

Université de Montréal

**Les effets de la caféine sur  
un épisode de sommeil nocturne et  
un épisode de sommeil de récupération de jour**

Par

Marta Fernandez-Bolanos Martin

Département de psychologie

Faculté d'Arts et Sciences

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

Novembre 2006



BF

22

U54

2007

V.002

## 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

Ce mémoire intitulé :

Les effets de la caféine sur un épisode de sommeil nocturne et un épisode de  
sommeil de récupération de jour

Présenté par :

Marta Fernandez-Bolanos Martin

A été évalué par un jury composé de personnes suivantes :

Antonio Zadra

---

Président – Rapporteur

Julie Carrier

---

Directrice de recherche

Gilles Lavigne

---

Membre du jury

## Résumé et mots clés en français

La caféine est souvent utilisée pour combattre la somnolence générée par la privation de sommeil, le décalage horaire et le travail de nuit. Ainsi, elle est consommée à différents moments du jour ou de la nuit. Pourtant, l'interaction entre les effets de la caféine et les processus homéostatique et circadien de régulation du cycle éveil-sommeil reste encore méconnue.

Trente-quatre consommateurs modérés de caféine ont participé aux conditions caféine (200 mg avant le coucher) et placebo (ordre contrebalancé). La moitié des participants dormait selon leurs horaire habituel de sommeil (groupe NUIT) tandis que l'autre moitié initiait leurs épisodes de sommeil le matin après 25 heures d'éveil ("sommeil de récupération de jour", groupe RECJOUR).

La caféine a augmenté la latence à l'endormissement et le pourcentage de stade 1 et elle a diminué le nombre de minutes de stade 2 et de sommeil lent profond (SLP) comparativement au placebo. Cependant, elle a eu un effet plus marqué sur l'efficacité de sommeil, le nombre de minutes d'éveil et le temps passé en sommeil paradoxal (REM) lorsqu'elle était administrée avant l'épisode de sommeil de récupération de jour qu'avant l'épisode de sommeil nocturne. De plus l'effet de la caféine était plus fort à la fin de l'épisode de sommeil de jour.

En conclusion, la caféine affecte de façon plus marquée l'épisode diurne de sommeil et ce, malgré la privation de sommeil. Nos résultats ont des implications importantes pour ceux qui prennent de la caféine pendant la nuit pour contrecarrer la baisse de vigilance associée à la privation de sommeil et au signal circadien d'éveil.

**Mots clés :** Caféine, privation de sommeil, sommeil diurne, adénosine, régulation du cycle éveil-sommeil.

## Résumé et mots clés en anglais

Caffeine is often used to fight sleepiness generated by sleep deprivation, jet lag, and shift-work. Consequently, caffeine is consumed at different times of day and night. However, we know little about the way in which homeostatic and circadian processes influence the effects of caffeine. The aim of this study was to compare the effects of caffeine on sleep at two circadian times.

Thirty-four moderate caffeine consumers participated in both a caffeine (200 mg) and a placebo (lactose) conditions in a double-blind crossover design. Seventeen subjects followed their habitual sleep-wake cycle and slept in the laboratory during the night (NUIT) while 17 subjects (sex and age-matched) were sleep deprived for one night (25 hours of wakefulness) and recovery sleep started in the morning (RECJOUR).

Compared to placebo, caffeine lengthened sleep latency, increase le percentage of stage 1 and reduced stage and SWS similarly in the NUIT and RECJOUR groups. However, compared to placebo, caffeine reduced sleep efficiency, decreased total sleep time and REM sleep more strongly in the RECJOUR group than in the NUIT group. Even more, the effect of caffeine were more marked at the end of the daytime recovery sleep.

The effects of caffeine on sleep are more prominent when caffeine is consumed before daytime recovery sleep than before nocturnal sleep. Caffeine showed stronger effects on sleep at an abnormal circadian phase despite the fact that subjects were sleep deprived. These results have implications for individuals using caffeine during night-time to prevent the effects of sleep deprivation.

**Mots clés :** Caffeine, sleep deprivation, daytime sleep, adenosine, wake-sleep regulation.

## Table de matières

Page d'identification du jury	i
Résumé et mots clés en français	ii
Résumé et mots clés en anglais	iii
Table de matières	iv
Listes de Figures	vi
Liste des Tableaux	vii
Dédicace	viii
Remerciements	ix
<b>1. INTRODUCTION</b>	
1.1. Les rythmes circadiens	1
1.2. Le sommeil	3
1.2.1 Caractéristiques polysomnographiques de l'éveil et du sommeil	5
1.3. Le modèle de régulation du cycle éveil-sommeil à deux processus (Borbély, 1982)	7
1.3.1. Le processus homéostatique (PH)	8
1.3.1.1. Le système adénoenergique	11
1.3.2. Le processus circadien (PC)	13
1.3.3. Interaction entre le PH et le PC	16
1.3.4. Le sommeil de jour	18
1.4. La caféine	19
1.4.1. Pharmacologie de la caféine	20
1.4.2. Effets de la caféine sur la vigilance	21
1.4.3. Effets de la caféine sur le sommeil	25
<b>2. PROBLÉMATIQUES, OBJECTIF ET HYPOTHÈSES</b>	

<b>3.</b>	<b>MÉTHODOLOGIE</b>	
3.1.	Participants	31
3.2.	Protocole expérimental	33
3.3.	Mesures	37
3.3.1	Agendas journaliers	37
3.3.2	Caféine salivaire	37
3.3.3	Paramètres de sommeil	39
3.4.	Analyse statistique	40
3.4.1.	Description de groupes	41
3.4.2.	Caféine salivaire	41
3.4.3.	Paramètres de sommeil	42
<b>4.</b>	<b>RÉSULTATS</b>	
4.1.	Description des groupes et agendas journaliers	44
4.2.	Caféine salivaire	44
4.3.	Paramètres de sommeil	48
4.3.1	Analyses en incluant le sexe et l'âge	48
4.3.2	Analyses principales	51
<b>5.</b>	<b>DISCUSSION</b>	
5.1.	Sommeil nocturne et sommeil de récupération	57
5.2.	Les effets de la caféine sur le sommeil	59
5.3.	Les effets du vieillissement	62
5.4.	Les effets du sexe	63
<b>6.</b>	<b>CONCLUSION ET RECHERCHES FUTURES</b>	
Sources documentaires		I
Annexes		XIV



## Liste de Figures

<b>Figure 1.a.</b> Hypnogramme d'une jeune personne lors d'une nuit normale	10
<b>Figure 1.b.</b> Représentation du processus homéostatique	10
<b>Figure 2.</b> Représentation de l'interaction entre les deux processus	18
<b>Figure 3.</b> Représentation schématique du déroulement de l'étude	35
<b>Figure 4.</b> Caféine salivaire en prétraitement , à l'heure de coucher et à l'heure de lever pour les groupes NUIT et RECJOUR et pour les conditions caféine et placebo.	46
<b>Figure 5.</b> Durée de l'éveil. Minutes de sommeil REM et efficacité de sommeil lors des conditions caféine et placebo pour les groupes NUIT et RECJOUR et pour les hommes et les femmes séparément	49
<b>Figure 6.</b> Temps totale du sommeil, efficacité de sommeil et temps total en REM (en log) pour les groupes NUT et RECJOUR et les conditions placebo et caféine.	52
<b>Figure 7.</b> Temps d'éveil, sommeil REM, et SLP pour tiers de temps d'enregistrement pour les conditions placebo et caféine et les groupes NUIT et RECJOUR	55

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1.a.</b> Variables de sélection par groupe	45
<b>Tableau 1.b.</b> Consommation habituelle de caféine et horaire de coucher et le ver habituelle et en laboratoire lors de la semaine précédant la condition placebo et caféine. Moyennes et erreur-type.	45
<b>Tableau 2.</b> Paramètres de sommeil. Moyennes et erreur-type des données brutes. (* ) Variables transformées en log	51

*À Carlos Moran  
que me dio la clave de la felicidad*

## Remerciements

Ce mémoire de maîtrise est l'accomplissement de beaucoup de défis autant intellectuels que personnels. Ainsi j'ai dû partir de chez moi, de mon pays et me séparer de ma famille. J'ai dû me bâtir une nouvelle vie, un nouveau réseau social et apprendre à vivre dans une autre langue, une autre culture, un autre climat... Les débuts n'ont pas été faciles, c'est clair ! Mais à la fin de ces trois ans je n'ai aucun doute : cela a valu la peine !

