical conditions. Other exclusion criteria were the presence of psychiatric or neurological illness, sleep complaints, body mass index greater than 28, and transmeridian traveling or night work in the three months prior to the study.

Each participant underwent a polysomnographic (PSG) screening night in the laboratory, during which EEG, electromyogram (EMG), and electrooculogram (EOG) were recorded. A nasal/oral thermistor and EMG leg electrodes were also used. The presence of sleep disturbances such as sleep apneas and hypopneas (index per hour >10) or periodic leg movements (index per hour >10) resulted in exclusion from the study. Subjects were also instructed to abstain from alcohol and medication during the laboratory experiment.

The study included both pre- and post-menopausal women, but it did not include peri-menopausal women, women who were using hormonal contraceptives, or women who were receiving hormone replacement therapy. Pre-menopausal women reported regular menstrual cycles (25-32 days) during the year preceding the study, they had no vasomotor complaints (hot flashes, night sweats), and their follicle-stimulating hormone levels were low (<20 iU/L). They participated in the study during the follicular phase of their menstrual cycle. All post-menopausal women reported an absence of menses during the past year, and their follicle-stimulating hormone levels were above 20 iU/L.

The hospitals' ethics committee approved this research project. All subjects signed a consent form providing detailed information about the nature, the purpose, and the potential risks of the study. They received financial compensation for their participation.

## Procedure

Subjects came to the laboratory on three non-consecutive nights, each separated by 6 to 9 days. The first night served the dual purposes of screening and adaptation. During the screening, subjects performed psychomotor/vigilance tasks in order to minimize practice effects. Experimentation took place on the two nights that followed. Subjects were instructed to keep a regular sleep-wake cycle within 30 minutes of their habitual sleep-wake schedule in the 5 to 7 days prior to the first experimental night, and to continue to do so until the end of the study. During this time, they completed the French version of the Pittsburgh Sleep Diary daily [30]. Bedtime and wake time in the laboratory were based on habitual bedtimes and wake times that we averaged from the sleep diaries. Young participants went to bed at 23:46 (SEM: 0:12) and woke up at 8:06 (SEM: 0:14), whereas middle-aged participants went to bed at 23:09 (SEM: 0:13) and woke up at 7:05 (SEM: 0:15). To avoid caffeine withdrawal effects, the subjects were allowed to continue their habitual intake in the morning but were instructed to abstain from caffeine-containing beverages and foods starting at noon on each experimental night. Figure 1 illustrates the experimental protocol. Subjects were submitted to both a caffeine (200 mg, which is equivalent to about two cups of caffeinated coffee) and a placebo (identical capsule containing lactose) condition in a double blind cross-over design. They received one capsule containing either caffeine (100 mg) or placebo three hours prior to their habitual bedtime and the remaining dose (100 mg), one hour before bedtime. During the evening, ambient lighting was kept below 15 lux, and subjects remained awake in bed in a semi-recumbent position where they could read or watch movies. They provided saliva samples, performed waking EEGs, completed a

psychomotor performance task, and evaluated their subjective alertness on a visual-analog scale (VAS) (see Figure 1). The subjects then spent the night in the laboratory, where their sleep EEG was recorded. These sleep data will be the focus of a different publication.

----- Insert Figure 1 about here -----

#### Measures of Salivary Caffeine, Melatonin and Cortisol Concentrations

We collected saliva samples every half hour starting five-and-a-half hours before scheduled bedtime (12 samples in total) for subsequent caffeine, melatonin, and cortisol level analyses. Saliva was always collected in dim light (<15 lux) using the Salivette devices (Sarstedt, Inc.), then centrifuged and immediately frozen.

A rapid high performance liquid chromatographic (HPLC) method [see 31] 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, USA). Ultrasphere (5  $\mu$ ) column (250 x 4.6 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 1ml/min, the injection volume at 50  $\mu$ l. The detection wavelength 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  $\mu$ g/ml. Standard curves were constructed by plotting concentration versus area under the curve. The retention time of

caffeine was 5 min. The limit detection was 0.024 µg/ml. The intra- and inter-assay coefficients of variation were 2 % and 5 % respectively.

Melatonin concentration in saliva was determined in duplicate following a radioimmunoassay technique with <sup>125</sup>I-melatonin tracer (Bühlmann Laboratories AG, Switzerland). The reported minimum detectable concentration of melatonin for the assay is 0.65 pg/ml. For the low value (1.5 pg/ml), the intra- and inter-assay coefficients of variation were 9 % and 10 % respectively. For the high value (15 pg/ml), the intra- and inter-assay coefficient of variation were 6.5 % and 14 % respectively. Total cortisol levels in saliva were measured in duplicate using a commercial RIA kit (Count-A-Count) from Diagnostic Product Corporation, USA (DPC). We adapted the procedure to enhance the sensitivity of the assays in order to fit the range of cortisol saliva values. The calibrators were diluted 1/10 in distilled water, and saliva volume was increased to 200 µl. Samples were incubated overnight at room temperature. The detection limit was 0.20 ng/ml. The intra- and inter-assay coefficients of variation were 5 % and 7 % respectively.

#### Polysomnographic Recordings of the Waking EEGs

EEG electrodes were placed according to the international 10-20 system using a referential montage with linked ears, left and right EOG, and chin EMG. We used a Grass Model 15A54 amplifier system (Astro-Med Inc., West Warwick, USA; gain 10 000, bandpass 0.3-100 Hz) and we digitized signals at a sampling rate of 256 Hz using a commercial software product (Harmonie 5.1, Stellate Systems, Montreal,

Canada). Experimenters recorded waking EEGs, EOGs, and EMGs every hour starting three-and-a-half hours before the scheduled bedtime (see Figure 1). Each recording consisted of an eyes-open period that lasted 4 minutes. During the recordings, subjects were instructed to remain relaxed, to focus on a spot on the wall, and to avoid blinking or moving. Spectral power analysis was performed on C3/linked ears with a commercial software package (Sensa, Stellate System, Montreal, Canada), which computes fast Fourier transforms (FFT) on 2-second epochs with a Hanning window tapering. This yielded a spectral resolution of 0.5 Hz. We calculated average spectra over the visually inspected artifact-free epochs of the 4-minute period with eyes open. All subjects had a minimum of 18 seconds analyzed for each EEG recording. Absolute power was calculated in 1-Hz narrow bins for frequencies between 0.5 and 32 Hz. One subject had one missing EEG measure in the 8 EEG measures taken over time in the two conditions, which we replaced using the Yates technique. This technique enables a valid estimation of the missing measure through analysis of intra and interindividual data for a single condition and a single group at a time [32].

#### Psychomotor vigilance task and evaluation of subjective alertness

A psychomotor vigilance task (PVT-192) that lasted 10 minutes was administered three times during the evening (see Figure 1). The PVT is a simple, computer-based reaction-time test that requires sustained attention. The subjects responded to a visual stimulus presented at a randomized delay that varied between 2000 and 6000 milliseconds. They did this by pressing a push-button with the thumb of the dominant hand. The visual stimulus was a four-digit light-emitting diode counter

turning on and incrementing from 0 to 60 sec at 1-msec intervals. The dependent measures analyzed were: average correct reaction time and standard deviation of correct responses, as well as averages of the fastest 10 % and slowest 10 % of reaction times. Subjective measures of alertness were also obtained on a 100-mm VAS (very sleepy/very alert) every 30 minutes, starting five-and-a-half hours before scheduled bedtime, with the last VAS measure taken 5 minutes prior to scheduled bedtime (see Figure 1).

### Statistical Analysis

Analyses of each variable consisted of 3-way analysis of variance (ANOVA) with one independent factor (Group: young and middle-aged) and two repeated measures (Condition: placebo and caffeine, as well as Moment: 2 to 6 levels). Due to missing data, the number of subjects included in the analyses of the different variables varied and is specified in the legends of each figure. Moment factor for salivary caffeine concentration had two levels: -5.0 (5 hours prior to bedtime) and -0.08h (5 minutes prior to bedtime). The Moment factor for melatonin and cortisol parameters included five levels (-4.5h, -3.5h, -2.5h, -1.5h and -0.5h before bedtime). Melatonin and cortisol data were averaged per hour and were transformed into the percentage of the mean of the five levels in the placebo condition. Waking EEG data were log transformed, and analyses were conducted on the data gathered during the 30 minutes before bedtime. The Moment factor for PVT parameters included three levels (-3.75h, -2.25h, and -0.75h before bedtime). The standard deviation of reaction times and 10 % slowest reaction times values presented an abnormal distribution and were therefore log



transformed. All four PVT variables were then transformed into the percentage of the mean of the 3 levels in the placebo condition. The Moment factor for the VAS measure included six levels (-5.0h, -4.0h, -3.0h, -2.0h, -1.0h and -0.08h before bedtime). VAS data were averaged per hour and then transformed into the percentage of the mean of the six levels of the placebo condition. Simple effect analyses were carried out in order to decompose significant interactions. All  $p$  values derived from repeated measure ANOVAs were based on Huynh-Feldt corrected degrees of freedom, but the original degrees of freedom are reported.

## RESULTS

### Salivary caffeine

As illustrated in Figure 2, there was a significant condition by moment interaction for salivary caffeine concentration ( $F_{1,23}=77.75$ ,  $p<0.001$ ). There was a significantly higher caffeine concentration 5 minutes prior to bedtime in the caffeine condition than in the placebo condition ( $p<0.001$ ). There were no significant effects of age group or interaction with age group.

----- Insert Figure 2 about here -----

### Subjective Alertness

Figure 3 shows subjective alertness for each age group in the caffeine and placebo conditions. Statistical analyses revealed a significant group by moment interaction ( $F_{5,120}=3,67$ ,  $p=0.03$ ) for subjective alertness. Young subjects reported feeling significantly more alert than the middle-aged subjects for the last VAS measure taken before bedtime ( $p=0.01$ ). There was also a significant condition effect ( $F_{1,24}=5.51$ ,  $p<0.03$ ). Participants in the caffeine condition showed higher levels of alertness than did participants in the placebo condition. There was no interaction between age group and condition for this parameter.

----- Insert Figure 3 about here -----

### Psychomotor Vigilance Task

Figure 4 shows reaction time and standard deviation of reaction time for the caffeine and placebo conditions. All four PVT parameters showed a significant condition by moment interaction (reaction time:  $F_{2,44}=5.86$ ,  $p<0.01$ , standard deviation of reaction time:  $F_{2,44}=3.40$ ,  $p<0.05$ , 10% quickest reaction time:  $F_{2,44}=5.11$ ,  $p=0.01$ , and 10% slowest reaction time:  $F_{2,44}=3.93$ ,  $p<0.04$ ). Simple effect analyses revealed that caffeine induced a significant reduction 45 minutes prior to bedtime in reaction time ( $p<0.02$ ), standard deviation of reaction time ( $p<0.01$ ), 10 % slowest reaction time ( $p<0.01$ ), and a strong trend in the same direction for the 10 % quickest reaction time ( $p=0.056$ ). We detected no such effects in the placebo condition. There was no

interaction between age group and condition, nor was there a group effect for these parameters.

----- Insert Figure 4 about here -----

### **Waking EEG**

Figure 5 illustrates relative spectral power for each 1-Hz frequency band at the last waking EEG measure prior to bedtime. For presentation purposes, the values are expressed as the percentage of spectral power in the caffeine condition over the corresponding values in the placebo condition. Analyses revealed a significant effect of condition for many frequency bins: 0-1 Hz, 6-8 Hz, 13-22 Hz, and 24-25 Hz. Caffeine thus appeared to reduce spectral power to a significantly greater degree than did the placebo ( $p < 0.05$ ). In addition, the effect of age group demonstrates that middle-aged subjects had significantly less spectral power than did young subjects in the 1-3 Hz bins cluster ( $p < 0.04$ ). There was no interaction between age group and condition for any frequency band.

----- Insert Figure 5 about here -----

### **Salivary melatonin and cortisol levels**

Figure 6a shows the mean melatonin concentration for each hour prior to bedtime. Statistical analyses revealed a significant interaction between condition and moments before bedtime ( $F_{4,88} = 6.99$ ,  $p < 0.01$ ). Simple effect analyses indicated that

melatonin concentration was significantly higher in the caffeine condition than in the placebo condition at  $-2.5\text{h}$  ( $p<0.05$ ) and  $-0.5\text{h}$  ( $p<0.01$ ) before scheduled bedtime. We found no significant effects of age group or of interaction between condition and age group. Figure 6b shows mean cortisol concentration for each hour prior to bedtime. We did detect a significant interaction between condition and moment ( $F_{4,76}=2.98$ ,  $p<0.04$ ). Simple effect analyses showed that caffeine reduced cortisol concentration levels at  $-1.5\text{h}$  and  $-0.5\text{h}$  prior to bedtime, whereas there was no such reduction in the placebo condition. There was no significant interaction between condition and age group.

----- Insert Figure 6 about here -----

## DISCUSSION

Our results clearly demonstrate physiological arousal following an evening administration of caffeine, as measured by subjective sleepiness, psychomotor performance, and the spectral profile of the waking EEG. Importantly, evening caffeine administration also produced a rise in melatonin and a reduction in cortisol concentrations, whereas the placebo did not. These changes in neuroendocrine parameters are in the opposite direction to those typically associated with an enhancement of vigilance. Indeed, some studies have shown that exogenous melatonin administration can be soporific and induce subjective sleepiness, impairments in psychomotor vigilance, and high theta/alpha activity in the waking EEG [7,10]. On the other hand, other investigations have revealed an increase in vigilance levels upon suppression of plasma melatonin secretion through exposure to bright light [33].

Furthermore, elevated levels of cortisol have been associated with an increase in vigilance levels [34]. Our results clearly suggest that the increase in vigilance following ingestion of caffeine in the evening is not dependent on melatonin suppression or on cortisol enhancement.

A rise in melatonin following caffeine administration has been reported in another study of humans [13]. In a different study, rats that had been administered caffeine subcutaneously during the dark phase exhibited a significant rise in melatonin in the pineal gland, whereas rats injected with a saline solution did not [35]. Caffeine has also been found to have direct stimulatory effects on chick pineal cells in cell cultures, inducing a rise in melatonin [36]. It seems that circulating melatonin levels depend not only on melatonin secretion but also on hepatic metabolism of the hormone. In fact, the hepatic metabolism of melatonin appears to be catalyzed by cytochrome P450 (CYP)1A2 [37]. Yet, the metabolism of caffeine is more than 90 % dependent on this cytochrome activity [38], producing a competition for the same liver enzyme [39]. However, other reports have indicated that 200 mg of caffeine administered twice (once during the evening and once during the night) in a sleep deprivation protocol actually reduced melatonin concentration [12]. The circadian phase at which the caffeine dose is administered might therefore influence the effects of caffeine on melatonin and should be evaluated in future studies.

Other researchers have also evaluated caffeine's effects on both cortisol levels and vigilance. In one recent study of the effects of two doses of 150 mg of caffeine on

different measures (including serum cortisol levels and performance on a vigilance task), the investigators found that the administration of caffeine enhanced performance on a target detection task, which illustrates an increased level of vigilance, but caffeine had no effect on serum cortisol levels [21]. Given these results, the hypothesis that the vigilance task may have been more sensitive to the effects of caffeine than the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis (which is responsible for the cortisol level) is possible. However, our results point out that although caffeine might enhance subjective and objective vigilance, it also appears to reduce salivary cortisol concentration. This suggests that caffeine's effects on cortisol level do not mediate its alerting effects.

The effects of caffeine on the measures of subjective and objective vigilance and on the neuroendocrine parameters were similar in young and middle-aged subjects. These results were unexpected given reports of important modifications of the adenosinergic system in aging [25,26]. Furthermore, a significantly reduced response to adenosine accompanies these changes in old rats but not in young ones [25] and may enhance excitability in old rats. In fact, whereas adenosine administration promotes sleep in young rats [22], it fails to do so in old rats [25]. Recent preliminary results have also demonstrated stronger deteriorating effects of caffeine on sleep duration in middle-aged and old rats than in younger ones [40].

A few factors may explain the lack of age-related differences in the effects of caffeine in the present study. First, it is possible that the caffeine dose that we used was

not strong enough to produce age-related differences. For example, the caffeine doses used to study the effects of caffeine on the sleep of middle-aged rats were 10 mg/kg and 20 mg/kg [40]. These doses largely exceed those attained in regular human consumption. Second, the fact that the middle-aged subjects in the present study had been consuming caffeine for a longer period of time than the young subjects might also explain the lack of age-related difference in the effects of caffeine. The chronic daily ingestion of caffeine seems to lead to the development of tolerance to some of its effects. Animal studies also show cellular modifications that accompany chronic administration of caffeine, such as an up-regulation of cortical adenosine A<sub>1</sub>-receptors [41,42].

In humans, only a few studies have focused on the differential age-related effects of caffeine on psychological test performance and subjective alertness using two different age groups. One study demonstrated a greater improvement in elderly individuals' performance on a multiple-choice reaction time task after receiving 200 mg of caffeine than in younger subjects' performance [43]. However, there was no evidence of a difference between older and younger subjects in two other studies [44,45]. Reports concerning the subjective evaluation of vigilance also yield contradicting findings [43]. To date, the effects of caffeine on the waking EEG have only been reported in young subjects. Power density in theta/alpha frequencies of the resting waking EEG is considered an indicator of sleep propensity during waking [46-50]. In our study, spectral power in low delta, theta, and beta frequencies of the waking EEG was significantly attenuated under the caffeine condition compared to the placebo,

which is also consistent with previous studies [3,6]. Elevated spectral power in the delta and beta frequencies have been associated with decreased vigilance levels following sleep deprivation [49,51]. Therefore, while subjective alertness increased in the caffeine condition, delta and beta power decreased. These effects of caffeine on the waking EEG were similar in young and in middle-aged subjects.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC; Carrier), the *Fonds de la Recherche en Santé du Québec* (FRSQ; Carrier), a Scholarship from the Canadian Institute of Health Research (Carrier) and a fellowship from the FRSQ (Drapeau). The authors are grateful to Sonia Frenette, the project coordinator; to Marie Dumont for useful comments on the manuscript; and to our technicians for day-to-day study management.



## Reference List

1. Zwyghuizen-Doorenbos A, Roehrs TA, Lipschutz L et al. Effects of caffeine on alertness. *Psychopharmacology* 1990;100:36-9.
2. Van Dongen HPA, Price NJ, Mullington JM et al. Caffeine eliminates psychomotor vigilance deficits from sleep inertia. *Sleep* 2001;24:813-9.
3. Landolt HP, Rétey JV, Tönz K et al. Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology* 2004.
4. Wyatt JK, Cajochen C, Ritz-Dececco A et al. Low-dose repeated caffeine administration for circadian-phase-dependent performance degradation during extended wakefulness. *Sleep* 2004;27:374-81.
5. Hasenfratz M, Battig K. Acute dose-effect relationships of caffeine and mental performance, EEG, cardiovascular and subjective parameters. *Psychopharmacology* 1994;114:281-7.
6. Siepmann M, Kirch W. Effects of caffeine on topographic quantitative EEG. *Neuropsychobio* 2002;45:161-6.