Je veux remercier tout d'abord mon peuple d'adoption. En fait, dès ma première minute à Montréal je me suis sentie chez moi. Je tiens donc à remercier spécialement les gens que j'ai connu lors de ma première année à Montréal, puisque malgré mon français (assez pauvre à l'époque) ils m'ont fait sentir que je faisais "*partie de la gang*" grâce à leur gentillesse et à leur patience. Merci aux étudiants du CERNEC, à Franco Lepore, à Irene Egurza pour m'avoir accueilli chez eux lors de mes premières semaines à Montréal et un merci très spécial à la famille Paiement qui m'a donné autant d'affection quand ma famille était loin et qui m'a toujours fait sentir la bienvenue chez eux.

Merci aussi à vous, mes amis. Qu'est-ce que je ferais sans vous ? Merci à ceux qui sont restés fidèles à notre amitié malgré la distance. Merci Luis, tes courriels arrivaient toujours quand j'avais le plus besoin, merci Keyvan pour partager avec moi tes rêves et tes chagrins, merci Naiara, pour ton grand cœur, parce que tu m'inspires à devenir chaque jour une meilleure personne et merci, bien sûr, à Lucia, la meilleure amie au monde ! Je ne serais pas qui je suis sans nos

sessions de psycho-pop, nos voyages, notre liste infinie de diableries ! Et merci à ceux que j'ai connu à Montréal, parce que vous êtes maintenant comme ma famille. Merci autant à ceux qui sont partis (Javi, Yair, Jose, Kath... vous me manquez beaucoup !) comme à ceux qui restent : Mat, Adriana, Hélène, Isa, Martin, Vero, Catherine, Anne Laure, Andrea, Cristian, David, Carlos... la liste est longue... Merci pour les innombrables bons moments, pour m'avoir remonté le moral quand tout était noir, pour m'aimer comme je suis. Merci pour m'avoir fait découvrir le Québec et ses habitudes, merci pour les nouvelles expériences : le parachute, le ski, l'escalade, la capoeira... et merci pour les soirées à danser, pour les soirées d'opéra et pour les interminables soirées d'étude et de confessions... Merci ! Je suis très heureuse grâce à vous !

Un merci très spécial à Julie, ma directrice. Merci de m'avoir fait confiance il y a trois ans, alors que je ne maîtrisais même pas le français, tu as su voir à quel point j'avais envie de travailler. Merci de m'avoir poussé à réfléchir, merci pour tes bons conseils de lectures, pour ton exigence et aussi pour ta compréhension et ton écoute.

Et merci à ma famille et surtout à mes parents. Merci pour 26 ans de constance, d'amour et de soutien inconditionnel. Merci pour les valeurs inculquées, pour l'éducation autant douce que sévère, pour la sagesse et la culture transmises et enfin, merci pour avoir cru en moi et m'avoir supporté dans cette aventure de "faire les Amériques" toute seule... Merci, pour les colis, toujours si appréciés, pour les courriels et pour les appels téléphoniques, que ce soit pour rire ensemble ou pour écouter, patiemment, mes pleurs à l'autre bout du fil. Gracias

papa y mama, porque esta memoria es el resultado de vuestra dedicacion desde que llegue al mundo.

Merci aux volontaires de recherche et à tous les techniciens, assistants de recherche, étudiants et stagiaires du laboratoire de sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal puisque sans votre précieux temps, votre discipline et votre bon travail, l'écriture de ce mémoire n'aurait pas été possible.

Je tiens à remercier également au Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré Cœur de Montréal pour m'avoir octroyé la bourse J.A. De-Sève ainsi qu'aux Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), le Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) et le Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada institutions pour avoir contribué au support financière de cette recherche.

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Les rythmes circadiens

Notre vie est marquée par des périodicités : le passage des années, la rotation de la Terre au tour du soleil et sur elle-même, les changements des saisons, les menstruations, les battements du cœur en sont quelques exemples. Chez tous les êtres vivants il y a des rythmes, c'est-à-dire des événements culturels ou physiologiques qui se répètent selon une période précise.

Il y a trois types de rythmes biologiques déterminés par leur longueur : les rythmes circadiens qui ont une durée approximative de 24 heures (du latin "circa" : environ et "dies" jour). Les rythmes infradiens d'une durée supérieure à un jour et les rythmes ultradiens qui durent moins d'une journée.

Les rythmes circadiens correspondent aux alternances quotidiennes de lumière et d'obscurité dues aux mouvements de rotation de la Terre. Pour la plupart des êtres vivants, un grand nombre de fonctions physiologiques suivent ces rythmes. Chez l'être humain la température, la sécrétion de plusieurs hormones, le rythme éveil-sommeil et le taux de potassium sont quelques exemples de fonctions ayant un rythme circadien.

Au début, de façon intuitive, les expérimentateurs pensaient que les rythmes circadiens étaient entièrement régulés par les conditions extérieures ou *zeitgebers*, et plus particulièrement par l'alternance lumière et obscurité.

En 1729 Jean Jacques d'Ortous de Mairan fait une expérience avec un mimosa. En effet, il s'était rendu compte que cet héliotrope ouvrait ses feuilles pendant le jour et les fermait pendant la nuit. Cependant, il a découvert que ce cycle se répétait même si la plante était en conditions constantes d'obscurité ou de lumière déduisant par conséquent que ce rythme circadien était contrôlé de façon endogène. Cette expérience a révolutionné la science et a donné naissance à un nouveau domaine d'étude soit la chronobiologie qui étudie la structure des rythmes biologiques, de leurs fonctions et les mécanismes endogènes qui les soutiennent.

Chez l'humain, on doit attendre jusqu'au vingtième siècle pour trouver la première expérience d'isolement des zeitgebers. Ces expériences se déroulaient dans des grottes profondes où les participants n'avaient pas accès aux indices temporels pendant plusieurs jours et où ils avaient la liberté de dormir ou d'être réveillés quand ils le voulaient. Ceci s'appelle "être en libre cours". Les résultats obtenus et corroborés plusieurs fois ont montré que les participants conservaient des cycles d'éveil-sommeil et de température d'un peu plus de 24 heures. Cependant, une étude a aussi démontré qu'après plusieurs semaines certains dérèglements dans le cycle éveil-sommeil peuvent être notés tandis que la température continue à fluctuer selon une période proche de 24 heures (Czeisler et al 1980). Ces résultats suggèrent qu'effectivement les rythmes circadiens sont régulés de façon endogène mais que certains ont tout de même besoin de repères externes pour être bien réglés.



Chez l'humain, comme chez tous les mammifères, les rythmes circadiens sont contrôlés par les noyaux suprachiasmatiques (NSC), deux petites structures situées au niveau de la paroi du troisième ventricule au-dessous de l'hypothalamus et en arrière du chiasma optique (Bear et al. 2001). Étant donné que l'activité des NSC ne peut pas être mesurée directement chez l'être humain, d'autres fonctions physiologiques montrant un rythme circadien robuste, comme la température corporelle ou la sécrétion de mélatonine, sont utilisées comme marqueurs. Ainsi la température diminue pendant la nuit et elle atteint son nadir (ou minimum) proche de l'heure de réveil. Elle augmente ensuite pendant la journée pour arriver à son acrophase (ou maximum) vers l'heure de coucher. Pour sa part, la mélatonine, une hormone qui est principalement sécrétée la nuit, commence à être sécrétée près de l'acrophase de la température. Son taux sanguin augmente graduellement pendant la nuit pour atteindre son maximum une ou deux heures avant le nadir de température corporelle (Czeisler et al 1980, Dijk et al. 1999, Dijk et Czeisler 1995).

## **1.2. Le sommeil**

Le sommeil est présent chez tous les animaux. De façon concrète les humains passent un tiers de leur vie à dormir. Cette universalité phylogénétique, nous permet de penser que le sommeil a une fonction essentielle pour la vie

animale. Cependant la question de la fonction précise du sommeil demeure encore sans réponse.

En général, on divise le sommeil en deux types. D'après le manuel international de 1968 (Reschtschaffen et Kales 1968) qui a servi à la standardisation des appellations relatives au sommeil, ces deux types de sommeil sont le "REM sleep" ou sommeil paradoxal et le "NREM sleep" ou sommeil non-REM. Le terme REM vient de l'anglais "Rapid Eye Movements" (mouvements rapides des yeux) et fait référence à la présence de bouffées de mouvements oculaires rapides et désordonnées. À son tour, le sommeil non-REM est divisé en quatre stades : les stades 1, 2, 3 et 4. Dans ce mémoire de maîtrise la nomenclature "REM" est utilisée pour identifier le sommeil paradoxal et la nomenclature "non-REM" pour identifier le sommeil non-paradoxal.

Les enregistrements polysomnographiques nous permettent de s'assurer qu'une personne dorme en distinguant les différents types de sommeil au cours d'une nuit. La polysomnographie est composée de trois mesures fondamentales : l'électroencéphalogramme (EEG), l'électrooculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG).

L'EEG est la mesure de l'activité électrique du cerveau. On la mesure à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu selon le système international 10-20 qui tire son nom du fait que la distance entre une électrode et une autre doit être entre 10% et 20% de la distance totale entre quatre points de référence: le nasion

(sur le nez), l'inion (en arrière de la tête) et les deux points auriculaires (sur les oreilles).

Les ondes cérébrales se classifient selon leurs fréquences, ces dernières étant mesurées en Hertz (Hz) ou "cycles par seconde". Les bandes traditionnelles sont nommées avec les lettres grecques. Les ondes connues comme delta ( $\delta$ ) montrent les fréquences les plus lentes (moins de 4 Hz). Les ondes thêta ( $\theta$ ) se situent entre 4 et 7 Hz, les ondes alpha ( $\alpha$ ) entre 8 et 13 Hz et celles de plus de 13 Hz sont connues comme les ondes bêta ( $\beta$ ).

L'EOG est la mesure de l'activité électrique produit par les mouvements des yeux et l'EMG est la mesure de l'activité musculaire.

### **1.2.1. Caractéristiques polysomnographiques de l'éveil et du sommeil**

L'éveil est caractérisé par des ondes cérébrales de petites amplitudes et des hautes fréquences de type alpha et bêta. L'EMG montre un niveau élevé de tonus musculaire et l'EOG se caractérise par des mouvements rapides des yeux.

Le stade 1 apparaît au début du sommeil et généralement au début des cycles de sommeil. L'EEG se caractérise par des fréquences mixtes de faibles voltages associées à des ondes alpha et thêta. Le tonus musculaire est encore

relativement élevé et il peut y avoir des mouvements, mais le corps est dans un état général de relaxation. Les yeux présentent des mouvements lents de roulement.

Le stade 2 est le plus présent au cours d'une nuit. Il se caractérise par des bouffées d'ondes cérébrales de hautes fréquences (12-15 Hz) et de basses amplitudes appelées fuseaux de sommeil. On trouve aussi des ondes rapides de grande amplitude appelées "complexe K". Cette forme concrète apparaît autant de façon spontanée que sous forme de réponse à la stimulation sensorielle externe.

Les stades 3 et 4 forment le sommeil lent profond (SLP). Ils sont caractérisés par des ondes delta de grande amplitude. La différence entre ces deux états est fondée sur le pourcentage d'ondes delta compris dans le tracé EEG. S'il y a entre 20% et 50% d'ondes delta le sommeil est en stade 3 et s'il y a plus de 50%, il sera en stade 4. Le tonus musculaire est presque inexistant et les yeux restent calmes et sans mouvement.

Le sommeil REM ou paradoxal est défini par un EEG d'activation similaire au stade 1. Une hypotonie musculaire, interrompue par des décharges électriques musculaires rapides et très locales à des zones distales, est aussi observée. L'EOG montre des bouffées rapides de mouvements des yeux dans toutes les directions. Les rêves les plus vivides, c'est-à-dire, en mouvement, colorés et sonores se produisent lors de cette phase du sommeil (pour une revue lire Pace-Scott, 2005).

Le sommeil au cours d'une nuit a une organisation interne. Ainsi, les stades de sommeil se suivent de façon ordonnée et cyclique. Les épisodes de sommeil

non-REM et REM se succèdent. Chaque période de sommeil non-REM et REM s'appelle "cycle". Un cycle a une durée d'environ 90 minutes. La durée des épisodes de sommeil paradoxal s'allonge tout au long de la nuit et le SLP est plus présent dans la première moitié de la nuit. L'hypnogramme (Figure 1a) permet d'illustrer la structure interne du sommeil.

L'exploration visuelle d'un tracé polysomnographique nous permet l'évaluation de plusieurs paramètres de sommeil tel que le temps d'endormissement ou latence de sommeil (LS), la durée de chaque stade de sommeil, le temps total de sommeil (TTS) ou l'efficacité de sommeil ( $ES = \text{TTS} / \text{temps total d'enregistrement} \times 100$ ).

Une autre façon plus précise d'étudier le sommeil et l'analyse quantifiée de l'EEG ou analyse spectrale. Ainsi, à l'aide d'un algorithme mathématique, la transformation rapide de Fourier, la puissance spectrale de chaque bande traditionnelle peut être calculée.

### **1.3. Le modèle de régulation du cycle éveil sommeil à deux processus (Borbély, 1982)**

Un des modèles de régulation du cycle éveil-sommeil le plus reconnu est celui proposé par Borbély en 1982 (Borbély, 1982). Ainsi, Borbély propose que le cycle éveil-sommeil serait régulé par deux processus indépendants et

complémentaires : "le processus homéostatique" et "le processus circadien". Ainsi l'interaction entre les processus homéostatique et circadien nous permet de dormir huit heures pendant la nuit de façon continue et de rester éveillés et vigilants seize heures consécutives pendant la journée (Dijk et Czeisler, 1995).