7. Cajochen C, Kräuchi K, Von Arx MA et al. Daytime melatonin administration enhances sleepiness and theta/alpha activity in the waking EEG. *Neuroscience Letters* 1996;207:209-13.
8. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. The acute soporific action of daytime melatonin administration: Effects on the EEG during wakefulness and subjective alertness. *J Biol Rhythms* 1997;12:636-43.
9. Rogers NL, Phan O, Kennaway DJ et al. Effect of daytime oral melatonin administration on neurobehavioral performance in humans. *J Pineal Res* 1998;25:47-53.
10. Graw P, Werth E, Kräuchi K et al. Early morning melatonin administration impairs psychomotor vigilance. *Behav Brain Res* 2001;121:167-72.
11. Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF et al. Circadian rhythms in human performance and mood under constant conditions. *J Sleep Res* 1997;6:9-18.
12. Wright JrKP, Badia P, Myers BL et al. Combination of bright light and caffeine as a countermeasure for impaired alertness and performance during extended sleep deprivation. *J Sleep Res* 1997;6:26-35.

13. Ursing C, Wikner J, Brismar K et al. Caffeine raises the serum melatonin level in healthy subjects: an indication of melatonin metabolism by cytochrome P450(CYP)1a2. *Journal of Endocrinological Investigation* 2003;26:403-6.
14. Chapotot F, Gronfier C, Jouny C et al. Cortisol secretion is related to electroencephalographic alertness in human subjects during daytime wakefulness. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4263-8.
15. Born J, Spath-Schwalbe E, Schwakenhofer H et al. Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:904-11.
16. Spindel ER, Wurtman RJ, McCall A et al. Neuroendocrine effects of caffeine in normal subject. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1984;36:402-7.
17. Lovallo WR, Al'absi M, Blick K et al. Stress-like adrenocorticotropin responses to caffeine in young healthy men. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;55:365-9.
18. Al'absi M, Lovallo WR, Mckey B et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to psychological stress and caffeine in men at high and low risk for hypertension. *Psychosom Med* 1998;60:521-7.
19. Lane JD. Neuroendocrine responses to caffeine in the work environment. *Psychosom Med* 1994;56:267-70.

20. Quinlan P, Lane J, Aspinall L. Effects of hot tea, coffee and water ingestion on physiological responses and mood: the role of caffeine, water and beverage type. *Psychopharmacology* 1997;134:164-73.
21. Gilbert DG, Dibb WD, Plath LC et al. Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology* 2000;37:583-95.
22. Radulovacki M, Miletich RS, Green RD. N<sup>6</sup> (L-phenylisopropyl) adenosine (L-PIA) increases slow-wave sleep (S<sub>2</sub>) and decreases wakefulness in rats. *Brain Res* 1982;246:178-80.
23. Benington JH, Kodali SK, Heller HC. Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Res* 1995;692:79-85.
24. Fredholm BB. Are methylxanthine effects due to antagonism of endogenous adenosine? 1980.
25. Murillo-Rodriguez E, Blanco-Centurion C, Gerashchenko D et al. The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats. *Neuroscience* 2004;123:361-70.

26. Meerlo P, Roman V, Farkas E et al. Ageing-related decline in adenosine a1 receptor binding in the rat brain: An autoradiographic study. *Journal of neuroscience research* 2002;78:742-8.
27. Cunha RA, Constantino MD, Sebastiao AM et al. Modification of a1 and a2 adenosine receptor binding in aged striatum, hippocampus and cortex of the rat. *NeuroReport* 1995;6:1583-8.
28. Dijk DJ, Beersma DGM, Hoofdakker RH. All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiol Aging* 1989;10:677-82.
29. Carrier J, Monk TH, Buysse DJ et al. Sleep and morningness-eveningness in the "middle" years of life (20y-59y). *J Sleep Res* 1997;6:230-7.
30. Monk TH, Reynolds CFI, Kupfer DJ et al. The Pittsburgh Sleep Diary (PsgSD). *J Sleep Res* 1994;3:111-20.
31. Alkaysi HN, Shiekh Salem M, El-Sayed YM. High performance liquid chromatographic analysis of caffeine concentrations in plasma and saliva. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 1988;13:109-15.
32. Kirk RE. Randomized block design. *Experimental design procedures for the behavioral sciences*. California: Wadsworth Publishing Company, 1968:131-50.

33. Cajochen C, Krauchi K, Danilenko KV et al. Evening administration of melatonin and bright light: interactions on the EEG during sleep and wakefulness. *J Sleep Res* 1998;7:145-57.
34. Leproult R, Colecchia EF, L'Hermite-Baleriaux M et al. Transition from dim light to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 2001;86:151-7.
35. Sabry I. Caffeine injection in the dark phase prolongs the nocturnal rise in serotonin n-acetyltransferase activity and melatonin content in the pineal gland of male rats. *Endocrine regulations* 1997;31:207-10.
36. Zatz M, Heath JR. Calcium and photoentrainment in chick pineal cells revisited: effects of caffeine, thapsigargin, EGTA, and light on the melatonin rhythm. *Journal of neurochemistry* 1995;65:1332-41.
37. Härtter S, Ursing C, Morita S et al. Orally given melatonin may serve as a probe drug for cytochrome P450 1A2 activity in vivo: A pilot study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001;70:10-6.
38. Kalow W, Tang BK. Use of caffeine metabolite ratios to explore CYP1A2 and xanthine oxidase activities. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:508-19.

39. Facciola G, Hidestrand M, Von Bahr C et al. Cytochrome P450 isoforms involved in melatonin metabolism in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:881-8.
40. Salin-Pascual R, Wagner D, Upadhyaya U et al. Caffeine decreases sleep in middle-aged and old rats but not young rats. *Sleep* 2000;23:A53.
41. Johansson B, Georgiev V, Lindström K et al. A1 and A2a adenosine receptors and A1 mRNA in mouse brain: effect of long-term caffeine treatment. *Brain Res* 1997;762:153-64.
42. Shi D, Daly JW. Chronic effects of xanthines on levels of central receptors in mice. *Cellular and molecular neurobiology* 1999;19:719-32.
43. Swift CG, Tiplady B. The effects of age on the response to caffeine. *Psychopharmacology* 1988;94:29-31.
44. Rogers PJ, Démoncourt C. Regular caffeine consumption: a balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;59:1039-45.
45. Rees K, Allen D, Lader M. The influences of age and caffeine on psychomotor and cognitive function. *Psychopharmacol Bul* 1999;145:181-8.

46. Akerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci* 1990;52:29-37.
47. Cajochen C, Brunner DP, Krauchi K et al. Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep* 1995;18:890-4.
48. Aeschbach D, Matthews JR, Postolache TT et al. Two circadian rhythms in the human electroencephalogram during wakefulness. *Am J Physiol* 1999;277:R1771-R1779.
49. Dumont M, Macchi M, Carrier J et al. Time course of narrow frequency bands in the waking EEG during sleep deprivation. *NeuroReport* 1999;10:403-7.
50. Finelli LA, Baumann H, Borbély AA et al. Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience* 2000;101:553-29.
51. Cajochen C, Khalsa SBR, Wyatt JK et al. EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *Am J Physiol* 1999;277:R640-R649.



## LEGEND

**Figure 2:** Salivary caffeine concentration (and SEM) at baseline and prior to bedtime in the caffeine and the placebo condition. \* indicates a significant difference between the two conditions,  $p < 0.05$ . (N=25)

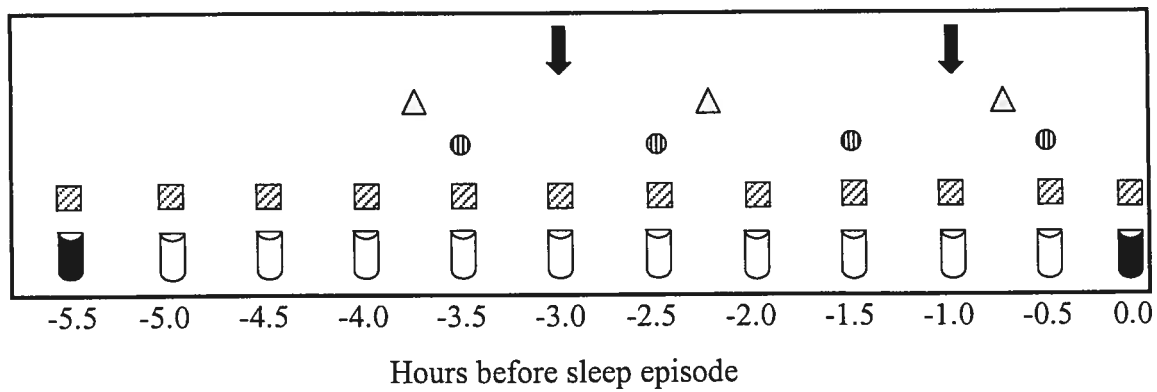
**Figure 3:** Subjective alertness presented in % of the mean of the placebo values (and SEM). \* indicates a significant difference between the two groups at the last moment only,  $p = 0.01$ . ↑ indicates where the two caffeine/placebo capsules were given during the evening. (N=26)

**Figure 4:** a) Mean reaction time (and SEM) and b) standard deviation of mean reaction time (and SEM) at the PVT in the caffeine and the placebo conditions. Values are expressed in percentage of the mean in the placebo condition. \* indicates a significant difference between the two conditions,  $p < 0.05$ . ↑ indicates where the two caffeine/placebo capsules were given during the evening. (N=24).

**Figure 5:** Waking EEG spectral power (and SEM) in the caffeine and placebo conditions 30 minutes prior to bedtime (C3A2 derivation). For each frequency bin, values are expressed as a percentage of the caffeine value over the corresponding placebo value. Data are plotted at the upper limit of 1 Hz bins. (triangles above the abscissae denote frequency bins for which power differed significantly in the two conditions, 4,  $p < 0.05$ ) (N=22)

**Figure 6:** a) Time course of salivary melatonin concentration (and SEM) in the caffeine and placebo conditions over time (N=24). b) Time course of salivary cortisol concentration (and SEM) in the caffeine and placebo conditions over time (N=21). Values are expressed as a percentage of the mean of the five levels in the placebo condition. \* indicates a significant difference between the two conditions,  $p < 0.05$ .

FIGURE 1



- ↓ Caffeine or placebo capsule
- △ Psychomotor vigilance task
- ⊕ Waking EEG
- ▨ Vigilance analog scale
- ⊃ Salivary melatonin and cortisol sampling
- Salivary caffeine sampling

FIGURE 2

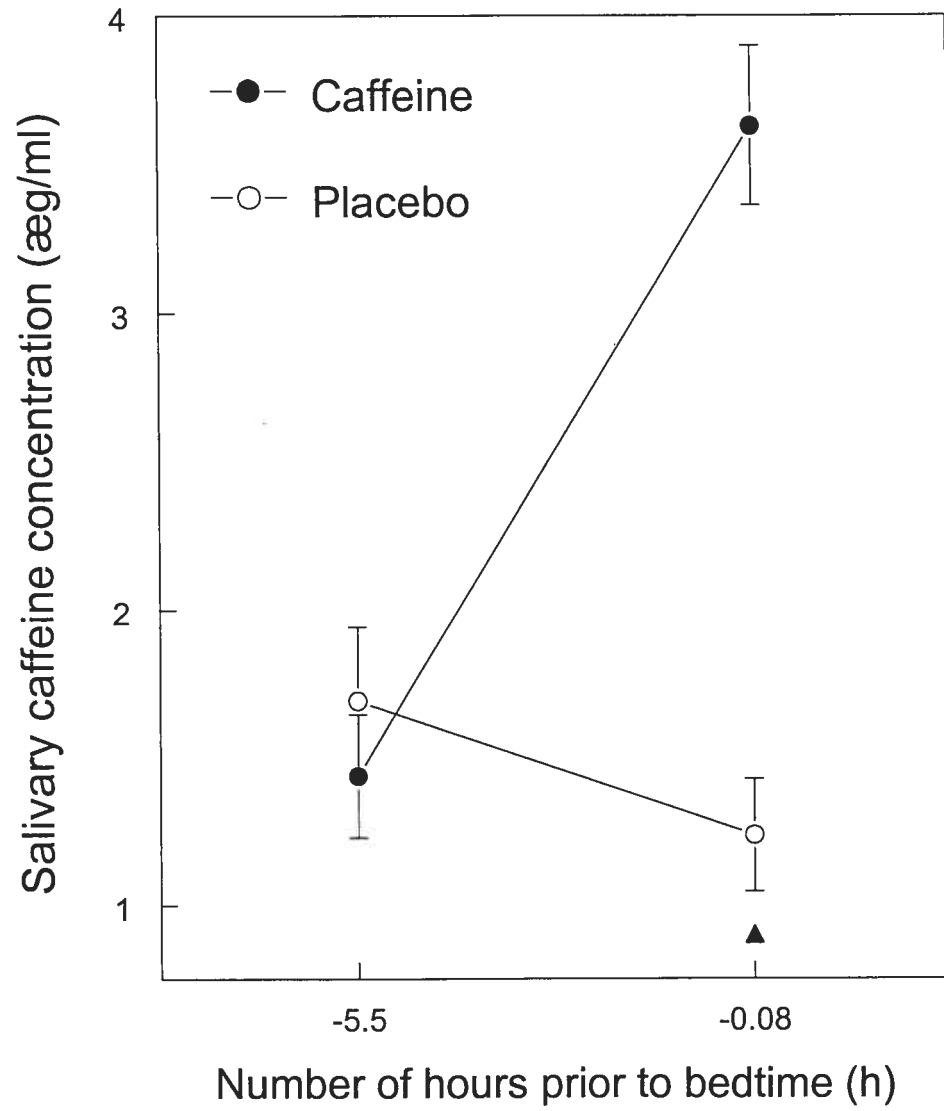


FIGURE 3

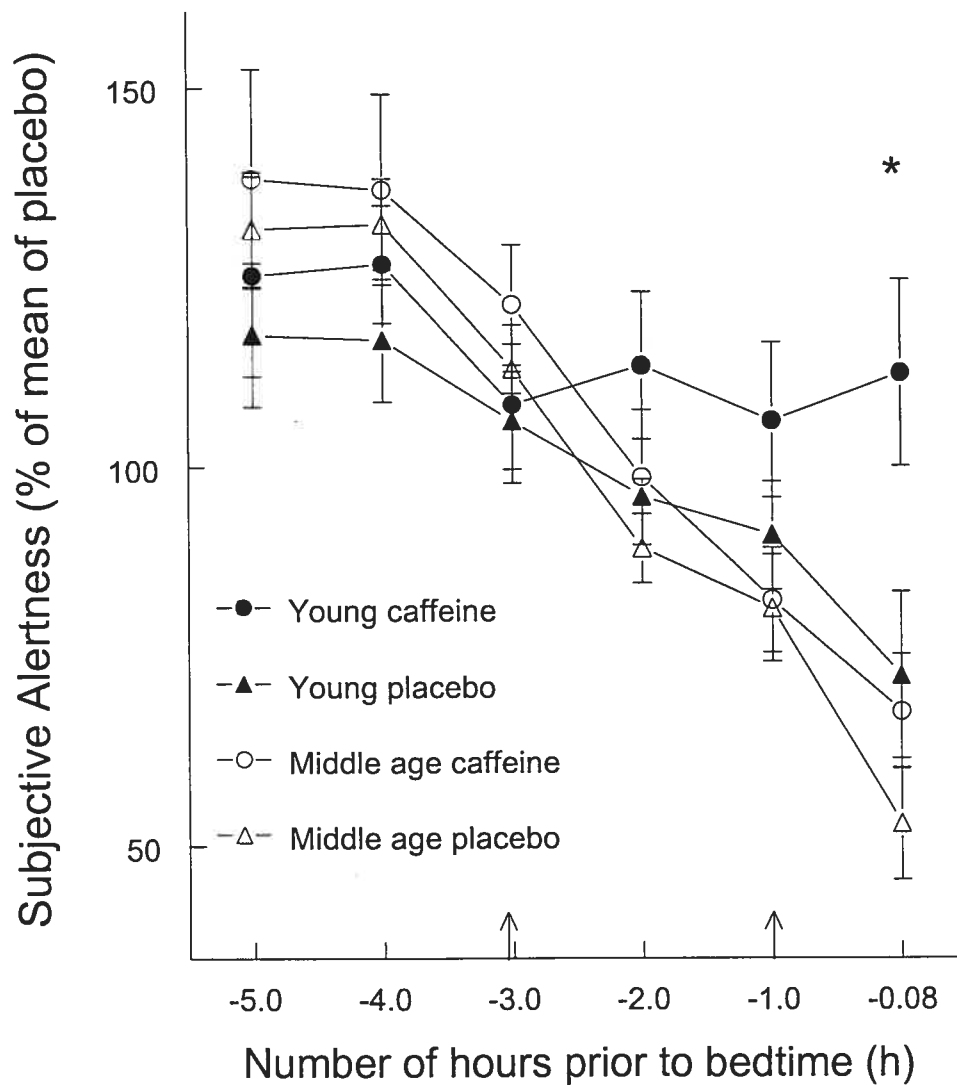


FIGURE 4

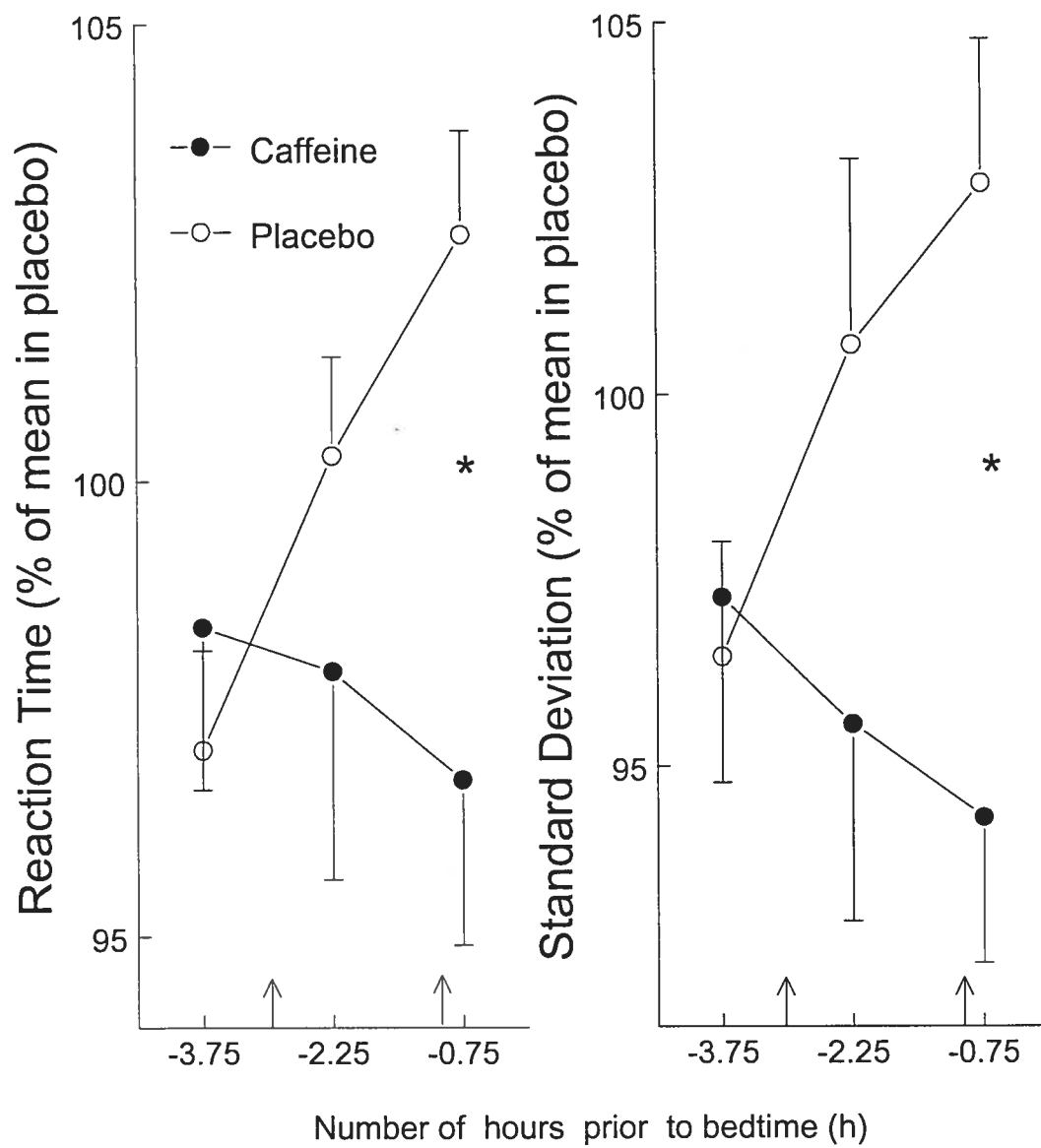


FIGURE 5

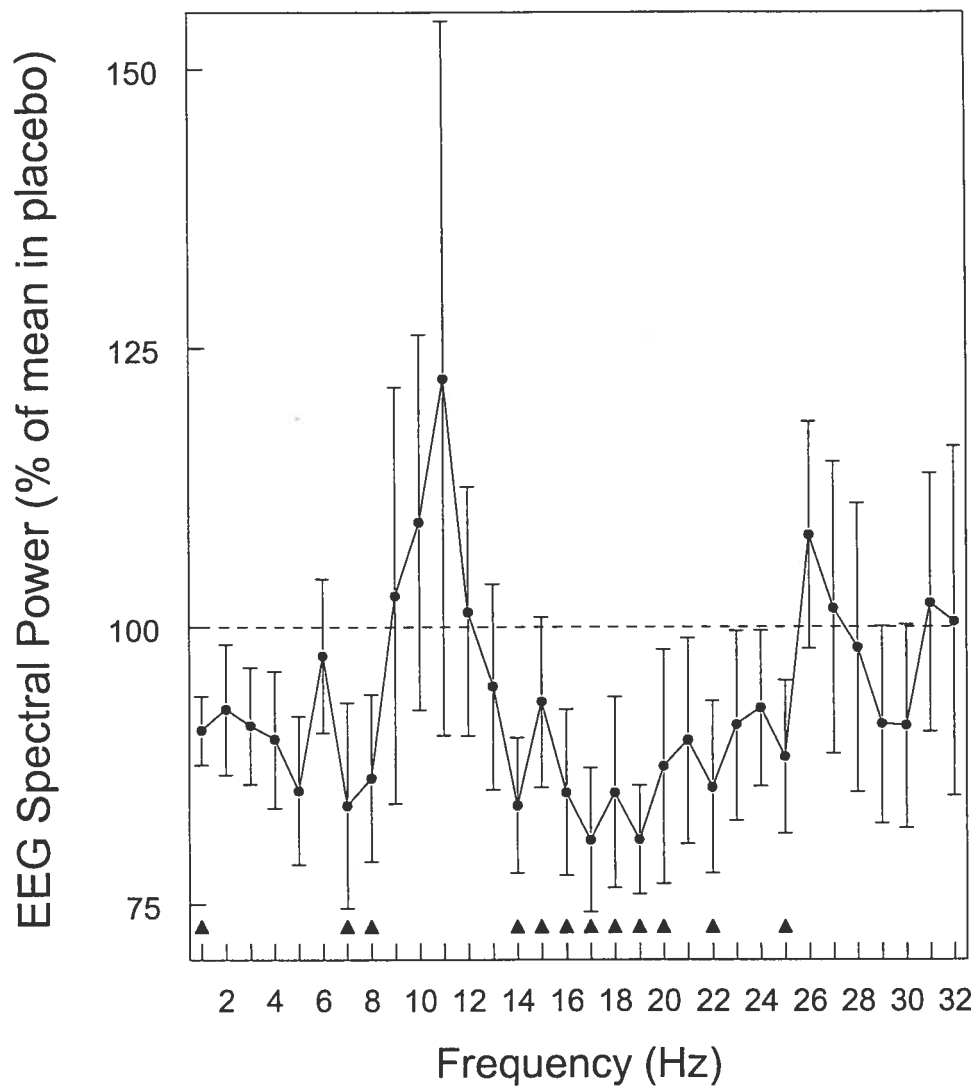
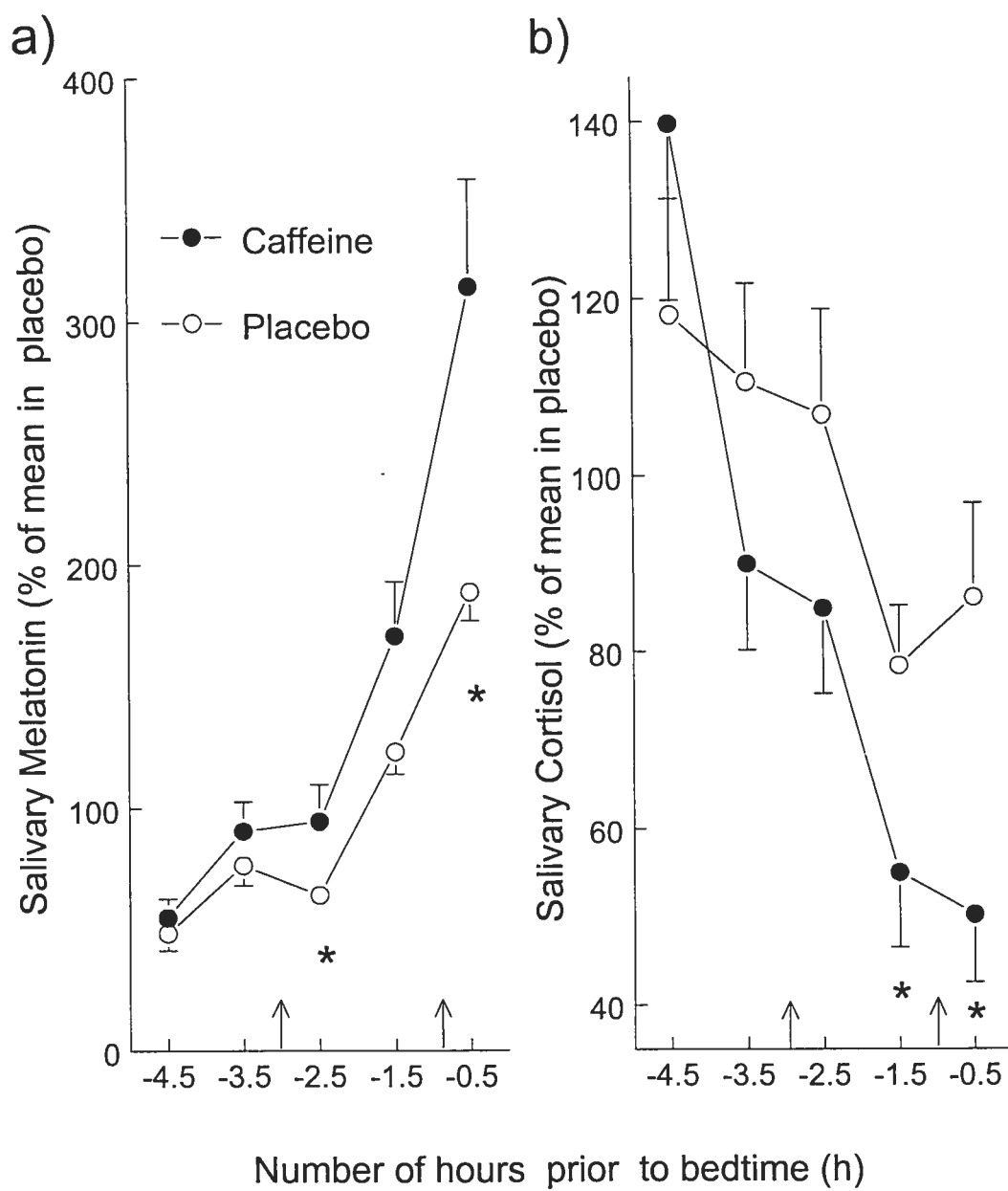


FIGURE 6



## 2.3 TROISIÈME ARTICLE

### EFFETS DE L'ADMINISTRATION EN SOIRÉE DE 200 MG DE CAFÉINE SUR LE SOMMEIL DE SUJETS JEUNES ET D'ÂGE MOYEN

**Caroline Drapeau<sup>1,2,3</sup>, Isabelle Hamel-Hébert<sup>1,2,3</sup>, Rébecca Robillard<sup>1,2,3</sup>,  
Brahim Selmaoui<sup>1</sup>, Daniel Filipini<sup>1</sup>, Julie Carrier<sup>1,2,3</sup>**

- 1 Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, QC, CANADA
- 2 Département de psychologie, Université de Montréal, QC, CANADA
- 3 Centre de recherche en neuropsychologie expérimentale et en cognition, QC, CANADA

*ARTICLE SOUMIS À : JOURNAL OF SLEEP RESEARCH*



**CHALLENGING SLEEP IN AGING: THE EFFECTS OF 200 MG OF CAFFEINE DURING THE EVENING IN YOUNG AND MIDDLE-AGED MODERATE CAFFEINE CONSUMERS**

**Caroline Drapeau<sup>1,2,3</sup>, Isabelle Hamel-Hébert<sup>1,2,3</sup>, Rébecca Robillard<sup>1,2,3</sup>,  
Brahim Selmaoui<sup>1</sup>, Daniel Filipini<sup>1</sup>, Julie Carrier<sup>1,2,3</sup>**

- 1 Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Qc, CANADA
- 2 Département de psychologie, Université de Montréal, Qc, CANADA
- 3 Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale, Qc, CANADA

**Submitted to:** *Journal of Sleep Research*

14 pages of text including 1 table and 1 figure (excluding abstract and references).

Running title: Effects of caffeine on middle-aged subjects' sleep

Correspondence about the manuscript to be addressed to:

Julie Carrier, Ph.D.  
Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
5400 boul. Gouin Ouest  
Montréal, Qc  
H4J 1C5

tel: (514) 338-2222 ext. 3124

fax: (514) 338-2531

email: [REDACTED]

## ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of a 200 mg administration of caffeine on polysomnographic sleep parameters and quantitative sleep EEG in 12 young (20-30 y.) and 12 middle-aged (40-60 y.) moderate caffeine consumers (1-3 cups of coffee/day). All subjects were submitted to both a caffeine (200 mg) and placebo (lactose) condition in a double-blind cross-over design. The conditions were separated by one week. Compared to the placebo condition, the evening ingestion of caffeine lengthened sleep latency, reduced sleep efficiency, and decreased sleep duration and amount of stage 2 sleep in both age groups. Caffeine also reduced spectral power in delta frequencies in frontal, central and parietal brain areas but not in pre-frontal and occipital regions. Moreover, caffeine increased spectral power in beta frequencies in frontal and central brain areas in both age groups. A suppression of spectral power in the prefrontal area in the low delta frequencies (0.5-1.00 Hz) and a rise in spectral power in the parietal region in high alpha (10.00-12.00 Hz) and beta frequencies (17.00-21.00 Hz, 23.00-25.00 Hz, 27.00-29.00 Hz) occurred solely in the middle-aged subjects, no such changes were noticeable in the young. These subtle quantitative EEG results suggest increased sleep sensitivity to the effects of caffeine in the middle years of life. Furthermore, sleep EEG results do not entirely support the hypothesis that caffeine fully mimics the effects of a reduction of homeostatic sleep propensity when following a normal sleep-wake cycle.

*Key words:* aging, sleep, caffeine, middle-aged, quantified EEG, spectral analysis.

## INTRODUCTION

Caffeine is considered the most widely used psychoactive drug today. Consumption from all sources can be estimated around 210 to 238 mg/day/pers. in the US and Canada (Barone and Roberts 1996). Many studies have evaluated its effects on different psychological and physiological parameters. Human sleep has repeatedly been shown to be sensitive to the effects of caffeine. When taken at bedtime, caffeine has considerable effects on polysomnographic sleep parameters producing prolonged sleep latency, reduced sleep efficiency, reduced slow wave sleep (SWS) and increased awakenings during sleep (see Snel 1993 for a review). Studies using electroencephalographic (EEG) sleep recordings and wrist actigraphic measures have suggested that the effects of caffeine appear in a dose-related manner (Hindmarch *et al.* 2000; Karacan *et al.* 1976). Furthermore, quantitative analysis of non-rapid-eye-movement sleep (N-REM) showed that an evening administration of caffeine induced a reduction in slow wave activity (SWA ; spectral power between 0.75-4.5 Hz), especially in the lowest frequency bins (0.25-2 Hz) and a rise in spectral power in the frequency range of sleep spindles (12.25-15 Hz) (Landolt *et al.* 1995a). The distribution of these caffeine-induced modifications in the low frequency range was similar in the frontal, central and parietal topographical brain regions. However, the distributions did not reach significance in the occipital derivation. Changes in spectral power in spindle frequencies were mostly restrained to the central and parietal derivations.

The stimulant effects of caffeine on the central nervous system at doses obtained through normal human consumption are due to its ability to antagonize the depressant effects of endogenous adenosine. In fact, the most probable biochemical mechanism is the blockade of the inhibitory A<sub>1</sub> and excitatory A<sub>2a</sub> adenosine receptors (Fredholm 1980), with higher affinity for the A<sub>1</sub> receptor. Adenosine is an inhibitory neuromodulator of neuronal activity. Many authors postulate its implication in the cellular mechanism underlying regulation of homeostasis (Benington *et al.* 1995; Landolt *et al.* 2004; Porkka-Heiskanen *et al.* 1997; Radulovacki 1985; Strecker *et al.* 2000). Extracellular adenosine concentration in the basal forebrain cholinergic region increases during prolonged wakefulness and declines slowly during recovery sleep (Basheer *et al.* 2000; Porkka-Heiskanen *et al.* 1997). Furthermore, the administration of adenosine or a specific A<sub>1</sub> receptor agonist either intracerebroventricularly or intraperitoneally reduces the amount of wakefulness and increases the expression of deep sleep (Benington *et al.* 1995; Radulovacki *et al.* 1982; Ticho and Radulovacki 1991). Spectral analysis has also revealed that a specific A<sub>1</sub> receptor agonist increases delta-theta power (0.5-5 Hz) with the peak enhancement at 1-2 Hz, and reduces high frequency activity (8-20 Hz) (Benington *et al.* 1995; Kodali *et al.* 1993).

While the central neuromodulatory action of adenosine has been studied extensively, limited information is available on age-related changes in the adenosinergic system. A series of recent experiments reveal an increased extracellular adenosine concentration in old rats compared to the young over a 24 h diurnal cycle (Cunha *et al.* 2001; Murillo-Rodriguez *et al.* 2004). The rise in adenosine concentration

found in young rats during prolonged wakefulness (Porkka-Heiskanen *et al.* 1997) is also present in old rats when submitted to the same condition, still sustaining an overall higher level of adenosine (Murillo-Rodriguez *et al.* 2004). Furthermore, a down-regulation of inhibitory A<sub>1</sub> receptors has been reported repeatedly (Cunha *et al.* 1995; Ekonomou *et al.* 2000; Murillo-Rodriguez *et al.* 2004; Pagonopoulou and Angelatou 1992; Sperlagh B *et al.* 1997) and may be a contributing factor to the decline in sleep drive reported in the old rats i.e. less delta power, decreased sleep duration, less rebound following prolonged wakefulness (Shiromani *et al.* 2000; Van Gool and Mirmiran 1983). With infusions of the same concentrations of adenosine or of an adenosine A<sub>1</sub> receptor agonist in the basal forebrain, old rats showed smaller enhancements of sleep than the young, indicating a reduced response to adenosine. (Murillo-Rodriguez *et al.* 2004; Radulovacki *et al.* 1982). Interestingly, preliminary results have also shown stronger effects of caffeine on sleep duration in older than in younger rats (Salin-Pascual *et al.* 2000).

In humans, important modifications of the sleep-wake cycle appear during the middle years of life. Middle-aged subjects (40-60 years of age) show earlier bedtimes and waketimes, less total sleep time, and an increased number of awakenings (Carrier *et al.* 1997). Quantitative analysis of sleep EEG show a significant decrease in SWS/SWA and spindle frequency/sigma power during N-REM sleep (Carrier *et al.* 2001; Dijk *et al.* 1989; Landolt *et al.* 1996). Older people not only show sleep modifications, but they also appear to be more sensitive to challenges imposed upon their sleep-wake cycle such as increases of stress-related hormones or when their sleep

episode is scheduled at an abnormal circadian phase (Gaudreau *et al.* 2001; Vgontzas *et al.* 2001). Yet, caffeine is widely used by middle-aged individuals to alleviate sleepiness since they usually continue to have many social and professional responsibilities. The aim of this study is to evaluate the effects of caffeine on the spectral power of sleep EEG and its topographical distribution in young and middle-aged subjects. We predict a greater effect of caffeine on sleep parameters in the middle-aged group compared to the young. We also expect a greater effect of caffeine in this group on frequency bands previously shown to be most sensitive to the effects of caffeine i.e. SWA and sigma power.

## **EXPERIMENTAL PROCEDURE**

### **Subjects**

Twenty-four normal subjects were separated into two groups according to age: young (6 men and 6 women; 20-30 y.; mean age: 23.8, sem: 0.66) and middle-aged (5 men and 7 women; 40-60 y.; mean age: 50.3, sem: 1.62). All subjects were in good health according to medical history. They were all non-smokers, free of any drug or medication and moderate caffeine consumers (equivalent to one to three cups of coffee per day; mean consumption for all subjects: 1.8 cup, sem: 0.17). Blood sample analysis (complete blood count, serum chemistry including hepatic and renal functions, levels of prolactin, levels of testosterone in men, and oestrogen, FSH and LH in women) and urinalysis results were checked by a certified physician for any significant abnormalities. Other exclusion criteria were: the presence or history of a psychiatric or

neurological illness, a body mass index greater than 28 and transmeridian travelling or night work in the three months preceding the study. Finally, none of the subjects reported complaints of sleep problems.

Each participant underwent a polysomnographic (PSG) screening night in the laboratory during which EEG, electromyogram (EMG) and electroculogram (EOG) were recorded. A nasal/oral thermistor and EMG leg electrodes were also used. The presence of sleep disturbances such as sleep apneas and hypopneas (index per hour >10), periodic leg movements (index per hour >10), prolonged sleep latency (>30 minutes) or low sleep efficiency (<85%) resulted in the exclusion of the participant. Subjects were instructed to abstain from alcohol and medication during the laboratory experiment.