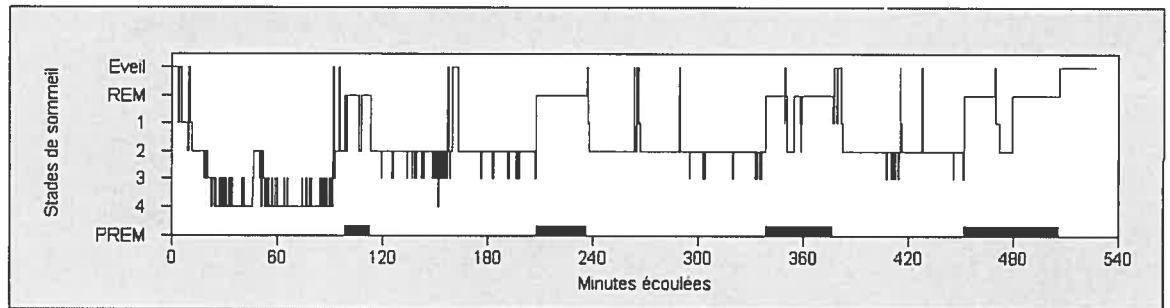
### **1.3.1. Le processus homéostatique (PH)**

Le processus homéostatique (PH) reflète la propension au sommeil associée aux heures d'éveil accumulées avant l'épisode de sommeil (Borbély, 1982, Dijk et al, 1987). Ainsi, la somnolence ou la propension homéostatique au sommeil augmente proportionnellement au nombre d'heures d'éveil et elle diminue lors du sommeil. Le processus homéostatique est fortement lié à la quantité de sommeil lent profond (SLP) et à l'activité à ondes lentes (AOL ; puissance spectrale entre 0.5 et 4.5 Hz), considérés des marqueurs de l'intensité du sommeil.

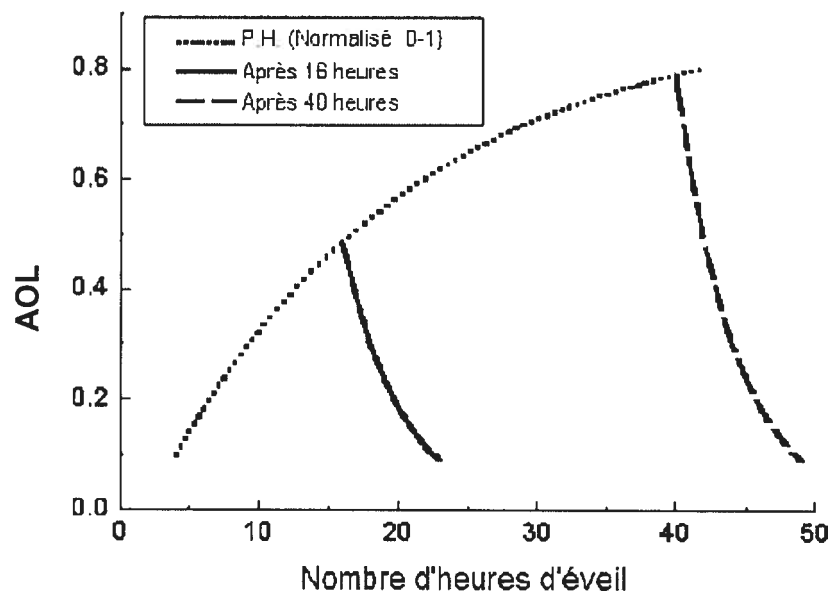
La relation entre le PH est le SLP et l'AOL a été bien démontrée par les études de privation de sommeil (Borbély, 1981, Dijk et al 1993, Gaudreau et al. 2001, Achermann et al. 1993). Ainsi, lorsque l'épisode d'éveil est allongé, on note une augmentation de la quantité de SLP et d'AOL lors de l'épisode de sommeil de récupération proportionnelle au nombre d'heures de privation de sommeil. Inversement, lorsque le laps de temps entre le dernier réveil et le début du sommeil nocturne est raccourci en faisant une "sieste", la quantité de SLP et d'AOL lors du

sommeil subséquent est significativement diminuée (Dijk et al 1987). De plus, le SLP et l'AOL sont majoritairement présents au début de l'épisode de sommeil, lorsque la pression homéostatique au sommeil est très forte. Ensuite, le SLP et l'AOL se dissipent au cours de l'épisode de sommeil. Dans la Figure 1b on peut observer l'augmentation de la propension homéostatique au sommeil proportionnelle au nombre d'heures d'éveil et sa dissipation dès que l'épisode de sommeil est initié. L'hypnogramme (Figure 1a) illustre bien que la plus grande quantité de SLP se retrouve au début de l'épisode de sommeil et qu'il disparaît au cours de la nuit.

**Figure 1.a. Hypnogramme d'une jeune personne lors d'une nuit normale**



**Figure 1.b. Représentation du processus homéostatique** Sur axe vertical nous avons la proportion d'activité à ondes lentes (AOL) et sur l'axe horizontal le nombre d'heures de privation de sommeil. La ligne pointillée représente l'augmentation du processus homéostatique au cours des heures d'éveil. La ligne pleine représente la courbe d'évacuation d'AOL lorsque le sommeil est initié après 16 heures d'éveil tandis que la ligne coupée représente l'évacuation d'AOL pendant le sommeil après 40 d'éveil.





### 1.3.1.1. Le système adénoenergique

Certains auteurs ont proposé une relation intime entre l'adénosine et le processus homéostatique. Comme la caféine agit aussi sur ce système, nous nous attarderons principalement à l'implication de ce système dans la régulation du cycle éveil-sommeil. L'adénosine (ADE) est un neuromodulateur cérébral impliqué dans la régulation du cycle éveil-sommeil (Adrien 2001). Ainsi, le taux d'ADE augmente pendant le jour, lorsque les cellules sont actives et leur consommation d'énergie, soit de glucose et glycogène, est intense (Benington et Heller 1995). Le niveau d'adénosine diminue jusqu'à 15-20% pendant le sommeil, plus spécifiquement au début de la période de sommeil, c'est-à-dire, lorsque le SLP est plus présent (Porkka-Heiskanen et al. 2002). En situation de privation de sommeil (6 heures) l'augmentation extra-cellulaire d'adénosine dans le télencéphale basal (TB, basal forebrain en anglais) atteint 140-200% chez le chat (Porkka-Heiskanen et al. 1997, en Porkka-Heiskanen et al. 2002) et diminue au cours de 3 premières heures de sommeil de récupération, comme le SLP.

Il a été proposé que l'adénosine agisse comme un inhibiteur de l'action des neurones cholinergiques du TB (Porkka-Heiskanen et al. 2002). Le système cholinergique du TB est un des systèmes importants de l'éveil. Ce système est activé par les projections d'autres systèmes d'éveil sous corticaux tels que les neurones de la région mésopontique, les neurones histaminergiques du noyau tubéromammillaire et les neurones associés à l'hypocretine de l'hypothalamus (Semba, 2000; Jones, 2003, 2004; Geraschenko et Shiromani, 2004, dans Blanco-

Centurion et al 2006). L'activation du TB fait augmenter le taux extracellulaire d'adénosine dans cette partie du cerveau et lorsque le taux d'adénosine est élevé, l'activité des neurones cholinergiques du TB serait inhibée et le sommeil serait induit.

Quatre types de récepteurs adenosinergiques ont été trouvés jusqu'à maintenant :  $A_1$ ,  $A_{2a}$ ,  $A_{2b}$  et  $A_3$  (Fredholm et al 2001). L'action de l'ADE sur le cycle éveil-sommeil s'exerce par les récepteurs  $A_1$  et  $A_{2a}$ . L'infusion intracérébroventriculaire d'adénosine ou d'agonistes très spécifiques des récepteurs  $A_1$  dans le télencéphale basal entraînent de la somnolence, une réduction de la durée de l'éveil et une augmentation du SLP et de l'AOL (Portas et al. 1997, Radulovacki, Miletich et Green 1982, Benington et Heller 1995). À son tour, le blocage de ces récepteurs par des antagonistes, comme la caféine, induit une prolongation de l'éveil, une augmentation de la latence du sommeil ainsi qu'une fragmentation de ce dernier. (Landolt et al, 1995, Wurts et Edgar, 2000, Fredholm, 1995, Wyatt et al 2004, LaJambe et al 2005). Finalement, quelques études ont mis en évidence l'importance des récepteurs  $A_{2a}$  pour l'induction de sommeil. L'équipe de Urade a observé que des rats sans récepteurs  $A_{2a}$  dorment moins (Urade et al 2003) et que l'infusion dans le TB d'un agoniste très spécifique des récepteurs  $A_{2a}$  augmente le sommeil non-REM et REM (Sato et al. 1998).