While the study included both pre and post-menopausal women, perimenopausal women as well as women using hormonal contraceptives or receiving hormonal replacement therapy were excluded. Pre-menopausal women reported having regular menstrual cycles (25-32 days) during the year preceding the study, no vasomotor complaints (hot flashes, night sweats) and they showed low FSH levels (<20 iU/L). They were studied in the laboratory during the follicular phase of their menstrual cycle. All post-menopausal women reported an absence of menses during the past year and their FSH levels were above 20 iU/L. This research project was approved by the hospitals' ethics committee. All subjects signed a consent form providing

detailed information about the nature, purpose, and potential risks of the study. They received financial compensation for their participation.

### **Procedure**

Subjects came to the chronobiology laboratory for three non-consecutive nights each separated by 6 to 9 days. The first night was used as an adaptation night, and also served as a screening night, whereas the other two nights served as experimental nights. Starting one week prior to the first night, and until the end of the study, subjects were instructed to keep a regular sleep-wake pattern within 30 minutes of their habitual sleep-wake schedule. During this time, they were asked to complete the French version of the « Pittsburgh Sleep Diary » daily (Monk *et al.* 1994). Bedtime and wake time in the laboratory were based on habitual sleep-wake-cycle averaged from the sleep diary. On experimental days, the subjects were allowed to continue their habitual intake in the morning but were instructed to abstain from caffeine-containing beverages and foods starting at noon. Subjects were submitted to both a caffeine (200 mg) and placebo (lactose) condition in a double blind cross-over design. They received one capsule containing either caffeine (100 mg) or placebo (lactose) three hours prior to their habitual bedtime and the remaining dose of caffeine or placebo (100 mg), one hour before bedtime. Each subject provided a saliva sample on their arrival at the laboratory, 5 minutes before bedtime and the following morning in order to evaluate salivary caffeine concentration.



### Salivary Caffeine Concentration

Saliva was collected in dim light (<15 lux) using the Salivette devices (Sarstedt, Inc.), then centrifuged and immediately frozen. 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, USA). Ultrasphere (5  $\mu$ ) column (250 x 4.6 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, the injection volume at 50  $\mu$ l. The detection wavelength 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  $\mu$ g/ml. Standard curves were constructed by plotting concentration versus area under the curve. The retention time of caffeine was 5 min. The limit detection was 0.024  $\mu$ g/ml. The intra- and inter-assay coefficients of variation were 2% and 5% respectively.

### Polysomnographic and Quantified Sleep Recording and Analyses

EEG electrodes were placed according to the international 10-20 system using a referential montage with linked ears, left and right EOG and chin EMG. A Grass Model 15A54 amplifier system (gain 10 000, bandpass 0.3-100 Hz) 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 (LUNA, Stellate Systems, Montreal, Canada) 20-second epochs according to modified standard criteria (Rechtschaffen and Kales 1968). Power spectral

analysis was performed on Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2 (linked ears) during N-REM sleep with a commercial software package (Sensa, Stellate Systems, Montreal, Canada), which computes fast Fourier transforms (FFT) on 4-second epochs with a cosine window tapering and a spectral resolution of 0.25 Hz. EMG artefacts were detected automatically and rejected from analysis (Brunner *et al.* 1996). Further artefacts were also eliminated by visual detection. Epochs containing artefacts were regarded as missing data in order to preserve sleep continuity. Five 4-second spectral epochs were averaged in order to maintain correspondence with the 20-second sleep scoring windows. Then, spectral activity was averaged per N-REM periods (Feinberg and Floyd 1979). The first three N-REM periods were included in the analyses since all subjects had at least three N-REM/REM sleep cycles in their sleep episode. Analyses were performed per 1 Hz frequency bins ranging from 1.0 to 32 Hz. Analyses between 0.5 and 1.0 Hz were also performed.

### Statistical Analyses

To evaluate group differences in salivary caffeine concentration, a three-way ANOVA with one independent factor (Age group: young and middle-aged) and two repeated measures (Condition: placebo and caffeine; and Moment: baseline, bedtime and wake time) was performed. Since the morning measure was missing for 2 subjects (one young man and one young woman), this analysis was performed with the 22 remaining subjects.

Two-way ANOVAs with one independent factor (Age group: young and middle-aged) and one repeated measure (Condition: placebo and caffeine) were performed to evaluate group differences on sleep parameters as a function of experimental conditions. Due to an abnormal distribution, sleep latency and SWS (min) variables were log transformed.

To evaluate topographic differences in sleep EEG spectral power, spectral power of homologous derivations of the two hemispheres were averaged and analyses were performed on five different topographic regions: prefrontal, frontal, central, parietal and occipital. The effects of caffeine on sleep EEG spectral power were evaluated by a three-way ANOVA with one independent factor (Age group: young and middle-aged) and two repeated measures (Condition: placebo and caffeine; and Sleep Cycle: cycle 1, cycle 2 and cycle 3) for each topographic region. However, due to artefactual data, 5 subjects (2 young and 3 middle age) were excluded from prefrontal derivation analyses, 1 middle-aged from the frontal derivation analyses, and 4 subjects (3 young and 1 middle age) from occipital derivation analyses. Huynh-Feld adjusted univariate tests were used for repeated measures. Tukey HSD post-hoc tests were used to decompose cycle effects for each derivation, while derivation contrasts were used when a significant interaction with the factor cycle was found. Simple main effect analyses were used to decompose any other interaction effect and statistical significance was set at a probability level of 0.05. Analyses were performed on log transformed spectral power.

## RESULTS

### Salivary Caffeine

A significant interaction between condition and moment was found ( $p < 0.001$ ) for salivary caffeine concentration. Upon arrival at the laboratory, there was no difference in salivary caffeine concentration between the two conditions ( $1.8 \mu\text{g/ml}$  (sem: 0.26) in placebo and  $1.49 \mu\text{g/ml}$  (sem: 0.21) in caffeine,  $p = 0.51$ ). However, as expected, salivary caffeine was higher in the caffeine condition ( $3.72 \mu\text{g/ml}$  (sem: 0.28)) compared to the placebo condition ( $1.32 \mu\text{g/ml}$  (sem: 0.19)) at bedtime ( $p < 0.001$ ), and remained more elevated at wake time the following morning ( $0.51 \mu\text{g/ml}$  (sem: 0.1) in placebo and  $1.96 \mu\text{g/ml}$  (sem: 0.21) in caffeine;  $p < 0.001$ ).

### Sleep parameters

Table 1 presents sleep parameters (means and sems) for the young and the middle-aged subjects. F and p values are also presented. Compared to the placebo condition, caffeine lengthened sleep latency, reduced sleep efficiency, and decreased sleep duration in both age groups. In addition, caffeine decreased the amount of stage 2 sleep. Compared to the young, middle-aged subjects showed lower sleep efficiency, shorter sleep duration, and less SWS (i.e. stages 3 and 4). No interactions between age group and condition were found for any polysomnographic sleep variables.

----- Insert Table 1 about here -----

## Quantitative Sleep EEG

Figure 1 illustrates spectral power (and sem) for each brain region in the caffeine and the placebo conditions for the young and the middle-aged subjects. For illustrative purposes, data are expressed as percentage of mean of the first three sleep cycles (N-REM) in the placebo condition for each frequency bins.

In the prefrontal region, spectral power in the 13.00-14.00 Hz bin was significantly increased in the caffeine condition ( $p=0.04$ ) compared to placebo (see Figure 1a). Also, significant age group effects were obtained for frequency bins 1.00 to 5.00 Hz ( $p<0.05$ ) and 12.00 to 14.00 Hz ( $p<0.01$ ) where young subjects showed more spectral power than middle-aged subjects. The 0.5 to 1.00 Hz bin showed a trend for an interaction between age group and condition in the prefrontal area ( $p<0.06$ ), middle-aged subjects showing a decrease while the young did not. No other interaction including age group and condition was found for this brain region.

In the frontal derivation, a significant reduction in spectral power was found in the caffeine condition compared to the placebo in frequency bins ranging from 0.5 to 3.00 Hz ( $p<0.05$ ) and from 9.00 to 10.00 Hz ( $p=0.02$ ) (see Figure 1b). Furthermore, caffeine was associated with a significant elevation in spectral power for frequency bins ranging from 13.00 to 18.00 Hz ( $p<0.05$ ), 23.00 to 25.00 Hz ( $p<0.05$ ), and 27.00 to 32.00 Hz ( $p<0.05$ ). Compared to middle aged, young subjects showed more spectral power in the frequency bins 0.5 to 3.00 Hz ( $p<0.01$ ), and 12.00 to 16.00 Hz

( $p < 0.05$ ). No interaction including age group and condition was found for the frontal region.

Caffeine decreased spectral power for both groups in frequency bins 0.5 to 4.00 Hz ( $p < 0.04$ ) and 6.00-7.00 Hz ( $p < 0.04$ ) in the central region (see Figure 1c). Caffeine also increased spectral power in the 14.00 to 25.00 Hz bins ( $p \leq 0.04$ ) and 27.00 to 32.00 Hz bins ( $p < 0.05$ ). Age group effects demonstrated less spectral power in middle-aged subjects in the 0.5 to 5.00 Hz ( $p < 0.03$ ) and the 13.00 to 15.00 Hz ( $p < 0.04$ ) compared to the young. No interaction including age group and condition was found for the central region.

In the parietal derivation, caffeine induced a significant decrease of spectral power in the 0.5 to 2.00 Hz ( $p < 0.03$ ) frequencies, and brought a significant increase in frequency bins 15.00-16.00 Hz ( $p < 0.02$ ) and 29.00-31.00 Hz ( $p < 0.05$ ) (see Figure 1d). Young subjects showed more spectral power in frequency bins ranging from 0.5 to 4.00 Hz ( $p < 0.04$ ) than middle-aged subjects. A significant interaction between age group and condition was found for frequency bins 10.00 to 12.00 Hz ( $p < 0.03$ ), 17.00 to 21.00 Hz ( $p \leq 0.05$ ), 23.00 to 25.00 Hz ( $p < 0.05$ ) and 27.00 to 29.00 Hz ( $p \leq 0.05$ ) where caffeine increased spectral power in middle-aged subjects ( $p < 0.05$ ) while young subjects showed no such effect ( $p > 0.05$ ). No other interaction including age group and condition was found for the parietal region.

In the occipital area, caffeine increased spectral power in the 11.00-12.00 Hz ( $p<0.04$ ), 14.00 to 19.00 Hz ( $p<0.02$ ) and 28.00 to 31.00 Hz ( $p<0.04$ ) frequency bins when compared to placebo (see Figure 1e). Young subjects had more spectral power than middle-aged subjects in frequency bins 0.5 to 3.00 Hz ( $p<0.03$ ). No significant interaction between age group and condition was found in the occipital region. A triple interaction between cycle, condition and age group was however significant for two frequency bins. In fact, the 4.00-5.00 Hz bin ( $p<0.01$ ) showed a significant group by cycle interaction for the placebo condition ( $p<0.02$ ) but not for the caffeine condition ( $p=0.09$ ). Therefore, in cycle one of the placebo condition, the young subjects showed a tendency to have more spectral power than the middle-aged ( $p=0.057$ ), yet no difference was found for cycles 2 and 3. For the 5-6 Hz bin ( $p<0.02$ ), the interaction between group and cycle was significant in the placebo condition ( $p<0.01$ ) and in the caffeine condition ( $p<0.02$ ). Yet, in either condition, no group difference was found for cycle 1, 2 and 3 ( $p>0.2$ ).

----- Insert Figure 1 about here -----

## DISCUSSION

Caffeine taken before bedtime had disruptive effects on sleep parameters increasing sleep latency, decreasing sleep efficiency, total sleep time and the number of minutes spent in stage 2 sleep. Based on these parameters, middle-aged subjects do not appear to be more sensitive to the effects of caffeine than young individuals. The

administration of 200 mg of caffeine during the evening also affected quantitative sleep EEG generally decreasing spectral power in the low frequencies such as delta while increasing spectral power in higher frequencies such as high sigma and beta in both groups. Few specific frequency bins demonstrated age-related modifications following caffeine administration. A suppression of spectral power in the prefrontal cortical region in the low delta frequencies (0.5-1.00 Hz) and a rise in spectral power in the parietal cortical regions of the high alpha (10.00-12.00 Hz) and beta frequencies (17.00-21.00 Hz, 23.00-25.00 Hz, 27.00-29.00 Hz) occurred solely in the middle-aged subjects, while no such changes were noticeable in the young.

In the present study, subjects were selected upon their daily caffeine consumption (1 to 3 cups per day). There is a possibility that middle-aged individuals who were more sensitive to the effects of caffeine stopped consuming it with advancing age to avoid its adverse effects. A study, evaluating caffeine consumption habits of 2000 subjects, has revealed that individuals curtailed their caffeine consumption starting in the middle years of life (50 y.o.). The appearance of sleep difficulties was the second reason most often reported as being responsible for this age-related decrease of caffeine intake (Soroko *et al.* 1996). Therefore, the middle-aged subjects potentially most sensitive to the effects of caffeine on sleep may have been systematically excluded from the present study, since only moderate caffeine consumers were accepted, which in turn, would have diminished age-related differences. Despite this fact, a suppression of spectral power in the prefrontal cortical region in the low delta frequencies (0.5-1.00 Hz) and a rise in spectral power in the parietal cortical regions of



the high alpha (10.00-12.00 Hz) and beta frequencies (17.00-21.00 Hz, 23.00-25.00 Hz, 27.00-29.00 Hz) occurred solely in the middle-aged subjects. Interestingly, one study has shown that analogous frequency bins are particularly sensitive to the arousing effect of caffeine (Landolt *et al.* 1995b). Indeed, the authors showed a reduction in the 0.25-0.50 Hz band and a rise in spindle frequencies (11.25-12.00 Hz and 13.25-14.00 Hz) during N-REM sleep, up to 16 hours after the ingestion of 200 mg of caffeine taken in the morning. This study concluded that sleep EEG is far more sensitive to the effects of caffeine than previously believed to be.

Few studies have focused on topographical differences in the effects of caffeine. Furthermore, the prefrontal (PF) derivations have been neglected in human sleep EEG studies. Caffeine showed important effects on the frequency bins associated with slow oscillations (Landolt *et al.* 1995a; Landolt *et al.* 2004). This activity is especially prevalent in the prefrontal cortex (Massimini *et al.* 2003; Steriade *et al.* 1993). The PF cortex has been shown to be particularly important in cortical brain work during wakefulness and exhibits very low brain activity during slow-wave sleep (Maquet 2000). Surprisingly, in our study, the PF derivation was minimally affected by the stimulant effects of caffeine, while the frontal derivations showed the expected effects of caffeine. Importantly, the PF derivation was the only derivation to show an age-related caffeine effect in very low delta frequency bins.

It has been recently suggested that caffeine mimics the effects of a reduction in sleep propensity during prolonged wakefulness (Landolt *et al.* 2004). These authors

have demonstrated that caffeine administration (200 mg once in the evening and once during the night) during a 40-hour sleep deprivation induced a reduction on theta power density in the waking EEG, suggesting an attenuation of the sleep propensity build-up. In our study, while caffeine mimicked some of the effects on sleep of a reduction in homeostatic sleep pressure, it also produced its own sleep EEG signature. As for the effects of a reduction in homeostatic sleep pressure, our study and earlier ones have demonstrated that caffeine reduced delta power in frontal, central and parietal derivations, while no such effect was observed in the occipital derivation (Landolt *et al.* 1995a). Previous studies that evaluated the effects of a nap on subsequent sleep have shown that a reduction of homeostatic sleep pressure also produced a reduction of spectral power in theta frequencies and a rise in sigma frequencies (Werth *et al.* 1996). However, the effects of caffeine did not affect power in the theta frequencies nor in the low sigma frequencies. Instead, caffeine enhanced high sigma and beta power, especially in the frontal and central derivations. Thus, caffeine affects a broad range of beta frequencies. A suppression of SWA accompanied by a raise in beta power is characteristic of the spectral power observed in chronic insomnia (Merica *et al.* 1998; Perlis *et al.* 2001) and is thought to indicate an increased cortical arousal. Taken together these results support the use of caffeine in a model of insomnia, as previously suggested (Bonnet and Arand 1992; Bonnet and Arand 1996).

The effects of caffeine on sleep are probably also induced by its direct effects on body temperature (Wright *et al.* 1997), melatonin concentration (Shilo *et al.* 2002; Wright *et al.* 1997) and others (Gilbert *et al.* 2000) which have been shown to modulate

sleep. It may therefore be of importance to consider a larger spectrum of the physiological changes brought by caffeine ingestion to explain its' effects on the sleep-wake cycle.

#### **ACKNOWLEDGMENTS**

This research was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC; Carrier), the *Fonds de la Recherche en Santé du Québec* (FRSQ; Carrier), a Scholarship from the Canadian Institute of Health Research (Carrier) and a fellowship from the FRSQ (Drapeau). The authors are grateful to Sonia Frenette, the project coordinator, to Marie Dumont for useful comments on the manuscript, and to our technicians for day-to-day study management.

## References

- Alkaysi, H. N., Shiekh Salem, M. and El-Sayed, Y. M. High performance liquid chromatographic analysis of caffeine concentrations in plasma and saliva. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 1988, 13: 109-115.
- Barone, J. J. and Roberts, H. R. Caffeine consumption. *Food Chem. Toxicol.*, 1996, 34: 119-129.
- Basheer, R., Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M. M. and McCarley, R. W. Adenosine as a biological signal mediating sleepiness following prolonged wakefulness. *Biol. Signals Recept.*, 2000, 9: 319-327.
- Benington, J. H., Kodali, S. K. and Heller, H. C. Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Res.*, 1995, 692: 79-85.
- Bonnet, M. H. and Arand, D. L. Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep*, 1992, 15: 526-536.
- Bonnet, M. H. and Arand, D. L. Metabolic rate and the restorative function of sleep. *Physiol Behav*, 1996, 59: 777-782.
- Brunner, D. P., Vasko, R. C., Detka, C. S., Monahan, J. P., Reynolds, C. F. I. and Kupfer, D. J. Muscle artifacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J. Sleep Res.*, 1996, 5: 155-164.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J. and Monk, T. H. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the "middle" years of life (20y-60y). *Psychophysiology*, 2001, 38: 232-242.
- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J. and Kupfer, D. J. Sleep and morningness-eveningness in the "middle" years of life (20y-59y). *J. Sleep Res*, 1997, 6: 230-237.
- Cunha, R. A., Almeida, T. and Ribeiro, J. A. Parallel modification of adenosine extracellular metabolism and modulatory action in the hippocampus of aged rats. *Journal of neurochemistry*, 2001, 76: 372-382.
- Cunha, R. A., Constantino, M. D., Sebastiao, A. M. and Ribeiro, J. A. Modification of a1 and a2 adenosine receptor binding in aged striatum, hippocampus and cortex of the rat. *NeuroReport*, 1995, 6: 1583-1588.
- Dijk, D. J., Beersma, D. G. M. and Hoofdakker, R. H. All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiol. Aging*, 1989, 10: 677-682.

- Ekonomou, A., Pagonopoulou, O. and Angelou, F. Age-dependent changes in adenosine A<sub>1</sub> receptor and uptake site binding in the mouse brain: an autoradiographic study. *Journal of neuroscience research*, 2000, 60: 257-265.
- Feinberg, I. and Floyd, T. C. Systematic trends across the night in human sleep cycles. *Psychophysiology*, 1979, 16(3): 283-291.
- Fredholm, B. B. Are methylxanthine effects due to antagonism of endogenous adenosine? 1980.
- Gaudreau, H., Morettini, J., Lavoie, H. B. and Carrier, J. Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiol. Aging*, 2001, 22: 461-468.
- Gilbert, D. G., Dibb, W. D., Plath, L. C. and Hiyane, S. G. Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology*, 2000, 37: 583-595.
- Hindmarch, I., Rigney, U., Stanley, N., Quinlan, P., Rycroft, J. and Lane, J. A naturalistic investigation of the effects of day-long consumption of tea, coffee and water on alertness, sleep onset and sleep quality. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000, 149: 203-216.
- Karacan, I., Thornby, J. I., Anch, A. M., Booth, G. H., Williams, R. L. and Salis, P. J. Dose-related sleep disturbances induced by coffee and caffeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1976, 20: 682-689.
- Kodali, S. K., Benington, J. H. and Heller, H. C. A<sub>1</sub> adenosine receptor stimulation increases EEG delta power in the rat. *Sleep Res.*, 1993, 22: 438.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P. and Borbély, A. A. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res.*, 1996, 738: 205-212.
- Landolt, H. P., Dijk, D.-J., Gaus, S. E. and Borbély, A. A. Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology*, 1995a, 12: 229-238.
- Landolt, H. P., Rétey, J. V., Tönz, K., Gottselig, J. M., Khatami, R., Buckelmüller, I. and Achermann, P. Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology*, 2004.
- Landolt, H. P., Werth, E., Borbély, A. A. and Dijk, D.-J. Caffeine intake (200 mg) in the morning affects human sleep and EEG power spectra at night. *Brain Res.*, 1995b, 675: 67-74.
- Maquet, P. functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *Sleep Res*, 2000, 9: 207-231.

Massimini, M., Rosanova, M. and Mariotti, M. EEG slow (approximately 1 Hz) waves are associated with nonstationarity of thalamo-cortical sensory processing in the sleeping human. *J Neurophysiol*, 2003, 89: 1205-1213.

Merica, H., Blois, R. and Gaillard, J. M. Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *European Journal of Neurosciences*, 1998, 10: 1826-1834.

Monk, T. H., Reynolds, C. F. I., Kupfer, D. J., Buysse, D. J., Coble, P. A., Hayes, A. J., Machen, M. A., Petrie, S. R. and Ritenour, A. M. The Pittsburgh Sleep Diary (PsgSD). *J. Sleep Res*, 1994, 3: 111-120.

Murillo-Rodriguez, E., Blanco-Centurion, C., Gerashchenko, D., Salin-Pascual, R. J. and Shiromani, P. J. The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats. *Neuroscience*, 2004, 123: 361-370.

Pagonopoulou, O. and Angelatou, F. Reduction of A1 adenosine receptors in cortex, hippocampus and cerebellum in ageing mouse brain. *NeuroReport*, 1992, 3: 735-737.

Perlis, M. L., Smith, M. T., Andrews, P. J., Orff, H. and Giles, D. E. Beta/gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep*, 2001, 24: 110-117.

Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Bjorkum, A. A., Thakkar, M., Greene, R. W. and McCarley, R. W. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science*, 1997, 276: 1265-1268.

Radulovacki, M. Role of adenosine in sleep in rats. *Reviews in Clinical and Basic Pharmacology*, 1985, 5: 327-339.

Radulovacki, M., Miletich, R. S. and Green, R. D. N<sup>6</sup> (L-phenylisopropyl) adenosine (L-PIA) increases slow-wave sleep (S<sub>2</sub>) and decreases wakefulness in rats. *Brain Res.*, 1982, 246: 178-180.

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

Salin-Pascual, R., Wagner, D., Upadhyaya, U. and Shiromani, P. J. Caffeine decreases sleep in middle-aged and old rats but not young rats. *Sleep*, 2000, 23: A53.

Shilo, L., Sabbah, H., Hadari, R., Kovatz, S., Weinbert, U., Dolev, S., Dagan, Y. and Shenkman, L. The effects of coffee consumption on sleep and melatonin secretion. *Sleep Medicine*, 2002, 3: 271-273.

Shiromani, P. J., Lu, J., Wagner, D., Thakkar, J., Greco, M. A., Basheer, R. and Thakkar, M. Compensatory sleep response to 12 h wakefulness in young and old rats. *Am. J. Physiol.*, 2000, 278: R125-R133.

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

Soroko, S., Chang, J. and Barrett-Connor, E. Reasons for changing caffeinated coffee consumption: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll. Nutr.*, 1996, 15: 97-101.

Sperlagh B, Zsilla G, Baranyi M, Kekes-Szabo A and Vizi ES Age-dependent changes of presynaptic neuromodulation via A1-adenosine receptors in rat hippocampal slices. *Int J Dev Neurosci*, 1997, 15: 739-747.

Steriade, M., Nunez, A. and Amzica, F. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci*, 1993, 13: 3252-3265.

Strecker, R. E., Morairty, S., Basheer, R., Thakkar, M. M., Porkka-Heiskanen, T., Dauphin, L. L., Rainnie, D. G., Portas, C. M., Greene, R. W. and McCarley, R. W. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav. Brain Res*, 2000, 115: 183-204.

Ticho, S. R. and Radulovacki, M. Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, 40: 33-40.

Van Gool, W. A. and Mirmiran, M. Age-related changes in the sleep pattern of male adult rats. *Brain Res*, 1983, 279: 394-398.

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

Werth, E., Dijk, D. J., Achermann, P. and Borbély, A. A. Dynamics of the sleep EEG after an early evening nap: experimental data and simulations. *Am. J. Physiol.*, 1996, 271: R501-R510.

Wright, K. P., Badia, P., Myers, B. L., Plenzler, S. C. and Hakel, M. Caffeine and light effects on nighttime melatonin and temperature levels in sleep-deprived humans. *Brain Res.*, 1997, 747: 78-84.

## LEGEND

**Table 1:** Sleep parameters (means and sems) for the young and the middle-aged subjects.

**Figure 1:** Spectral power (and sem) for each brain region in the caffeine and the placebo conditions for the young (full circles) and the middle-aged subjects (empty circles). Data are expressed as percentage of mean of the first three sleep cycles (N-REM) in the caffeine condition over the placebo condition for each frequency bins.

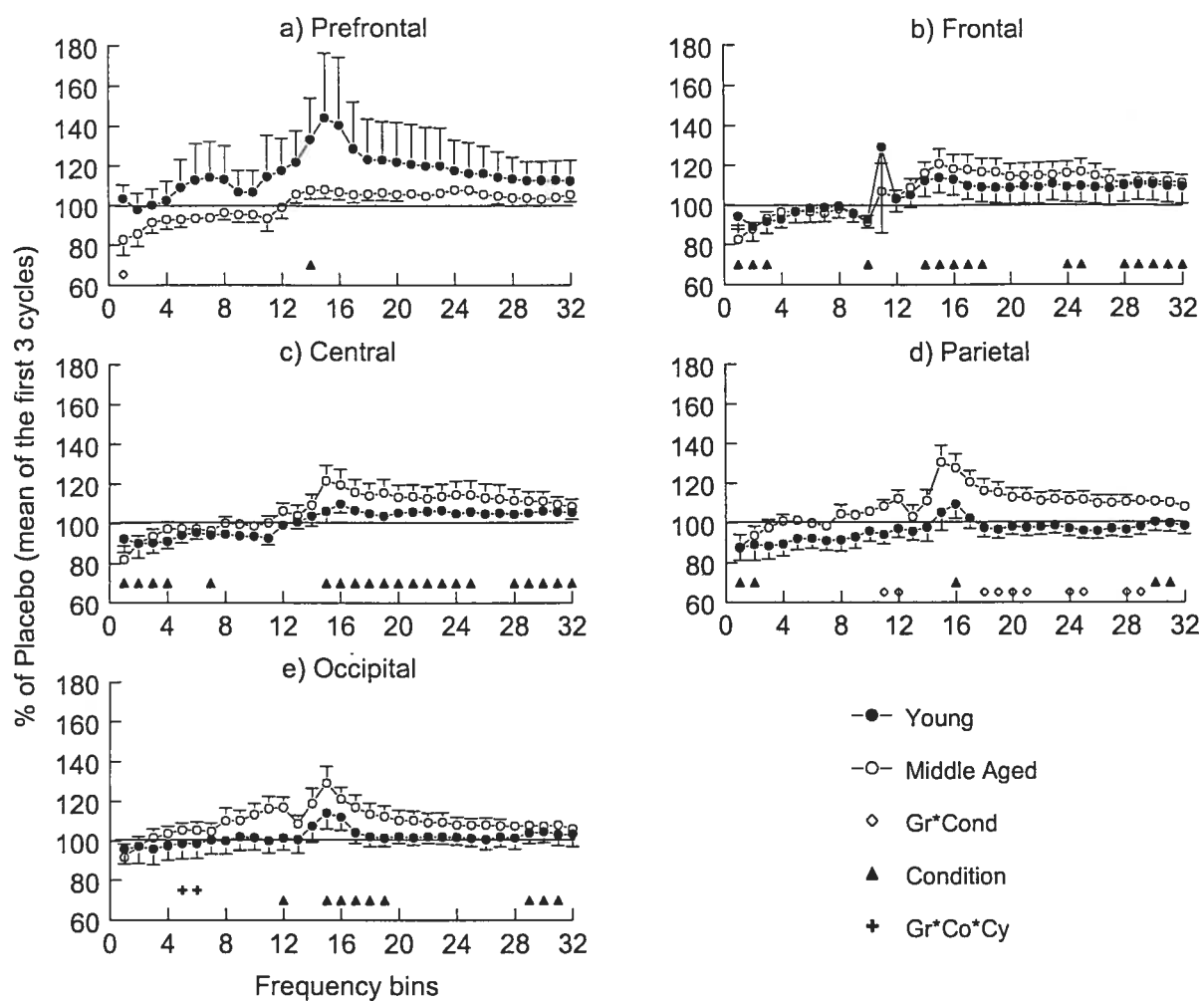
◆ illustrates group by condition interaction at  $p \leq 0.05$ , ▲ illustrates a condition effect at  $p \leq 0.05$ , + illustrates a group by condition by cycle effect at  $p \leq 0.05$ .



TABLE 1

	Young		Middle age		<i>Condition</i>	<b>Effects</b>	
	<i>Placebo</i>	<i>Caffeine</i>	<i>Placebo</i>	<i>Caffeine</i>		<i>Group</i>	<i>Interaction</i>
<b>Sleep Latency</b>	7.72 (1.64)	24.03 (7.06)	9.44 (1.36)	15.94 (2.86)	$F_{1,22}=21.48$ $p=0.0001$	n.s.	n.s.
<b>REM Latency</b>	71.33 (46.85)	70.22 (11.23)	79.19 (48.37)	63.81 (39.64)	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Total Sleep Time</b>	460.0 (11.48)	431.42 (14.15)	394.58 (14.64)	365.44 (20.63)	$F_{1,22}=12.84$ $p=0.002$	$F_{1,22}=10.25$ $p=0.004$	n.s.
<b>Sleep Efficiency</b>	94.11 (1.25)	91.92 (1.83)	89.07 (2.04)	84.37 (3.49)	$F_{1,22}=8.03$ $p=0.0097$	$F_{1,22}=4.33$ $p=0.049$	n.s.
<b>Stage 1 (min)</b>	32.81 (5.29)	31.92 (2.95)	33.50 (6.80)	38.47 (5.95)	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Stage 2 (min)</b>	290.0 (11.10)	265.53 (10.82)	265.67 (9.42)	237.72 (13.58)	$F_{1,22}=23.32$ $p=0.00008$	n.s.	n.s.
<b>SWS (min)</b>	29.08 (6.02)	22.08 (4.18)	7.75 (3.79)	5.81 (3.36)	n.s.	$F_{1,19}=8.35$ $p=0.009$	n.s.
<b>REM (min)</b>	108.11 (6.89)	111.89 (7.51)	87.67 (9.07)	83.44 (10.81)	n.s.	$F_{1,22}=5.17$ $p=0.033$	n.s.

FIGURE 1



### 3. Discussion

#### 3.1 Une dissociation entre les effets de manipulations homéostatiques sur le sommeil et la vigilance au milieu de l'âge adulte

Très peu d'études se sont penchées sur les modifications de la régulation homéostatique entraînées par le vieillissement. Afin de mieux comprendre les processus sous-jacents aux altérations du cycle éveil-sommeil avec l'avancement en âge, nous avons mis sur pied deux protocoles expérimentaux induisant une manipulation du processus de régulation homéostatique à l'éveil et en sommeil, dans lesquels nous avons étudié des sujets au milieu de l'âge adulte, soit une période de la vie adulte où plusieurs des modifications semblent faire leur apparition.

D'abord, un protocole de privation de sommeil de 25 heures a permis de prendre des mesures de vigilance subjective et d'EEG à l'éveil chez des sujets jeunes et d'âge moyen. Le sommeil de récupération suivant la période de privation a également été étudié dans les deux groupes. Les résultats permettent de suggérer une dissociation entre les mécanismes d'éveil et les mécanismes de sommeil au milieu de l'âge adulte. De fait, l'augmentation de la propension au sommeil, telle qu'évaluée par des mesures de vigilance subjective et de puissance spectrale de l'EEG à l'éveil, semble similaire dans les deux groupes d'âge. Par contre, lors de l'épisode de sommeil de récupération, les sujets d'âge moyen montrent un rebond d'AOL significativement moins prononcé que les sujets jeunes.

En regard de cette dissociation au milieu de l'âge adulte, il est possible qu'un défi imposé au cycle éveil-sommeil puisse affecter de façon différente la vigilance lors de l'éveil et les paramètres de sommeil. Une seconde façon de manipuler la régulation homéostatique a consisté en l'utilisation de la caféine, un antagoniste du neuromodulateur endogène, l'adénosine. Tel que précité, l'adénosine serait impliquée dans la régulation homéostatique du cycle éveil-sommeil (Porkka-Heiskanen et al. 1997; Basheer et al. 2000; Porkka-Heiskanen 1999; Porkka-Heiskanen et al. 2000; Benington et al. 1995; Rainnie et al. 1994). À cet effet, il a récemment été suggéré que la caféine atténue l'augmentation de la propension homéostatique au sommeil lors de l'éveil (Landolt et al. 2004).

Ainsi, les deux articles suivants ont évalué les effets de l'administration de 200 mg de caféine en soirée sur 1) la vigilance subjective et objective et 2) le sommeil, au milieu de l'âge adulte. Les résultats démontrent une augmentation similaire de la vigilance dans les deux groupes d'âge suivant l'administration de la caféine. Les sujets sont plus rapides à une tâche de temps de réaction simple, rapportent être plus vigilants et démontrent des signes de vigilance à l'EEG enregistré à l'éveil.

L'analyse des données de sommeil révèle une modification des paramètres de sommeil qui est identique dans les deux groupes. Ainsi, la caféine augmente la latence au sommeil, diminue l'efficacité et le temps total de sommeil ainsi que le nombre de minutes passées en stade 2 dans les deux groupes. Par contre, l'analyse spectrale des données EEG a permis de mettre en évidence des effets plus marqués de la caféine chez

les sujets d'âge moyen. La caféine entraîne une suppression de l'activité delta lente (0.5-1.00 Hz) en région préfrontale, ainsi qu'une augmentation de l'activité alpha rapide (10-12 Hz) et de l'activité bêta (17.00-21.00 Hz, 23.00-26.00 Hz, 27.00-28.00 Hz) chez les sujets d'âge moyen seulement. Ainsi, alors que les deux groupes d'âge montrent une sensibilité similaire de leur vigilance aux effets de la caféine, le sommeil des sujets d'âge moyen se montre plus vulnérable aux effets stimulants du méthylxantine.

En conclusion, les résultats combinés des travaux ont permis de révéler une dissociation avec l'âge entre la sensibilité des mesures de vigilance d'une part, et celles du sommeil, d'autre part, à des manipulations du mécanisme de régulation homéostatique du cycle éveil-sommeil.

### 3.2 Effets d'âge sur le cycle éveil-sommeil et le modèle de régulation à deux processus

Le modèle à deux processus élaboré par Borbély en 1982 suggère que la régulation du cycle éveil-sommeil est régie par deux processus indépendants, dont l'interaction continue et synchronisée permet une consolidation optimale des épisodes d'éveil et de sommeil. La valeur du modèle conceptuel réside en sa capacité à expliquer, voire même prédire, la régulation du cycle éveil-sommeil. Plusieurs études objectives et de simulation ont confirmé ce modèle dans une population de jeunes adultes.

À ce jour, un nombre croissant d'expérimentations démontrent des modifications importantes du cycle éveil-sommeil liées au vieillissement. Il est postulé que des altérations de l'oscillateur circadien et des mécanismes homéostatiques soient au cœur des changements subjectifs et objectifs rapportés dès le milieu de l'âge adulte. Certains auteurs se sont donc attardés aux modifications qui seraient possiblement nécessaires d'apporter au modèle théorique afin que sa valeur conceptuelle demeure aussi intéressante dans l'explication du cycle éveil-sommeil au cours du vieillissement.

La littérature rapportant les modifications du processus circadien avec le vieillissement, telle que recensée ci-dessous, est plus approfondie que celle concernant les mécanismes homéostatiques sous-tendant les altérations liées à l'âge. Par contre, alors que l'étude des modifications circadiennes permet d'expliquer certaines composantes des changements observés avec l'âge, elle ne peut rendre compte à elle seule de la totalité de ces changements. Il est ainsi utile et nécessaire de recourir à des explications homéostatiques.

### *3.2.1 Les effets de l'âge sur le processus circadien*

Des études dans le domaine de la chronobiologie se sont penchées sur les effets de l'avancement en âge sur le processus circadien. Il a tout d'abord été suggéré que les modifications des heures de coucher et de lever chez les individus âgés seraient liées à une avance de phase du rythme circadien. Les résultats expérimentaux ont, de fait, démontré une avance de phase d'environ une heure de la courbe de la température corporelle et de la mélatonine endogène, associée à une avance similaire des heures de

coucher et de lever chez des sujets âgés comparés à des sujets jeunes (Weitzman et al. 1982; Czeisler et al. 1992; Duffy et al. 1998). Des études récentes démontrent que ces modifications du rythme circadien se manifestent dès le milieu de l'âge adulte. Ainsi, les heures de coucher et de lever sont déjà avancées et les courbes circadiennes de la température et de la mélatonine montrent également une avance de phase de l'ordre de ce qui est retrouvé chez les sujets plus âgés (Carrier et al. 1997; Carrier et al. 2002; Kawinska et al. 2005).