Une étude très récente (Blanco-Centurion et al 2006) a mis en doute que l'implication de l'adénosine dans la propension du sommeil se fasse exclusivement via l'inhibition des neurones cholinergiques du TB. Ainsi, à l'aide d'une

neurotoxine très spécifique (192-IgG-Sap), ces auteurs ont détruit 95% des neurones cholinergiques du TB chez 7 rats et ils ont comparé leur niveau d'adénosine extracellulaire et leur quantité de SLP avec 6 rats contrôles après un cycle éveil-sommeil normal et après des privations de sommeil de 6h et de 12h. Ils ont observé que les rats ayant une lésion cholinergique du TB montraient un processus homéostatique intact, c'est-à-dire, une même quantité de SLP que les rats contrôles tout en ne montrant pas d'augmentation d'adénosine extracellulaire dans le TB. Ces résultats laissent entendre que l'adénosine peut jouer son rôle via d'autres structures ou systèmes de neurotransmission dans le TB ou dans d'autres structures, autrement dit que le *drive* de sommeil ne dépend pas exclusivement de l'inhibition par l'adénosine des neurones cholinergiques du TB.

### **1.3.2. Le processus circadien (PC)**

Le processus circadien (PC) représente la fluctuation rythmique de l'éveil et du sommeil au cours du 24 heures.

Plusieurs types de protocoles, tels que les études d'isolation temporelle, l'imposition d'un cycle éveil-sommeil très court, les protocoles de déplacement du sommeil ou les études d'exposition à lumière vive, ont démontré la relation étroite entre l'horloge biologique et le cycle éveil-sommeil (pour une revue lire Dijk et Czeisler 1995). Tous ces types de protocoles ont en commun l'imposition d'épisodes de sommeil qui commencent à différentes phases du cycle circadien, ce

qui permet d'étudier l'impact de dormir à une phase circadienne par rapport à une autre. Ces recherches ont montré que la propension au sommeil en général et au sommeil REM en particulier étaient à leur maximum un peu après le minimum de température (soit aux petits heures de matin). De façon inverse, la propension au sommeil et au sommeil paradoxal était beaucoup plus faible au point maximal de la température corporelle (soit en soirée). Ces études ont également montré que le SLP est relativement indépendant du signal émis par l'horloge biologique et qu'il était plus déterminé par le nombre d'heures qui précèdent le sommeil. Il est important de noter que les variables "nombre d'heures d'éveil précédant le sommeil" et "phase circadienne" étaient confondues dans la majorité de ces protocoles ou que la durée du sommeil était trop courte pour quantifier la dynamique de l'épisode de sommeil.

Les protocoles de "désynchronisation forcée" évitent ces deux difficultés méthodologiques. Ainsi, lors des études de désynchronisation forcée (Hume et Mills, 1977 ; Czeisler et al. 1980, Dijk et Czeisler, 1995, Dijk et al 1999), on impose aux individus un cycle éveil-sommeil beaucoup plus long que la période endogène de leur horloge biologique (ex. 27 heures), tout en gardant constant le nombre d'heures d'éveil précédant chaque épisode de sommeil (pour garder constante la force du processus homéostatique). Comme dans cette situation la température et la mélatonine adoptent leur période endogène (environ 24.2 heures), les épisodes de sommeil vont débiter à toutes les phase des rythmes de la température et de la mélatonine. Ainsi, il sera possible d'évaluer l'influence de

l'horloge biologique sur la propension et la structure de sommeil à différents moments circadiens.

Ces études ont aussi montré que le signal circadien qui promeut l'éveil devient graduellement plus fort lors de la pente ascendante de la température et qu'il atteint son maximum près de l'heure du coucher lorsque la température est à son acrophase, moment appelé "zone du maintien de l'éveil" par Strogatz (Strogatz et al 1987) ou "zone interdite de sommeil" par Lavie (Lavie et al 1986). Inversement, la propension circadienne au sommeil augmente pendant la nuit et atteint son maximum lorsque la température corporelle est à son minimum (soit proche de l'heure de réveil).

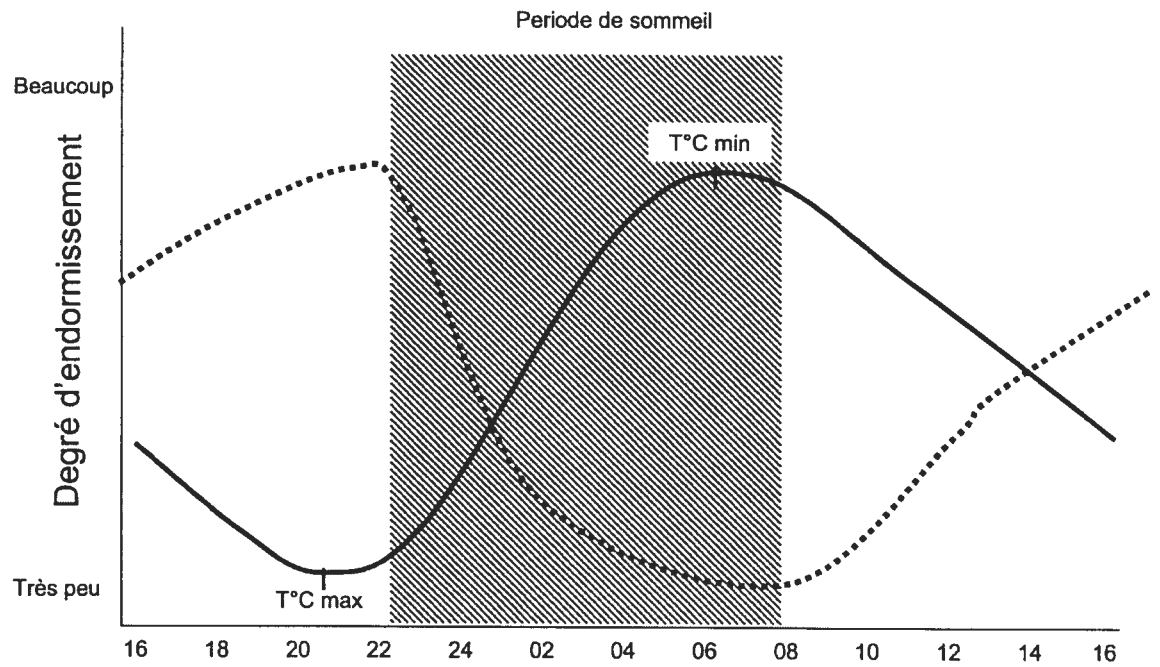
Ces études ont également permis d'identifier une plus grande variation circadienne du sommeil REM comparativement aux autres stades de sommeil. Ainsi, la proportion de sommeil REM atteint sa propension maximale un peu après le nadir de température corporelle, au début de la partie ascendante de la température.

Les études de désynchronisation forcée ont aussi corroboré que la proportion de SLP ne semble pas varier selon la phase circadienne bien qu'une plus grande quantité de SLP soit enregistrée près du maximum de température. La dissipation graduelle de SLP au cours de sommeil apparaît indépendante de l'horloge biologique. Ainsi, une plus grande quantité de SLP est toujours observée au début de l'épisode de sommeil peu importe la phase circadienne, ce qui suggère son lien avec le processus homéostatique (Dijk et Czeisler, 1995).

### 1.3.3. Interaction entre le PH et le PC

En conclusion, le modèle de régulation du cycle éveil-sommeil à deux processus (Borbély, 1982) propose que l'interaction entre les processus homéostatique et circadien nous permet de maintenir des épisodes de sommeil consolidés de 8 heures et de rester éveillés et vigilants pendant seize heures consécutives (Dijk et Czeisler, 1995). La Figure 2 montre cette interaction au cours de 24 heures commençant à 16h00. Ainsi, pendant la nuit, alors que la propension homéostatique au sommeil diminue avec le nombre d'heures de sommeil, celle-ci est contrecarrée par la propension circadienne au sommeil qui augmente, nous permettant ainsi de rester endormis pendant une longue période. Inversement, pendant le jour, l'augmentation de la pression homéostatique au sommeil avec le nombre d'heures d'éveil est contrecarrée par la pression circadienne à l'éveil qui augmente au cours de la journée.

Figure 2. Représentation de l'interaction entre les deux processus.



Légende :

.....

**Processus homéostatique**

————

**Rythme circadien de la température**

**T°C max et min**

Température corporelle en centigrades maximal et minimal respectivement

### 1.3.4. Le sommeil de jour

L'interaction entre le PH et le PC explique également les distorsions de l'épisode de sommeil lorsque les deux processus sont manipulés au même temps. Par exemple, certains auteurs ont inversé l'horaire de sommeil afin d'étudier la structure de sommeil diurne (Weitzman et al 1981, Benoit et al 1981, Kerkhof et Lancel 1991). Ils ont démontré que le sommeil de jour est plus fragmenté que celui de nuit surtout à la fin de l'épisode de sommeil, et ce même si les participants ont été complètement isolés de la lumière et des bruits de la vie quotidienne. Notons aussi que lorsqu'un épisode de sommeil de jour est précédé d'une privation de sommeil, il est caractérisé par une grande proportion de SLP et d'AOL imputable à la privation du sommeil et ce malgré la grande fragmentation de sommeil due à la force du signal circadien d'éveil (Gaudreau et al 2001). Dans cette publication, il a été proposé que la quantité de SLP et d'AOL sont importantes pour la consolidation du sommeil de jour (Gaudreau et al, 2001). Selon cette hypothèse, plus la quantité de SLP et d'AOL est élevée dans l'épisode de sommeil diurne meilleure sera la consolidation de celui-ci. De façon plus spécifique, l'étude de Gaudreau et collaborateurs montrait que les personnes d'âge moyen avaient, après une privation de 25 heures, moins d'augmentation de SLP et d'AOL que les jeunes. Par conséquent, les personnes d'âge moyen montraient une plus grande augmentation des éveils lors du sommeil de jour que les jeunes.



## 1.4. La caféine

L'origine de l'utilisation des produits caféinés (café, thé, chocolat...) que ce soit par plaisir ou comme médicament reste un grand mystère. Cependant, on peut affirmer que les vertus stimulantes et médicinales de ces produits étaient déjà connues longtemps avant leur introduction en Europe. Ainsi, le chocolat était connu par les mayas de la péninsule du Yucatan, les aztèques du Mexique et les Incas du Pérou tandis que le café était connu par des tribus itinérantes d'Afrique, notamment d'Ethiopie et le thé par les habitants de l'ancienne Chine.

La caféine, isolée par Ferdinand Runge (1794-1867) en 1819, est le psychostimulant le plus consommé au monde avant l'alcool et le tabac. Les Scandinaves sont les plus grands consommateurs de café au monde, consommant 450 mg/jour en moyenne (Leonard et Ben Amar, 2002), soit l'équivalent d'environ quatre tasses de café américains. La consommation moyenne en Amérique du Nord est entre 210 et 238 mg/jour (Barone et Roberts 1996). Le thé, la boisson la plus consommée au monde après l'eau, tient ses plus grands amateurs chez les anglais et les irlandais suivis par les habitants de certaines de leurs anciennes colonies, comme le Canada, l'Australie et la Nouvelle Zélande (Mckim 1996).

### 1.4.1. Pharmacologie de la caféine

La caféine (1,3,7-triméthylxanthine) est une purine faisant partie du groupe des xanthines (ou méthylxanthines) comme la théophylline (présente principalement dans le thé) ou la théobromine (présente principalement dans le cacao ou le chocolat) (Mckim 2000).

La caféine a une bonne solubilité dans l'eau, ce qui lui permet une absorption rapide et complète par la voie digestive (Mckim 2000). De plus, la caféine a la vertu de franchir toutes les barrières biologiques, même la barrière hématoencéphalique et le placenta (Mckim 2000). Elle est répartie rapidement et uniformément par le flux sanguin à tous les organes du corps. Une étude chez le rat a démontré que cinq minutes après sa consommation orale, la caféine est détectée dans tous les tissus (Burg 1975). Cette distribution rapide est uniforme présume que sa concentration serait virtuellement la même dans le sang, la salive et même le sperme ou le lait maternel (Weinberg et Bealer, 2001). Elle atteint sa concentration maximale dans le sang entre 30 minutes (Marks et Kelly, 1973) et une heure (Axelrod et Reichenthal, 1953) après sa consommation. Cette bonne hydrosolubilité fait qu'elle peut traverser facilement les tissus et donc elle ne s'accumule pas dans l'organisme. De même, puisqu'elle a une liposolubilité limitée, elle ne s'accumule pas dans la matière grasse (Weinberg et Bealer, 2001).

La caféine est métabolisée par des enzymes hépatiques du type cytochrome P450. Seulement entre 1 % et 5% de la caféine est excrétée inchangée (Burg,

1975 ; Bonati et Garattini, 1984) alors que le reste est transformé en plusieurs métabolites dont les plus importants sont : la paraxanthine, la théobromine et la théophiline (Griffiths, Juliano et Chausmer 2003).

La caféine a une demi-vie entre 2 et 4 heures et elle est très constante pour chaque individu. Par contre, il y a beaucoup de différences interindividuelles et elle est fortement influencée par plusieurs conditions. Par exemple, l'utilisation de contraceptifs hormonaux, être enceinte ou boire de l'alcool ralentit son métabolisme tandis que fumer la cigarette l'accélère (Mckim 2000. Weinberg et Bealer, 2001).

### **1.4.2. Effets de la caféine sur la vigilance**

Comme il a été dit précédemment, la caféine est un stimulant. L'hypothèse la plus reconnue actuellement propose que les effets stimulants de la caféine soient dus à son action de blocage des récepteurs adénosinergiques (Adrien 2001, Snyder et Sklar 1983).

Certaines études ont montré des effets positifs de la caféine sur la vigilance et l'humeur suite à l'administration de doses faibles et modérées de caféine le matin. Ainsi, des doses entre 32 et 300 mg de caféine diminuent le temps de réaction à une tâche auditive et visuelle, augmentent la coordination psychomotrice (Lieberman et al. 1987a et b, Clubley et al 1979) et améliorent la

vigilance subjective et l'attention (Lieberman et al. 1987 b, Clubley et al 1979, Goldstein et al 1965). Cependant ces effets ne sont pas toujours robustes, certaines de ces recherches n'ont pas montré d'effets de la caféine sur la vigilance du matin (Franks et al 1975, Childs 1978, Loke et Meliska 1984 dans Fine 1982).

La caféine est aussi souvent consommée en soirée, pendant la nuit ou lors d'un décalage horaire pour contrecarrer la baisse de vigilance. Notre équipe a démontré une augmentation significative de la vigilance subjective chez des jeunes et des personnes d'âge moyen après l'administration de 200 mg de caféine en soirée (Drapeau et al 2006). Goldstein et al (1965) a aussi observé des effets positifs sur la vigilance subjective après l'administration de 150 ou 300 mg de caféine en soirée mais pas d'effet sur le temps de réaction ni sur la réalisation d'un test de coordination psychomotrice. Miller, Lombardo et Fowler (1995) ont comparé deux doses différentes de caféine (1 mg/kg et 3 mg/kg) au placebo à 6 moments différents de la journée (08h00, 11h00, 14h00, 17h00, 20h00, 23h00). Ils ont observé que la caféine améliorait la performance d'une tâche de temps de réaction seulement en soirée (20h00 et 23h00).