Certains ont également postulé que la diminution de la consolidation du sommeil (c.-à.-d. augmentation du nombre et de la durée des éveils en sommeil surtout en fin de nuit) qui prévaut chez les individus âgés pourrait être le résultat d'une modification dans l'angle de phase entre le rythme circadien et la période de sommeil. Initialement, il a été démontré que l'avance du signal circadien serait plus importante que l'avance du cycle éveil-sommeil, ce qui signifie que le signal circadien à l'éveil arriverait plus tôt dans l'épisode de sommeil, entraînant plus d'éveils (Campbell & Dawson 1992; Weitzman et al. 1982). Par contre, deux études ultérieures ont montré une modification de l'angle de phase chez les sujets âgés où le minimum de température et le maximum de concentration de mélatonine surviennent plus tardivement dans l'épisode de sommeil, suggérant ainsi que l'éveil survient à une phase circadienne avancée dans ce groupe d'âge (Duffy et al. 2002; Duffy et al. 1998). Il est à noter, que dans ces deux études, la différence dans l'angle de phase est très petite (de l'ordre d'environ 30 minutes) et peut difficilement rendre compte de l'augmentation massive des éveils en fin de nuit. De ce fait, une autre étude ne démontre aucune

différence dans l'angle de phase entre le signal circadien et l'épisode de sommeil chez les sujets âgés (Carrier et al. 1999; Czeisler et al. 1992). Il semblerait que les sujets âgés, à l'image des sujets jeunes, se réveillent environ trois heures après le point de température minimale. Notons qu'aucune différence n'a été retrouvée chez les individus d'âge moyen, comparés à des sujets jeunes, quant à l'angle de phase entre les paramètres circadiens et l'épisode de sommeil, suggérant que cette modification n'est pas présente au milieu de l'âge adulte (Carrier et al. 2002).

Une autre observation importante est la vulnérabilité du sommeil des personnes âgées à un angle de phase « anormal ». Lors d'un protocole de désynchronisation forcée (c.-à-d. dans lequel l'épisode de sommeil est initié à différents moments circadiens alors que la propension homéostatique demeure constante), les sujets jeunes et âgés se réveillent plus souvent lorsque leur épisode de sommeil se situe à un moment où la propension circadienne à l'éveil est élevée. Par contre, comparé aux sujets jeunes, une difficulté plus marquée à maintenir le sommeil lors de l'ascension du signal circadien à l'éveil, c'est-à-dire sur la partie ascendante de la courbe de température, est observée chez les sujets âgés (Dijk et al. 1999). Ceci pourrait d'ailleurs expliquer une part des difficultés rapportées par ce groupe d'âge dans l'adaptation à un décalage horaire ou au travail de nuit.

Cette difficulté marquée à dormir à un angle de phase anormal est observée dès le milieu de l'âge adulte. Une étude de notre laboratoire a évalué les effets d'une privation de sommeil de 25 heures suivit d'un épisode de sommeil de récupération



initié une heure suivant le moment d'éveil habituel, donc à un moment circadien où la propension à l'éveil est en ascension (Gaudreau et al. 2001). Les sujets d'âge moyen démontrent une augmentation plus substantielle des éveils en sommeil comparés aux sujets jeunes. Ainsi, le sommeil au milieu de l'âge adulte est beaucoup plus vulnérable si l'épisode de sommeil se situe à un moment circadien au cours duquel la propension au sommeil est peu élevée (c.-à-d. le jour, sur la partie ascendante de la courbe de température, après la fin de la sécrétion nocturne de mélatonine).

Les mécanismes sous-tendant cette vulnérabilité à un angle de phase anormal ne sont pas tout à fait élucidés. De fait, la diminution de la consolidation du sommeil (c.-à-d. l'augmentation des éveils en sommeil) pourrait s'expliquer par un accroissement de la force du signal circadien, qui, tel que démontré dans notre protocole, se fait ressentir malgré une pression homéostatique importante. Par contre, les études ne démontrent aucun changement, et suggèrent même une réduction dans l'amplitude du rythme des marqueurs circadiens avec le vieillissement. Ceci, bien que suggérant une altération de la force du signal circadien, réfute l'hypothèse d'une augmentation de la force de ce signal (Dijk et al. 2000; Monk et al. 1995; Zeitzer et al. 1999).

En conclusion, une avance de phase de la courbe de température corporelle et de mélatonine semble apparaître dès le milieu de l'âge adulte et serait étroitement associée à l'avance des heures de coucher et de lever déjà relevée dans cette cohorte. Par contre, il semble que les difficultés dans la consolidation du sommeil (c.-à-d. l'augmentation des éveils en nombre et en durée) ne puissent être expliquées par un changement dans

l'angle de phase entre l'épisode de sommeil et le signal circadien. De plus, dès le milieu de l'âge adulte, une diminution de la tolérance à un angle de phase anormal est observée. Les sujets d'âge moyen éprouvent plus de difficultés à consolider un épisode de sommeil situé le jour, et ce, malgré une pression homéostatique augmentée par le biais d'une privation de sommeil. Les mécanismes qui sous-tendent cette sensibilité à un angle de phase anormal demeurent à ce jour inconnus.

### *3.2.2 Les effets de l'âge sur le processus de régulation homéostatique*

Le niveau de base ainsi que la vitesse de dissipation du SLP et de l'AOL sont généralement reconnus comme de bons indicateurs de l'intensité du sommeil, illustrant la propension homéostatique au sommeil accumulée pendant l'éveil, suivie de sa dissipation pendant l'épisode de sommeil. La réduction de ces deux paramètres lors de l'avancement en âge suggère une altération du processus homéostatique. Très peu d'études se sont intéressées à l'évolution différentielle avec l'âge de la régulation homéostatique du cycle éveil-sommeil.

### *3.2.3 Les effets de l'âge sur la régulation homéostatique de la vigilance*

Quelques études seulement ont tenté d'évaluer les effets d'une manipulation homéostatique sur la vigilance de sujets âgés comparés à des sujets jeunes. Lorsque soumis à un épisode de privation de sommeil, les sujets âgés montrent une détérioration similaire ou moins marquée que les jeunes de leur niveau de vigilance suivant la privation (Bonnet & Rosa 1987; Brendel et al. 1990; Carskadon & Dement 1985). Ces

résultats suggèrent que le système de vigilance des personnes âgées serait aussi sensible ou moins sensible à l'accumulation de l'éveil que celui des sujets jeunes.

À ce jour, une revue de la littérature ne permet pas de démontrer une courbe de dose-réponse expliquant la variation temporelle de l'accumulation de la pression homéostatique pendant l'éveil ainsi que l'ajustement de la réponse homéostatique en sommeil suivant des épisodes d'éveil de longueur variable. Notre première étude visait donc à établir la courbe d'augmentation de la pression homéostatique sur la vigilance chez des sujets d'âge moyen comparés à des sujets jeunes. Les deux groupes d'âge montrent une augmentation de la puissance des bandes thêta/alpha, ainsi qu'une diminution de la vigilance subjective au cours de la privation de sommeil. Ainsi, l'augmentation de la propension homéostatique produit des effets similaires sur la vigilance des deux groupes d'âge, suggérant que le « besoin de récupération » est comparable dans les deux groupes.

Notre deuxième étude concerne la sensibilité de la vigilance aux effets de la caféine chez les sujets d'âge moyen comparés aux sujets jeunes. Les effets stimulants de la caféine sont clairement reflétés par une augmentation similaire de la vigilance dans les deux groupes. On observe ainsi une augmentation de la vigilance subjective, une diminution du temps de réaction ainsi qu'un profil spectral à l'EEG à l'éveil reflétant une augmentation de la vigilance dans les deux groupes. Suivant l'ingestion de 200 mg de caféine en soirée, le système d'éveil des sujets au milieu de l'âge adulte réagit donc de façon similaire à celui des sujets jeunes.

Nos deux études suggèrent donc que le système de régulation de l'éveil réagit de façon similaire, chez les sujets jeunes et les personnes d'âge moyen, à une manipulation du processus homéostatique.

#### *3.2.4 Les effets de l'âge sur la régulation homéostatique au sommeil*

Certaines études se sont penchées sur les effets différentiels d'une augmentation de la pression homéostatique au sommeil selon l'âge par le biais d'une privation de sommeil. Deux études animales évaluant l'effet d'une privation de sommeil de 12 heures (Shiromani et al. 2000) et 48 heures (Mendelson & Bergmann 2000) respectivement, ont démontré une réduction de la réponse compensatoire en sommeil de récupération chez les rats âgés comparés aux rats jeunes. Chez l'humain, des sujets âgés et jeunes ont été soumis soit à une privation de sommeil soit à une condition de fragmentation du sommeil. Les études démontrent que, suivant une privation de sommeil, les deux groupes d'âge montrent une augmentation du SLP et de l'AOL (Webb et al. 1981; Brendel et al. 1990; Bonnet 1986; Carskadon & Dement 1985; Munch et al. 2004; Bonnet 1989). Ce résultat indique que le processus homéostatique est toujours fonctionnel. Par contre, alors que certaines études démontrent que le rebond de SLP (Brendel et al. 1990) et d'AOL (Dijk et al. 2000) suivant un épisode de privation est équivalent chez les sujets jeunes et les sujets âgés, d'autres montrent un rebond diminué avec le vieillissement (Munch et al. 2004).

Notre première étude a démontré que malgré l'augmentation de la propension au sommeil pendant l'éveil qui est similaire dans les deux groupes, les sujets d'âge

moyen exhibent un rebond d'AOL réduit comparativement aux sujets jeunes lors du sommeil de récupération. Ainsi, alors que chez les sujets d'âge moyen la propension au sommeil s'accroît pendant l'éveil au même rythme et à un même niveau que chez les sujets jeunes, ils semblent incapables de générer un sommeil de récupération d'une intensité aussi prononcée que ces derniers. Ceci suggère une dissociation, au milieu de l'âge adulte, entre les effets d'une privation de sommeil sur le système de vigilance à l'éveil d'une part (illustrant la progression du besoin de sommeil), et l'ajustement de l'intensité du sommeil de récupération d'autre part (illustrant la capacité à générer un sommeil récupérateur). Ainsi, le système de vigilance des sujets jeunes et d'âge moyen montre une détérioration similaire avec l'accumulation d'éveil (ascension équivalente du besoin de sommeil dans les deux groupes d'âge). Par contre, les sujets d'âge moyen montrent une altération dans leur capacité à intensifier leur sommeil suivant un éveil prolongé, illustrant, dès le milieu de l'âge adulte, une réduction dans la capacité de sommeil. Cette explication aurait d'ailleurs pu être vérifiée, lors de notre protocole de privation de sommeil, en obtenant des mesures de vigilance suivant le sommeil de récupération. Si la progression du besoin de sommeil ne change pas avec l'âge, mais que la capacité à intensifier le sommeil est réduite, une perturbation de la vigilance à l'éveil suivant le sommeil de récupération serait attendue. Ceci peut d'ailleurs rendre cette tranche d'âge à risque de connaître des effets négatifs d'une privation de sommeil.

Par ailleurs, il est impossible à ce stade-ci de se prononcer sur la sensibilité du sommeil au milieu de l'âge adulte à l'accumulation de la pression homéostatique. De fait, la mesure de l'intensité du sommeil suivant un épisode de privation de 25 heures

illustre un ajustement de l'intensité du sommeil suivant un épisode de privation déterminé. Il ne donne aucune indication quant à la sensibilité du système, c'est-à-dire à sa capacité de s'ajuster suivant des durées variables d'éveil. Ce qui caractérise le système homéostatique est justement sa capacité à donner une réponse compensatoire suivant différents épisodes d'éveil. Les recherches futures devront donc mesurer la réponse homéostatique du sommeil chez les sujets d'âge moyen suivant différentes durées d'éveil afin d'établir une courbe de dose-réponse qui permettra de mieux comprendre la réactivité du système, et ainsi, les modifications liées au vieillissement. D'ailleurs, des études récentes rapportant les résultats d'un protocole de siestes pendant un épisode d'éveil habituel ont permis d'établir pour la première fois une courbe de dose-réponse chez des sujets jeunes et des personnes âgées. Dans un protocole utilisant des siestes à différents moments de la journée, soit à 9h, 12h, 15h ou 18h, la variation de la durée de l'éveil précédant les siestes entraîne un taux de variation de l'AOL pendant les siestes qui est similaire chez les sujets jeunes et âgés (Feinberg & Campbell 2003). Une publication subséquente utilisant le même protocole a démontré une régulation identique dans les deux groupes de la puissance delta lors de l'épisode de sommeil post-sieste (Campbell & Feinberg 2005). Il serait cependant pertinent d'évaluer la réponse homéostatique à des périodes d'éveil dépassant la durée d'une journée habituelle afin de compléter la courbe de dose-réponse à l'accumulation de l'éveil.

Notre troisième étude se veut le pendant en sommeil de la manipulation homéostatique imposée à l'éveil dans la deuxième étude. Elle s'attarde aux effets de

l'administration d'une dose modérée de caféine en soirée sur le sommeil des sujets d'âge moyen comparés aux sujets jeunes. Suivant l'ingestion de 200 mg de caféine en soirée, les sujets jeunes et d'âge moyen montrent des modifications similaires des paramètres polysomnographiques soit une augmentation de la latence au sommeil, une diminution de l'efficacité et du temps total de sommeil ainsi que du nombre de minutes passées en stade 2. L'analyse spectrale a cependant permis de déceler certaines bandes de fréquence plus sensibles chez les sujets d'âge moyen illustrant une certaine vulnérabilité aux effets du méthylxanthine avec le vieillissement. De fait, les sujets d'âge moyen montrent une diminution plus marquée de la puissance spectrale des ondes lentes (0.5-1.00 Hz) dans la région préfrontale accompagnée par une augmentation de l'alpha rapide (10.00-12.00 Hz) et du bêta dans les régions pariétales. Une étude antérieure ayant évalué les effets de l'ingestion de 200 mg de caféine le matin sur la période de sommeil la nuit suivante, soit jusqu'à 16 heures post-ingestion, a démontré une réduction des fréquences lentes (0.25 à 0.5 Hz), ainsi qu'une augmentation de l'alpha rapide (11.25-12.00Hz) et du sigma (13.25 Hz-14.00 Hz) (Landolt et al. 1995b). Ces bandes de fréquence semblent donc particulièrement sensibles aux effets stimulants de la caféine et démontrent une sensibilité accrue aux effets de la caféine chez les sujets d'âge moyen. À l'image de la période de privation de 25 heures rapportée dans la première étude, les modifications du sommeil entraînées par l'administration de 200 mg de caféine, ne reflètent que la réponse du système à une dose définie et non sa sensibilité aux effets de la caféine. Pour ce faire, il faudrait établir une courbe de dose-réponse afin de pouvoir évaluer la capacité du sommeil à

offrir une réponse ajustée à différentes doses du méthylxanthine et les effets différentiels avec le vieillissement.

### *3.2.5 La caféine : une manipulation directe du processus homéostatique ?*

Un nombre croissant d'études montrent que l'adénosine détiendrait un rôle important dans la régulation homéostatique du cycle éveil-sommeil. Récemment, certains auteurs ont suggéré que la caféine, un antagoniste des récepteurs adenosinergiques, pouvait avoir un effet direct sur la régulation homéostatique de l'EEG (Landolt et al. 2004). De fait, dans un protocole de privation de 40 heures, l'administration de deux doses de 200 mg de caféine (une première dose en soirée et une seconde dose pendant la nuit) entraîne une diminution de la puissance spectrale en thêta lors de l'EEG à l'éveil. Selon les auteurs, ces résultats indiquent une atténuation de la propension au sommeil, telle que mesurée à l'éveil. Nos résultats démontrent que l'utilisation de la caféine ne s'avère pas être une manipulation pure et absolue du processus homéostatique telle que mesurée par l'EEG en sommeil. L'étude des paramètres de sommeil ne révèle aucune modification du SLP suivant l'administration de 200 mg de caféine en soirée. Il en va de même, pour l'étude de privation de sommeil de Landolt et al, 2004 et pour une étude antérieure du même groupe ayant évalué les effets de 200 mg de caféine administrés la matin sur le sommeil la nuit suivante. Pourtant, ce paramètre de sommeil a souvent été mis en relation avec la régulation homéostatique. Certaines variables de l'analyse spectrale illustrent également les modifications du processus S. Par exemple, lors d'une période de privation, l'augmentation de la propension au sommeil se manifeste par une augmentation de la



puissance delta et thêta en sommeil accompagnée par une diminution de la fréquence sigma (Dijk et al. 1990; Achermann et al. 1993; Brunner et al. 1993). À l'inverse, la réduction de la pression homéostatique par l'instauration d'une sieste en soirée entraîne une réduction de la puissance delta et thêta ainsi qu'une augmentation de la fréquence sigma en sommeil post-sieste (Werth et al. 1996b). Les résultats de notre étude démontrent que l'ingestion d'une dose modérée de caféine en soirée entraîne une atténuation de la fréquence delta lors du sommeil sans, cependant, avoir d'effets sur la bande de fréquence thêta, ni sigma lent. La caféine entraîne également une augmentation de la puissance spectrale en sigma rapide et en bêta dans les régions frontale et centrale. Il est donc difficile d'établir que les effets de la caféine miment de façon absolue une réduction de la pression homéostatique.

Il est également important de considérer les effets concomitants de la caféine sur d'autres systèmes physiologiques qui peuvent avoir un impact sur les variables du sommeil. Par exemple, l'administration de deux doses de 200 mg de caféine lors d'une période de privation de sommeil de 45,5 heures atténue la concentration de mélatonine et augmente la température corporelle pendant la nuit (Wright et al. 1997). Nos propres résultats révèlent une augmentation de la concentration salivaire de mélatonine suivant l'ingestion de 200 mg de caféine en soirée. Il est connu que des variations de la température corporelle et de la concentration de la mélatonine entraînent, à eux seuls, des modifications significatives du sommeil. Par exemple, il a été démontré qu'une diminution de la température est un mécanisme clé dans l'induction du sommeil (Krauchi et al. 1997). De plus, l'administration de la mélatonine provoque des

modifications de l'EEG en sommeil, soit une réduction du SLP et de l'AOL pendant le premier épisode du SL du sommeil de nuit (Cajochen et al. 1998). Ainsi, les effets de la caféine sur le sommeil et la vigilance peuvent être le résultat de ses effets combinés sur plusieurs systèmes physiologiques (sécrétion hormonale, rythme cardiaque, pression sanguine...) et non seulement une représentation de la réduction de la propension homéostatique au sommeil. L'étude de la variation des paramètres homéostatiques (c.-à-d. le  $\theta$  à l'éveil et de l'AOL en sommeil) ne permet pas de cerner l'ensemble des effets du stimulant sur le cycle éveil-sommeil.

### 3.6 Fragilisation du sommeil au cours du vieillissement

Les résultats combinés de ces travaux ont permis de révéler une dissociation avec l'âge entre la sensibilité des mesures de vigilance d'une part, et celle du sommeil d'autre part, à des manipulations du cycle éveil-sommeil. Cette dissociation tend vers l'idée que le vieillissement entraîne une fragilisation du sommeil. De fait, le sommeil des sujets âgés est plus vulnérable aux effets perturbateurs d'un stimulus sonore (Bonnet 1989). Le seuil de tolérance (c.-à-d. le nombre de décibels entraînant un éveil) est beaucoup plus bas chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, indiquant une fragilité du sommeil avec le vieillissement. Il est généralement reconnu que l'AOL et le sigma en SL sont des indicateurs de l'intensité de l'épisode de sommeil (Steriade et al. 1993a). Il est ainsi aisé de croire que la diminution de l'AOL et du sigma liée au vieillissement peut rendre le sommeil plus vulnérable aux perturbations, et ce, dès le milieu de l'âge adulte. De fait, le sommeil de sujets d'âge moyen semble être plus vulnérable aux perturbations du cycle éveil sommeil tel que précédemment démontré lors du travail de nuit (Webb et al. 1981;

Koller 1983), d'un décalage horaire (Moline et al. 1992), d'une privation de sommeil (Gaudreau et al. 2001) et de l'administration d'un stimulant (Vgontzas et al. 2001). Cette sensibilité témoigne d'un sommeil moins consolidé et plus fragile aux perturbations.

#### 4. Conclusion

Les travaux de la présente thèse ont permis de mettre en lumière une dissociation entre la sensibilité de l'éveil et la sensibilité du sommeil au cours du vieillissement à une privation de sommeil et à l'administration d'un stimulant.

L'étude de la variation de la propension au sommeil pendant l'éveil a permis de rendre compte de la similarité des effets d'une accumulation d'éveil chez des sujets jeunes et d'âge moyen. À notre connaissance, elle est la première étude à s'attarder à la progression des paramètres homéostatiques à l'éveil au cours du vieillissement. L'étude concernant les effets de la caféine sur la vigilance confirme une sensibilité similaire de la vigilance dans les deux groupes d'âge. De fait, 200 mg de caféine administrés en soirée, entraînent une augmentation de la vigilance subjective et objective qui est similaire dans les deux groupes.

Par ailleurs, il semble que dès le milieu de l'âge adulte, le sommeil présente une fragilisation qui le rend plus vulnérable aux perturbations du cycle éveil-sommeil. Une association de nos travaux à la littérature contemporaine permet de révéler une vulnérabilité accrue du sommeil dès le milieu de l'âge adulte aux effets d'un stimulant

(corticotropine, caféine), d'une privation de sommeil (25 heures d'éveil continu) et à une phase circadienne anormale (décalage horaire, travail de nuit, avance de phase).

Nos études sur les effets de la caféine au milieu de l'âge adulte ne représentent qu'une infime part du travail encore à faire. De fait, en raison des responsabilités sociales et familiales multiples, les individus de ce groupe d'âge ont souvent recours aux effets stimulants de la caféine afin de maintenir un niveau de vigilance optimal. Par exemple, les travailleurs de nuit ou les individus en décalage horaire ont souvent recours à la caféine. Une expérimentation utilisant l'administration de la caféine lors d'un protocole de privation de sommeil, par exemple, permettrait de mieux cerner les effets de la caféine sur la vigilance en période de privation de sommeil et lors du sommeil de récupération initié le jour.

De plus, lors des études ultérieures sur les effets de la caféine au cours du vieillissement, un choix méthodologique concernant la consommation habituelle des sujets s'imposera. Il a été démontré qu'à partir de 50 ans, les consommateurs habituels de caféine modifient leurs habitudes de consommation en raison de l'apparition de difficultés de sommeil causées par le stimulant (Soroko et al. 1996). Lors de notre étude, tous les sujets devaient être des consommateurs modérés de caféine (100-300 mg par jour) afin d'être inclus dans l'expérimentation. Il est possible que les individus plus sensibles aux effets de la caféine en aient cessé la consommation avec l'avancement en âge afin d'en éviter les effets stimulants devenus perturbateurs. Ainsi, dans notre étude, les individus potentiellement plus sensibles aux effets de la caféine et qui ont changé

leurs habitudes de consommation étaient initialement exclus de l'étude. Une étude ultérieure évaluant les effets de la caféine au milieu de l'âge adulte chez des sujets ne consommant pas régulièrement des boissons caféinées permettrait de mieux cerner les impacts du stimulant chez des individus qui se montrent plus sensibles ou encore, moins tolérants à ses effets. Chez l'animal, puisque les études semblent démontrer une augmentation des récepteurs A1 avec l'ingestion chronique de caféine, il serait intéressant d'évaluer comment cette modification au niveau des récepteurs permet de compenser la baisse de ces mêmes récepteurs lors du vieillissement. Ceci permettrait de mieux comprendre l'impact respectif du développement de la tolérance par opposition à une sensibilité initiale aux effets stimulants de la caféine.

En conclusion, la manipulation homéostatique du cycle éveil-sommeil permet l'interprétation de certaines des modifications rapportées avec le vieillissement. Par contre, la littérature demeure encore très restreinte à ce sujet, limitant la compréhension du phénomène. L'utilisation, dans le futur, de différents paradigmes expérimentaux au milieu de l'âge adulte et dans l'âge avancé permettra de mieux saisir comment le cycle éveil-sommeil évolue au cours du vieillissement.

## 5. Références

Achermann, P., Dijk, D.-J., Brunner, D. P. & Borbély, 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.

Aeschbach, D., Matthews, J. R., Postolache, T. T., Jackson, M. A., Giesen, H. A., Wehr & TA 1997. Dynamics of the human EEG during prolonged wakefulness: evidence for frequency-specific circadian and homeostatic influences. *Neuroscience Letters* 239: 121-124.

Akerstedt, T. & Gillberg, M. 1990. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *International Journal of Neuroscience* 52: 29-37.

Alam, M. N., Szymusiak, R., Gong, H., King, J. & McGinty, D. 1999. Adenosinergic modulation of rat basal forebrain neurons during sleep and waking: neuronal recording with microdialysis. *J Physiol* 521 Pt 3: 679-690.

Arnaud, M. J. 1987. The pharmacology of caffeine. *Prog. Drug Res* 31: 273-313.

Arnaud, M. J. 1993. Metabolism of caffeine and other components of coffee. In S. Garattini (Ed) *Caffeine, Coffee, and Health* (pp. 43-70). New York.

Aserinsky, E. & Kleitman, N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118: 273.

Basheer, R., Porkka-Heiskanen, T., Stenberg, D. & McCarley, R. W. 1999. Adenosine and behavioral state control: adenosine increases c-fos protein and AP1 binding in basal forebrain of rats. *Mol. Brain Res.* 73: 1-10.

Basheer, R., Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M. M. & McCarley, R. W. 2000. Adenosine as a biological signal mediating sleepiness following prolonged wakefulness. *Biol. Signals Recept.* 9: 319-327.

Benington, J. H., Kodali, S. K. & Heller, H. C. 1993. A1 adenosine receptor stimulation mimics changes in non-rem sleep EEG slow-wave activity produced by sleep deprivation in the rat. *Sleep Research* 22: 4.

Benington, J. H., Kodali, S. K. & Heller, H. C. 1995. Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Research* 692: 79-85.

Blanchard, J. & Sawers, S. J. A. Comparative Pharmacokinetics of Caffeine in Young and Elderly Men. *Journal of pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 11, 109-126. 1983.  
Ref Type: Generic

Bliwise, D. 1993. Sleep in normal aging and dementia. *Sleep* 16(1): 40-81.

Bliwise, D. L. 1999. Sleep and circadian rhythm disorders in aging and dementia. In Turek, F. W. & Zee, P. C. (Eds) *Regulation of sleep and circadian rhythms* (pp. 487-526). New-York: Marcel Dekker.

Bonnet, M. 1989. The effect of sleep fragmentation on sleep and performance in younger and older subjects. *Neurobiology of Aging* 10: 21-25.

Bonnet, M. H. 1986. Effect of 64 hours of sleep deprivation upon sleep in geriatric normals and insomniacs. *Neurobiology of Aging* 7: 89-96.

Bonnet, M. H. & Rosa, R. R. 1987. Sleep and performance in young adults and older normals and insomniacs during acute sleep loss and recovery. *Biological Psychology* 25: 153-172.

Borbely, A. A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, I. & Lehmann, D. 1981. Sleep deprivation: Effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 51: 483-493.

Borbely, A. A. & Tobler, I. 1989. Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol Rev* 69: 605-670.

Brendel, D. H., Reynolds, C. F., Jennings, J. R., Hoch, C. C., Monk, T. H., Berman, S. R., Hall, F. T., Buysse, D. J. & Kupfer, D. J. 1990. Sleep stage physiology, mood, and vigilance responses to total sleep deprivation in healthy 80-year-olds and 20-year-olds. *Psychophysiology* 27 (6): 677-685.

Brice, C. & Smith, A. 2001. The effects of caffeine on simulated driving, subjective alertness and sustained attention. *Human Psychopharmacology* 16: 523-531.

Bruce, M., Scott, N., Lader, M. & Marks, V. 1986. The psychopharmacological and electrophysiological effects of single doses of caffeine in healthy human subjects. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 22: 81-87.

Brundege, J. M. & Dunwiddie, T. V. 1996. Modulation of excitatory synaptic transmission by adenosine released from single hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci* 16: 5603-5612.

Brunner, D. P., Dijk, D.-J. & Borbély, A. A. 1993. Repeated partial sleep deprivation progressively changes the EEG during sleep and wakefulness. *Sleep* 16: 100-113.

- Cajochen, C., Brunner, D. P., Krauchi, K., Graw, P. & Wirz-Justice, A. 1995. Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep* 18: 890-894.
- Cajochen, C., Foy R. & Dijk, D.-J. 1999a. Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Research Online* 2: 65-69.
- Cajochen, C., Khalsa, S. B. R., Wyatt, J. K., Czeisler, C. A. & Dijk, D.-J. 1999b. EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *Am J Physiol* 277: R640-R649.
- Cajochen, C., Krauchi, K., Danilenko, K. V. & Wirz-Justice, A. 1998. Evening administration of melatonin and bright light: interactions on the EEG during sleep and wakefulness. *J Sleep Res* 7: 145-157.
- Campbell, I. G. & Feinberg, I. 2005. Homeostatic sleep response to naps is similar in normal elderly and young adults. *Neurobiology of Aging* 26: 135-144.
- Campbell, S. S. & Dawson, D. 1992. Aging young sleep: a test of the phase advance hypothesis of sleep disturbance in the elderly. *J.Sleep Research* 1: 205-210.
- Cape, E. G., Basheer, R. & McCarley, R. W. 2000. Des vertus dormitives de l'adénosine. *La Recherche Hors-Série* 3: 54-55.
- Carrier, J. & Bliwise, D. 2003. Sleep and circadian rhythms in normal aging. *Sleep physiology, investigations, and medicine* (pp. 297-332). New-York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J. & 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. & Kupfer, D. J. 1997. Sleep and morningness-eveningness in the "middle" years of life (20y-59y). *Journal of Sleep Research* 6: 230-237.
- Carrier, J., Monk, T. H., Reynolds, C. F. I., Buysse, D. J. & Kupfer, D. J. 1999. Are age differences in sleep due to phase differences in the output of the circadian timing system? *Chronobiol Int* 16: 79-91.
- Carrier, J., Paquet, J., Morettini, J. & Touchette, E. 2002. Phase advance of sleep and temperature circadian rhythms in the middle years of life in humans. *Neurosci Lett* 320: 1-4.
- Carskadon, M. A. & Dement, W. C. 1985. Sleep loss in elderly volunteers. *Sleep* 8: 207-221.



- Clubley, M., Bye, C. E., Henson, T. A., Peck, A. W. & Riddington, C. J. 1979. Effects of caffeine and cyclizine alone and in combination on human performance, subjective effects and EEG activity. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 7: 157-163.
- Corradetti, R., Kiedrowski, L., Nordstrom, O. & Pepeu, G. 1984. Disappearance of low affinity adenosine binding sites in aging rat cerebral cortex and hippocampus. *Neurosci Lett* 49: 143-146.
- Cunha, R. A., Constantino, M. D., Sebastiao, A. M. & Ribeiro, J. A. 1995. Modification of  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  adenosine receptor binding in aged striatum, hippocampus and cortex of the rat. *NeuroReport* 6: 1583-1588.
- Czeisler, C. A., Dumont, M., Duffy, J. F., Steinberg, J. D., Richardson, G. S., Brown, E. N., Sanchez, R., Rios, C. D. & Ronda, J. M. 1992. Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet* 340: 933-936.
- Daan, S., Beersma, D. G. M. & Borbély, A. A. 1984. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *American Journal of Physiology* 246: R161-R178.
- Dijk, D. J., Beersma, D. G. M. & Hoofdakker, R. H. 1989. All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiology of Aging* 10: 677-682.
- Dijk, D. J., Brunner, D. P., Beersma, D. G. M. & Borbély, A. A. 1990. Electroencephalogram power density and slow wave sleep as a function of prior waking and circadian phase. *Sleep* 13: 430-440.
- 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. & Czeisler, C. A. 1995. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *Journal of Neuroscience* 15: 3526-3538.
- 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. & Czeisler, C. A. 2000. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International* 285-311.
- Dijk, D.-J., Beersma, D. G. M. & Daan, S. 1987. EEG power density during nap sleep: reflection of an hourglass measuring the duration of prior wakefulness. *Journal of Biological Rhythms* 2: 207-219.

- Dijk, D.-J., Duffy, J. F., Riel, E., Shanahan, T. L. & Czeisler, C. A. 1999. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *Journal of Physiology* 516: 611-627.
- Dimpfel, W., Schober, F. & Spuler, M. 1993. The influence of caffeine on human EEG under resting conditions and during mental loads. *The Clinical Investigator* 71: 197-207.
- Duffy, J. F., Dijk, D.-J., Klerman, E. B. & Czeisler, C. A. 1998. Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology* 275: R1478-R1487.
- Duffy, J. F., Zeitzer, J. M., Rimmer, D. W., Klerman, E. B., Dijk, D. J. & Czeisler, C. A. 2002. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E297-E303.
- Dumont, M., Macchi, M., Carrier, J., Lafrance, C. & Hébert, M. 1999. Time course of narrow frequency bands in the waking EEG during sleep deprivation. *NeuroReport* 10: 403-407.
- Dunwiddie, T. V. 1985. The physiological role of adenosine in the central nervous system. *Int.Rev.Neurobiol.* 27: 63-139.
- Ehlers, C. L. & Kupfer, D. J. 1989. Effects of age on delta and REM sleep parameters. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 72: 118-125.
- Ekonomou, A., Pagonopoulou, O. & Angeltou, F. 2000. Age-dependent changes in adenosine A<sub>1</sub> receptor and uptake site binding in the mouse brain: an autoradiographic study. *Journal of neuroscience research* 60: 257-265.
- Feinberg, I. 1974. Changes in sleep cycle patterns with age. *J.Psychiat.Res.* 10: 283-306.
- Feinberg, I. & Campbell, I. G. 2003. Kinetics of non-rapid eye movement delta production across sleep and waking in young and elderly normal subjects: Theoretical implications. *Sleep* 26: 192-200.
- Feinberg, I., March, J. D., Floyd, T. C., Jimison, R., Bossom-Demitrack, L. & Katz, P. H. 1985. Homeostatic changes during post-nap sleep maintain baseline levels of delta EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 61: 134-137.
- Finelli, L. A., Achermann, P. & Borbély, A. A. 2001. Individual fingerprints in human sleep EEG topography. *Neuropsychopharmacology* 25: s57-s62.
- Finelli, L. A., Baumann, H., Borbély, A. A. & Achermann, P. 2000. Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience* 101: 553-529.

- Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M. & Wallace, R. B. 1995. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 18: 425-432.
- Fredholm, B. B. 1980. Are methylxanthine effects due to antagonism of endogenous adenosine?
- Fredholm, B. B. 1995. Adenosine receptors in the central nervous system. *News Physiol.Sci.* 10: 122-128.
- Gaudreau, H., Morettini, J., Lavoie, H. B. & Carrier, J. 2001. Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiology of Aging* 22: 461-468.
- Gerber, U., Greene, R. W., Haas, H. L. & Stevens, D. R. 1989. Characterization of inhibition mediated by adenosine in the hippocampus of the rat in vitro. *J Physiol* 417: 567-578.
- Gharib, A., Sarda, N., Chabannes, B., Cronenberger, L. & Pacheco, H. 1982. The regional concentrations of S-adenosyl-L-methionine, S-adenosyl-L-homocysteine, and adenosine in rat brain. *J Neurochem.* 38: 810-815.
- Gilbert, D. G., Dibb, W. D., Plath, L. C. & Hiyane, S. G. 2000. Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology* 37: 583-595.
- Goldstein, A., Warren, R. & Kaizer, S. 1965. Psychotropic effects of caffeine in man I. Individual differences in sensitivity to caffeine-induced wakefulness. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 149: 156-159.
- Gooneratne, N. S., Weaver, T. E., Cater, J. R., Pack, F. M., Arner, H. M., Greenberg, A. S. & Pack, A. I. 2003. Functional outcomes of excessive daytime sleepiness in older adults. *J Am Geriatr.Soc.* 51: 642-649.
- Gu, J. G. & Geiger, J. D. 1992. Transport and metabolism of D-[3H]adenosine and L-[3H]adenosine in rat cerebral cortical synaptoneurosome. *J Neurochem.* 58: 1699-1705.
- Hasenfratz, M. & Battig, K. 1994. Acute dose-effect relationships of caffeine and mental performance, EEG, cardiovascular and subjective parameters. *Psychopharmacology* 114: 281-287.
- Haulica, I., Ababei, L., Branisteanu, D. & Topoliceanu, F. 1973. Preliminary data on the possible hypnogenic role of adenosine. *J.Neurochem.* 21: 1019-1020.
- Hindmarch, I., Rigney, U., Stanley, N., Quinlan, P., Rycroft, J. & 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.

- Horne, J. A. & Reyner, L. A. 1996. Counteracting driver sleepiness: Effects of napping, caffeine and placebo. *Psychophysiology* 33: 306-309.
- Jin, Z. L., Lee, T. F., Zhou, S. J. & Wang, L. C. H. 1993. Age-dependent change in the inhibitory effect of an adenosine agonist on hippocampal acetylcholine release in rats. *Brain Research Bulletin* 30: 149-152.
- Jones, B. E. 2005. Basic mechanisms of sleep-wake states. In Meir H.Kryger, Thomas Roth & William C.Dement (Eds) *Principles and Practice of Sleep Medicine* (pp. 136-153). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Jones, H. E., Hering, R. I., Cadet, J. L. & Griffiths, R. R. 2000. Caffeine withdrawal increases cerebral blood flow velocity and alters quantitative electroencephalography (EEG) activity. *Psychopharmacology (Berl)* 147: 371-377.
- Jouvet, M., Michel F. & Courjon J. 1959. Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *C.R.Seances Soc.Biol.Fil.* 153: 1024-1028.
- Juliano, L. M. & Griffiths, R. R. 2004. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology (Berl)* 176: 1-29.
- Kalinchuk, A. V., Urrila, A. S., Alanko, L., Heiskanen, S., Wigren, H. K., Suomela, M., Stenberg, D. & Porkka-Heiskanen, T. 2003. Local energy depletion in the basal forebrain increases sleep. *Eur.J Neurosci* 17: 863-869.
- Kamimori, G. H., Joubert, A., Otterstetter, R., Santaromana, M. & Eddington, N. D. 1999. The effect of the menstrual cycle on the pharmacokinetics of caffeine in normal, healthy eumenorrheic females. *Eur.J Clin Pharmacol* 55: 445-449.
- Kaplan, G. B., Greenblatt, D. J., Ehrenberg, B. L., Goddard, J. E., Cotreau, M. M., Harmatz, J. S. & Shader, R. I. 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.
- Kawinska A, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J & Carrier J. Are modifications of melatonin circadian rhythm in the middle years of life related to habitual patterns of light exposure? *Journal of Biological Rhythms* (sous presse).
- Klotz, K. N. 2000. Adenosine receptors and their ligands. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 362: 382-391.