Pour évaluer les effets de la caféine pendant la nuit, les études de simulation de travail de nuit sont très intéressantes. Muehlbach et Walsh (1994) ont évalué les effets de 4 mg/ kg/jour de caféine (administrés en deux doses de 2mg/kg au tour de 22h30 et de 01h30) durant 5 jours de simulation de travail de nuit. Ils ont constaté que la caféine diminuait la somnolence et améliorait la performance des participants pendant la nuit. Des résultats similaires ont été

corroborés par Babkoff et collaborateurs (2002) avec 200 mg de caféine. Par contre, l'équipe de Jay (2006) n'a pas obtenu d'amélioration lors d'une tâche de temps de réaction ni sur la vitesse ni sur le nombre de réponses correctes suite à l'administration de deux canettes d'une boisson énergétique commercialisée. Bien que ces boissons énergétiques ont plusieurs composantes stimulantes (comme de la taurine) leur contenu en caféine était de 80 mg, ce qui n'était peut-être pas suffisant pour améliorer la performance. De plus cette étude n'avait pas de condition placebo, alors il est difficile d'interpréter les résultats. D'ailleurs, la même équipe avait démontré en 2003 (Jay et al 2003) l'effet bénéfique des boissons énergétiques sur la vigilance lors d'une simulation de travail de nuit (dans Jay et al 2006).

La caféine a aussi des effets bénéfiques sur la vigilance et la performance des individus privés de sommeil (Patat et al 2000, Kelly et al 1997, Bonnet et al 1995, Penetar et al 1993, Lieberman et al. 2002, Wesensten et al 2002, Mclellan et al 2004, Magill et al 2003, Landolt et al 2004, LaJambe et al 2005). La plupart de ces auteurs ont imposé des privations entre 24.5 et 27 heures, mais l'effet de la caféine pour contrecarrer la somnolence a été démontré même pour des privations de 64 heures (Kelly et al. 1997) et de 72 heures de sommeil (Lieberman et al. 2002). Cette dernière étude a montré que l'effet de la caféine est dépendant de la dose (200 mg sont plus bénéfiques 100 mg) mais ce résultat n'a pas été corroboré par d'autres (Penetar et al 1993). Il faut cependant noter que dans l'étude de Penetar des doses plus élevées (150, 300 et 600 mg) ont été administrées et que la privation de sommeil était plus courte, ce qui pourrait produire un effet plafond et

empêcher d'observer un effet de doses significatif. De plus, ils ont administré la caféine le matin, lors de la pente ascendante de la vigilance tandis que Liebermann et ses collaborateurs ont administré la caféine en soirée.

L'équipe de Wyatt (Wyatt et al 2004) a imposé une désynchronisation forcée avec un cycle d'éveil-sommeil de 42 heures (soit 14 heures de sommeil et 28 heures d'éveil). Ils ont donné la caféine en capsules de 0.3 mg/kilo/heure. La caféine a permis aux participants d'être éveillés plus facilement pendant la désynchronisation forcée à tous les moments circadiens. Dans le même ordre d'idées, Beaumont et ses collaborateurs (2004) ont montré que l'administration de 300 mg de caféine aux gens souffrant d'un décalage horaire de 7 heures peut atténuer la somnolence.

Il faut cependant noter que de très hautes doses de caféine peuvent aussi avoir des effets indésirables. Ainsi, des doses entre 400 et 720 mg de caféine peuvent provoquer de la nervosité, de l'anxiété, de l'irritabilité et des effets somatiques (nausées, vomissements, transpiration, palpitations et tremblements) des consommateurs de caféine faibles à modérés (Childs, 1978, Kaplan et al 1997, Charney et al, 1984 et Uhde et al, 1983 dans Bruce 1990). Deux cas documentés d'attaque de panique ont déjà été rapportés avec 720 mg de caféine (Uhde et al, 1983). Toutefois, certaines études ont aussi observé des effets positifs sur la vigilance et la performance pour des doses de 500 mg ou de 600 mg de caféine, sans noter d'effets subjectifs négatifs (File, Bond et Lister 1982, Bruce et al, 1986, Sicard et al 1996). Il est à souligner que les habitudes de consommation des

participants peuvent aussi interférer avec les effets de la caféine. Ainsi, parmi les études ne montrant pas d'effets négatifs de fortes doses de caféine, la seule spécifiant la consommation habituelle de caféine de leurs participants rapportait une consommation de caféine moyenne assez élevée, soit d'environ 4 tasses par jour (Bruce et al, 1986).

La caféine à doses élevées est même toxique. La DMS-IV-TR définit le "syndrome d'intoxication par la caféine" ou "caféinisme", terme qui avait été avancé antérieurement par Greden en 1974. Ainsi, une augmentation soudaine de la consommation de caféine peut-être associée à un delirium (Stillner et al 1978), des douleurs d'estomac, des vomissements, des niveaux élevés d'anxiété et d'hostilité (May et al 1981), et même de la psychose (Shen et D'Souza 1979, Shaul et al 1984). Des cas de mort sont même rapportés avec doses plus hautes que 6.5 g (McGee, 1980) mais ils sont tout de même rares.

### **1.4.3. Effets de la caféine sur le sommeil**

Les effets de la caféine sur le sommeil ont été aussi amplement étudiés. La majorité des études ont administré entre 100 et 400 mg de caféine 30 à 60 minutes avant le coucher (pour une revue lire Nehlig et al, 1992, Curatolo et Robertson 1983 ou Boutrel et Koob 2004). Les résultats plus souvent rapportés suite à l'administration de la caféine révèlent une augmentation de la latence de sommeil (LS), une diminution du temps total de sommeil (TTS) et de l'efficacité de

sommeil (ES) ainsi qu'une diminution du SLP, et ce principalement au début de la nuit. La caféine diminue non seulement le temps passé en SLP mais elle augmente aussi le temps passé dans les stades 1 et 2 de sommeil non-REM. (Okuma et al, 1982, Karacan, 1976, Alleva et al, 1978, Brezinova 1974, Gresham et al 1963, Drapeau et al 2006, Lorist et al 1996). L'équipe de Landolt (1995) a observé que même une dose de 100 mg de caféine était suffisante afin de diminuer la quantité de SLP (Landolt et al 1995). Pour ce qui est de l'impact de la caféine sur le sommeil REM, les résultats ne sont pas clairs. Alors que la plupart des études n'ont pas trouvé d'effets de la caféine sur le temps passé en REM (Gresham, Webb et Williams, 1969 dans Curatolo et Robertson 1983, Landolt et al 1995a et b), certaines ont montré des augmentations (Karacan et al 1976) alors que d'autres ont noté des diminutions (Nicholson et al 1989 dans Landolt et al 1995a).

Certaines études ont démontré que les effets de la caféine sont dépendants de la dose. D'ailleurs, il semble que la dose minimale pour affecter le sommeil soit de 100 mg, soit l'équivalent d'une tasse de 250 ml de café ou deux tasses de thé (pour plus amples informations sur la quantité de caféine dans les produits de consommation courants voir la section "3.3.1 Agendas journaliers", page 36). Dorfman et Jarvik (1970) ont observé qu'une dose de 100 mg de caféine administrée 30 minutes avant le coucher augmente la LS, mais non des doses moins élevées (dans Nehlig et al, 1992 et dans Boutrel et Koob 2004). Pour sa part, l'équipe de Karacan (1976) a administré 30 minutes avant le coucher un placebo ou 1.1 mg, 2.3 mg ou 4.6 mg/kg de caféine. La première dose n'a pas montré d'effet sur le sommeil. Pour les deux autres doses, ils ont observé une LS



plus longue, moins de TTS, moins ES, et encore une fois, une diminution du pourcentage de SLP proportionnelle à la dose administrée. Cette étude a aussi rapporté un changement dans l'organisation habituelle du sommeil. Ainsi, le REM apparaissait plus tôt alors que le SLP survenait plus tard au cours de la nuit.