- Kodali, S. K., Benington, J. H. & Heller, H. C. 1993. A1 adenosine receptor stimulation increases EEG delta power in the rat. *Sleep Research* 22: 438.
- Koller, M. 1983. Health risks related to shift work. An example of time- contingent effects of long-term stress. *Int Arch Occup Environ Health* 53: 59-75.
- Krauchi, K., Cajochen, C., Mori, D., Graw, P. & Wirz-Justice, A. 1997. Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *American Journal of Physiology* 272: R1178-88.
- Landolt, H. P. & Borbely, A. A. 2001. Age-dependent changes in the sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology* 112: 369-377.
- 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 Research* 738: 205-212.
- Landolt, H. P., Dijk, D.-J., Gaus, S. E. & Borbély, A. A. 1995a. 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. & Achermann, P. 2004. Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology*.
- Landolt, H. P., Werth, E., Borbély, 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.
- Lieberman, H. R., Wurtman, R. J., Emde, G. G., Roberts, C. & Coviella, I. L. G. 1987. The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology* 92: 308-312.
- Maggi, S., Langlois, J. A., Minicuci, N., Grigoletto, F., Pavan, M., Foley, D. J. & Enzi, G. 1998. Sleep complaints in community-dwelling older persons: prevalence, associated factors, and reported causes. *J Am Geriatr.Soc.* 46: 161-168.
- Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Franco, G., Poirrier, R. & Franck, G. 1992. Cerebral glucose utilization during stage 2 sleep in man. *Brain Res.* 571(1): 149-153.
- McCormick, D. A. & Bal, T. 1997. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annual Review of Neuroscience* 20: 185-215.
- Mendelson, W. B. & Bergmann, B. M. 2000. Age-dependent changes in recovery sleep after 48 hours of sleep deprivation in rats. *Neurobiology of Aging* 21: 689-693.

- Moline, M. L., Pollak, C. P., Monk, T. H., Lester, L. S., Wagner, D. R., Zendell, S. M., Graeber, R. C., Salter, C. A. & Hirsch, E. 1992. Age-related differences in recovery from simulated jet lag. *Sleep* 15: 28-40.
- Monk, T. H., Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Kupfer, D. J. & Houck, P. R. 1995. Circadian temperature rhythms of older people. *Experimental Gerontology* 30: 455-474.
- Moreau, J.-L. & Huber, G. 1999. Central adenosine A<sub>2A</sub> receptors: an overview. *Brain Res.Rev.* 31: 65-82.
- Mullin, F. J., Kleitman, N. & Cooperman, N. R. 1933. Studies on the physiology of sleep X. The effect of alcohol and caffeine on motility and body temperature during sleep. *American Journal of Physiology* 106: 479-487.
- Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schroder, C., Schnitzler, C., Krauchi, K., Wirz-Justice, A. & Cajochen, C. 2004. The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *Eur.J Neurosci* 20: 1402-1410.
- Murillo-Rodriguez, E., Blanco-Centurion, C., Gerashchenko, D., Salin-Pascual, R. J. & Shiromani, P. J. 2004. The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats. *Neuroscience* 123: 361-370.
- Nehlig, A., Daval, J. L. & Debry, G. 1992. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Research Review* 17: 139-170.
- Newman, A. B., Enright, P. L., Manolio, T. A., Haponik, E. F. & Wahl, P. W. 1997. Sleep disturbance, psychosocial correlates, and cardiovascular disease in 5201 older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr.Soc.* 45: 1-7.
- Ogilvie, R. D. & Wilkinson, R. T. 1984. The detection of sleep onset: behavioral and physiological convergence. *Psychophysiology* 21: 510-520.
- Patat, A., Rosenzweig, P., Enslin, M., Trocherie, S., Miget, N., Bozon, M. C., Allain, H. & Gandon, J. M. 2000. Effects of a new slow release formulation of caffeine on EEG, Psychomotor and cognitive functions in sleep-deprived subjects. *Human Psychopharmacology* 15: 153-170.
- Patwardhan, R. V., Desmond, P. V., Johnson, R. F. & Schenker, S. 1980. Impaired elimination of caffeine by oral contraceptive steroids. *J Lab Clin Med* 95: 603-608.
- Porkka-Heiskanen, T. 1999. Adenosine in sleep and wakefulness. *Annals of Medicine* 31: 125-129.
- Porkka-Heiskanen, T., Alanko, L., Kalinchuk, A. & Stenberg, D. 2002. Adenosine and sleep. *Sleep Medicine Reviews* 00: 1-12.

- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Bjorkum, A. A., Thakkar, M., Greene, R. W. & McCarley, R. W. 1997. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 276: 1265-1268.
- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E. & McCarley, R. W. 2000. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience* 99: 507-517.
- Portas, C. M., Thakkar, M., Rainnie, D. G., Green, D. M. & McCarley, R. W. 1997. Role of adenosine in behavioral state modulation: a microdialysis study in the freely moving cat. *Neuroscience* 79: 225-235.
- Prinz, P. N. 1995. Sleep and sleep disorders in older adults. *Journal of Clinical Neurophysiology* 12: 139-146.
- Radulovacki, M. 1985. Role of adenosine in sleep in rats. *Reviews in Clinical and Basic Pharmacology* 5: 327-339.
- Rainnie, D. G., Grunze, H. C., McCarley, R. W. & Greene, R. W. 1994. Adenosine inhibition of mesopontine cholinergic neurons: implications for EEG arousal. *Science* 263: 689-692.
- 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.
- Rees, K., Allen, D. & Lader, M. 1999. The influences of age and caffeine on psychomotor and cognitive function. *Psychopharmacol Bul.* 145: 181-188.
- Reyner, L. A. & Horne, J. A. 1997. Suppression of sleepiness in drivers: combination of caffeine with a short nap. *Psychophysiology* 34: 721-725.
- Rogers, P. J. & Démoncourt, C. 1998. Regular caffeine consumption: a balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 59: 1039-1045.
- Rusak, B. & Zucker, I. 1979. Neural regulation of circadian rhythms. [Review] [429 refs]. *Physiological Reviews* 59: 449-526.
- Sarda, N., Reynaud, D. & Gharib, A. 1989. S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine and adenosine system. Age-dependent availability in rat brain. *Dev Pharmacol Ther* 13: 104-112.
- Shiromani, P. J., Lu, J., Wagner, D., Thakkar, J., Greco, M. A., Basheer, R. & Thakkar, M. 2000. Compensatory sleep response to 12 h wakefulness in young and old rats. *American Journal of Physiology* 278: R125-R133.

- Siepmann, M. & Kirch, W. 2002. Effects of caffeine on topographic quantitative EEG. *Neuropsychobiology* 45: 161-166.
- 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: 97-101.
- Sperlagh B, Zsilla G, Baranyi M, Kekes-Szabo A & Vizi ES 1997. Age-dependent changes of presynaptic neuromodulation via A1-adenosine receptors in rat hippocampal slices. *Int J Dev Neurosci* 15: 739-747.
- Stenberg, D., Litonius, E., Halldner, L., Johansson, B., Fredholm, B. B. & Porkka-Heiskanen, T. 2003. Sleep and its homeostatic regulation in mice lacking the adenosine A1 receptor. *J Sleep Res* 12: 283-290.
- Steriade, M., McCormick, D. A. & Sejnowski, T. J. 1993a. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262: 679-685.
- Steriade, M., Nunez, A. & Amzica, F. 1993b. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci* 13: 3252-3265.
- Stone, T. W. 1981. Physiological roles for adenosine and adenosine 5' - triphosphate in the nervous system. *Neuroscience* 6: 523-555.
- Strecker, R. E., Morairty, S., Basheer, R., Thakkar, M. M., Porkka-Heiskanen, T., Dauphin, L. L., Rainnie, D. G., Portas, C. M., Greene, R. W. & McCarley, R. W. 2000. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behavioural Brain Research* 115: 183-204.
- Swift, C. G. & Tiplady, B. 1988. The effects of age on the response to caffeine. *Psychopharmacology* 94: 29-31.
- Terman, D., Bose, A. & Kopell, N. 1996. Functional reorganization in thalamocortical networks: transition between spindling and delta sleep rhythms. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 93: 15417-15422.
- Thakkar, M. M., Winston, S. & McCarley, R. W. 2003. A1 receptor and adenosinergic homeostatic regulation of sleep-wakefulness: effects of antisense to the A1 receptor in the cholinergic basal forebrain. *J Neurosci* 23: 4278-4287.
- Ticho, S. R. & Radulovacki, M. 1991. Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 40: 33-40.



- Van Cauter, E., Leproult, R. & Plat, L. 2000. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *Journal of the American Medical Association* 284: 861-868.
- Vgontzas, A. N., Bixler, E., Wittman, A. M., Zachman, K., Lin, H. M., Vela-Bueno, A., Kales, A. & 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86: 1489-1495.
- Virus, R. M., Baglajewski, T. & Radulovacki, M. 1984. [<sup>3</sup>H] N<sup>6</sup> - (L-phenylisopropyl) adenosine binding in brains from young and old rats. *Neurobiology of Aging* 5: 61-62.
- Virus, R. M., Ticho, S., Pilditch, M. & Radulovacki, M. 1990. A comparison of the effects of caffeine, 8-cyclopentyltheophylline, and alloxazine on sleep in rats. *Neuropsychopharmacology* 3: 243-249.
- Vistisen, K., Loft, S. & Poulsen, H. E. 1991. Cytochrome P450 IA2 activity in man measured by caffeine metabolism: effect of smoking, broccoli and exercise. *Adv. Exp Med Biol.* 283: 407-411.
- Webb, W. B. 1981. Sleep stage responses of older and younger subjects after sleep deprivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 368-371.
- Webb, W. B., Agnew, H. W., Jr. & Dreblow, L. 1981. Sleep of older subjects on shift work. In Reinberg, A., Vieux, N. & Andlauer, P. (Eds) *Night and Shift Work: Biological and Social Aspects* (pp. 197-203). Oxford: Pergamon Press.
- Weitzman, E. D., Moline, M. L., Czeisler, C. A. & Zimmerman, J. C. 1982. Chronobiology of aging: Temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiology of Aging* 3: 299-309.
- Werth, E., Achermann, P. & Borbély, A. A. 1996a. Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. *NeuroReport* 8: 123-127.
- Werth, E., Achermann, P. & Borbély, A. A. 1997. Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. *J. Sleep Research* 6: 102-112.
- Werth, E., Dijk, D. J., Achermann, P. & Borbély, A. A. 1996b. Dynamics of the sleep EEG after an early evening nap: experimental data and simulations. *American Journal of Physiology* 271: R501-R510.
- Wright, K. P., Badia, P., Myers, B. L., Plenzler, S. C. & Hakel, M. 1997. Caffeine and light effects on nighttime melatonin and temperature levels in sleep-deprived humans. *Brain Research* 747: 78-84.

Zeitzer, J. M., Daniels, J. E., Duffy, J. F., Klerman, E. B., Shanahan, T. L., Dijk, D.-J. & Czeisler, C. A. 1999. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med* 107: 432-436.

## 6. Annexes

### 6.1. Accord des coauteurs et permission des éditeurs

## ACCORD DES COAUTEURS

### 1. Identification de l'étudiant et du programme

**Nom de l'étudiant:** Caroline Drapeau

**Programme:** Doctorat en neuropsychologie Recherche/Intervention

**Institution:** Département de psychologie – Université de Montréal

### 2. Description de l'article

Fluctuation of Waking Electroencephalogram and Subjective Alertness during a 25-Hour Sleep-Deprivation Episode in Young and Middle-aged Subjects.

Caroline Drapeau et Julie Carrier

SLEEP, vol.27, No.1, 2004

### 3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteure de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Caroline Drapeau** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre "*Effets de l'accumulation de l'éveil et de l'administration de caféine sur le cycle éveil-sommeil au milieu de l'âge*".

Julie Carrier

Coauteure

Signature

Date

15-06-05

----- Original Message -----

**From:** Jennifer Markkanen  
**To:** [Caroline Drapeau](#)  
**Cc:** [Beth Arneson](#)  
**Sent:** Tuesday, May 31, 2005 5:50 PM  
**Subject:** RE: copyright permission

Dear Caroline,

This message is documentation of our approval of your request to include the paper published in SLEEP, volume 27, issue number 1, 2004 on page 55 in your doctoral thesis. You must include the appropriate acknowledgement and full citation. Please contact me with any further questions.

Sincerely,  
Jennifer

Jennifer Markkanen  
Assistant Executive Director  
American Academy of Sleep Medicine  
One Westbrook Corporate Center  
Suite 920  
Westchester, IL 60154  
Ph. (708) 492-0930  
Fax (708) 492-0943  
Email [\[REDACTED\]](#)

-----Original Message-----

**From:** Caroline Drapeau [mailto:[\[REDACTED\]](#)]  
**Sent:** Tuesday, May 31, 2005 12:36 PM  
**To:** Jennifer Markkanen  
**Subject:** copyright permission

I kindly request permission to include the following paper in my doctoral thesis:  
Drapeau, C. and Carrier, J. Fluctuation of waking electroencephalogram and subjective alertness during a 25-hour sleep deprivation in young and middle-aged subjects SLEEP vol.27, No. 1, 2004

You may give me the response by e-mail or by fax to my attention at 514-338-2531.

Many thanks,

Caroline Drapeau  
Centre d'étude du sommeil  
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

## ACCORD DES COAUTEURS

### 1. Identification de l'étudiant et du programme

**Nom de l'étudiant:** Caroline Drapeau

**Programme:** Doctorat en Neuropsychologie Recherche/Intervention

**Institution:** Département de psychologie – Université de Montréal

### 2. Description de l'article

Effects of an Evening Caffeine Administration on Vigilance, Melatonin, and Cortisol levels in the Middle Years of Life

Caroline Drapeau, Rébecca Robillard, Isabelle Hamel-Hébert, Brahim Selmaoui, Daniel Filipini et Julie Carrier

*Journal of Clinical Psychopharmacology* (soumis)

### 3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Caroline Drapeau** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre "*Effets de l'accumulation de l'éveil et de l'administration de caféine sur le cycle éveil-sommeil au milieu de l'âge*".

Rébecca Robillard

Coauteure

Signature

Date

15-juin 2005

Isabelle Hamel-Hébert

16 juin 2005

Coauteure

Date

Brahim Selmaoui

15 Juin 2005

Coauteure

Date

Daniel Filipini

14 juin 2005

Coauteure

Date

Julie Carrier

15-06-05

Coauteure

Signature

Date

## ACCORD DES COAUTEURS

### 1. Identification de l'étudiant et du programme

**Nom de l'étudiant:** Caroline Drapeau

**Programme:** Doctorat en Neuropsychologie Recherche/Intervention

**Institution:** Département de psychologie – Université de Montréal

### 2. Description de l'article

Challenging Sleep in Aging: The Effects of 200mg of caffeine during the evening in young and middle-aged moderate caffeine consumers.

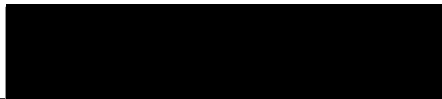
Caroline Drapeau, Isabelle Hamel-Hébert, Rébecca Robillard, Brahim Selmaoui, Daniel Filipini et Julie Carrier

*Journal of Sleep Research* (soumis)

### 3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Caroline Drapeau** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre "*Effets de l'accumulation de l'éveil et de l'administration de caféine sur le cycle éveil-sommeil au milieu de l'âge*".

Isabelle Hamel-Hébert



16 juin 2015

Coauteur

Signature

Date



Rébecca Robillard

---

Coauteur

15 juin 2005

Date

Brahim Selmaoui

---

Coauteur

15 Juin 2005

Date

Daniel Filipini

---

Coauteur

14 Juin 2005

Date

Julie Carrier

---

Coauteur

15-06-05

Date

## 6.2 DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES COAUTEURS

**Article 1** Drapeau C et Carrier J. Fluctuation of Waking Electroencephalogram and Subjective Alertness during a 25-Hour Sleep-Deprivation Episode in Young and Middle-Aged Subjects. SLEEP, vol.27, No.1, 2004

J'ai participé à la cueillette de données dans ce protocole de recherche. J'ai effectué les analyses statistiques, l'interprétation des résultats ainsi que la rédaction du manuscrit sous la supervision de Julie Carrier, Ph.D. Madame Carrier a agi en tant que chercheure principale de ce programme de recherche.

**Article 2** Drapeau C, Robillard R, Hamel-Hébert I, Selmaoui B, Filipini D et Carrier J Effects of an Evening Caffeine Administration on Vigilance, Melatonin, and Cortisol levels in the Middle Years of Life. Journal of Clinical Psychopharmacology (soumis)

Cette article découle directement de mon projet de recherche doctoral. J'ai effectué la mise sur pied du projet et effectué une part importante de la cueillette de données, de l'interprétation des résultats ainsi que la rédaction du manuscrit. Madame Robillard a participé activement à l'analyse statistique des données de même qu'à l'interprétation des résultats. Madame Hamel-Hébert a participé à la cueillette des données ainsi qu'à l'interprétation des résultats. Monsieur Selmaoui a effectué la totalité des dosages de concentration salivaire de mélatonine et de cortisol. Docteur Filipini était en charge de l'analyse des bilans sanguins et urinaires afin d'assurer un contrôle étroit de la santé des participants. Madame Carrier a agi en tant que chercheure principale de ce programme de recherche.

**Article 3** Drapeau C, Hamel-Hébert I, Robillard R, Selmaoui B, Filipini D et Carrier J. Challenging Sleep in Aging: The Effects of 200mg of Caffeine during the Evening in Young and Middle-Aged Moderate Caffeine Consumers. *Journal of Sleep Research* (soumis)

Cet article provient également de mon projet de recherche doctoral. J'ai effectué la mise sur pied du projet et effectué une part importante de la cueillette de données. J'ai été activement impliquée dans l'analyse des données, l'interprétation des résultats ainsi que la rédaction du manuscrit. Madame Hamel-Hébert a participé étroitement à l'analyse des données, à l'interprétation des résultats de même qu'à la rédaction du manuscrit. Madame Robillard a participé à la cueillette des données ainsi qu'à l'interprétation des résultats. Monsieur Selmaoui a effectué la totalité des dosages de concentration salivaire de caféine. Docteur Filipini était en charge de l'analyse des bilans sanguins et urinaires afin d'assurer un contrôle étroit de la santé des participants. Madame Carrier a agi en tant que chercheure principale de ce programme de recherche.