L'équipe de Landolt (1995b) a observé que 200 mg de caféine pris le matin diminue significativement le TTS et ES de l'épisode de sommeil nocturne subséquent, même si le taux de caféine sanguin était indétectable. En utilisant l'analyse spectrale, ils ont observé une réduction de la puissance des ondes lentes (entre 0.25 et 0.50 Hz) ainsi qu'une augmentation de la puissance des fuseaux de sommeil (entre 11.25 et 12.00 Hz et entre 13.25 et 14 Hz) lors du sommeil non-REM. Ces auteurs ont proposé que la caféine atténue la croissance de la propension homéostatique pendant l'éveil.

D'autre part, quelques études ont évalué les effets de la caféine sur le sommeil de récupération suite à une privation de sommeil. Des études animales ont montré que l'augmentation de l'AOL et du sommeil non-REM, caractéristiques après une privation de sommeil, est moins marquée après l'administration de caféine et que l'épisode du sommeil de récupération est plus fragmenté (Schwierin, Borbély et Tobler, 1996, Wurts et Edgar, 2000).

En 2004, l'équipe de Landolt a imposé chez l'humain une privation de 40 heures et ils ont donné 100 mg de caféine (ou placebo) 11 heures après le début de la privation et une deuxième dose de 100 mg 23 heures après le début de la privation. Les résultats ne montrent pas d'effets différentiels de la caféine par

rapport au placebo sur les paramètres de sommeil de récupération de nuit mais ils constatent que la caféine atténue l'augmentation de la puissance de la bande 0.75-2.0 Hz et 11.25-20.0 Hz. Une autre étude montre que comparativement au placebo, la caféine rallonge la latence au SLP, augmente le nombre de minutes passées en stade 1 et en éveil, diminue le TTS et le nombre de minutes de SLP en fonction de la dose lors d'un épisode de sommeil de jour suite à une privation de sommeil de 27 heures (Lajambe et al 2005). Dans cette étude, la latence au sommeil n'a pas été affectée par la caféine. Cependant, trois autres études n'ont pas trouvé d'effet de la caféine sur le sommeil de récupération de jour. Lagarde et al (2000) n'ont pas trouvé d'effet de 3 doses de caféine (150, 300 ou 600) lors d'une privation de sommeil de 33 heures sur la qualité et la quantité subjective du sommeil. Par contre, aucune mesure objective n'a été évaluée dans cette étude, alors les résultats sont difficilement comparables à ceux des études précédentes. De plus, les participants commençaient à dormir au moins 13 heures après l'administration de la caféine ou du placebo. Deux autres études ont administré de la caféine (ou du placebo) 8 heures avant le début d'un sommeil de récupération de jour suite à une nuit privation de sommeil sans observer de différence entre les deux conditions (Waters, 2003, Muehlbach et Walsh, 1994). Il est possible que le délai entre la prise de caféine et le début de l'épisode de sommeil de jour ait été trop long dans ces deux dernières études pour montrer un effet de la caféine.

## **2. PROBLEMATIQUE, OBJECTIF ET HYPOTHESES**

Du à son effet stimulant, la caféine est souvent consommée pendant le jour mais aussi lors d'une privation de sommeil ou lorsque l'éveil est imposé à une mauvaise phase circadienne (travailleurs de nuit ou les gens subissant de décalage horaire) afin de contrecarrer la baisse de vigilance. Étonnamment, l'impact sur le sommeil de l'interaction entre la consommation de caféine, le moment circadien et la privation de sommeil reste encore relativement méconnu. Cette question est importante si on veut quantifier les conséquences possibles de la consommation de caféine sur le sommeil de récupération de jour subséquent.

L'objectif de cette étude était de comparer l'effet de 200 mg de caféine sur les paramètres de sommeil lors d'un épisode de sommeil de nuit après un cycle éveil-sommeil régulier et lors d'un épisode de sommeil de récupération de jour après 25 heures de privation de sommeil. Les résultats portant sur l'analyse spectrale ne seront pas inclus dans ce travail.

Vu l'interaction entre les processus de régulation circadien et homéostatique, nous nous attendons à ce que comparativement à l'épisode de sommeil de nuit, l'épisode de sommeil de jour montrera une plus grande proportion de SLP et sera plus court et plus fragmenté, principalement à la fin de l'épisode.

Nous prévoyons aussi que comparativement à la condition placebo, la caféine augmentera la latence au sommeil et la quantité d'éveil tout en diminuant le SLP. En effet, tel que nous l'avons exposé antérieurement (Gaudreau, 2001) nous proposons que la quantité de SLP sera cruciale pour la consolidation du sommeil de jour. Ainsi, nous nous attendons à ce que comparativement à la condition placebo, la diminution de la consolidation du sommeil par la caféine sera plus marquée lors de l'épisode de sommeil de jour que lors de l'épisode de sommeil de nuit.

De plus, nous attendons à que le sommeil de récupération de jour soit plus affecté par la caféine lors de la deuxième partie de l'épisode, lorsque la pression homéostatique est plus faible et que le signal circadien d'éveil est plus élevé.

### **3. MÉTHODOLOGIE**

#### **3.1. Participants**

Le recrutement des participants a été effectué par l'entremise d'annonces dans les journaux de Montréal et d'affiches posées à l'Université de Montréal. Les participants devaient nous rejoindre par téléphone afin de passer une première entrevue qui nous permettait d'exclure immédiatement les personnes ne remplissant pas les principaux critères de sélection.

Tous les participants étaient des non-fumeurs et des consommateurs modérés de caféine (entre 100 mg et 300 mg de caféine par jour) et leur index de masse corporel (BMI) ne dépassait pas 28.5. Ils étaient tous en bonne santé physique (tests sanguins et urinaires vérifiés par un médecin) et psychologique. Les individus présentant une histoire de troubles psychiatriques ou neurologiques étaient exclus. Au moment de l'étude, les sujets devaient s'abstenir de prendre des médicaments (ex. analgésiques, antidépresseurs, hypnotiques) et des drogues (ex. cannabis, cocaïne) pouvant affecter le système nerveux. Les sujets ne devaient pas avoir fait de travail de nuit ou de voyage transméridien depuis 3 mois. Les sujets devaient maintenir un horaire de sommeil régulier en dormant entre 7 et 9 heures par nuit et ne pas présenter de problèmes de sommeil.

Une nuit de dépistage nous a permis de vérifier l'absence de troubles de sommeil. Les sujets devaient présenter une efficacité de sommeil > 85% ainsi

qu'un index d'apnées de sommeil ou de mouvements périodiques de jambes pendant le sommeil < 10. La latence au sommeil devait être < 30 minutes.

Les femmes peri-ménopausées ont été exclues de l'étude. Les femmes pré-menopausées devaient avoir un cycle menstruel régulier ayant une durée entre 25 et 33 jours et n'avoir eu aucun symptôme vasomoteur au cours de la dernière année. De plus, elles ne devaient pas prendre de contraceptifs hormonaux. Elles ont participé à l'étude au cours de la phase folliculaire de leur cycle menstruel. Les femmes ménopausées devaient présenter un arrêt total des menstruations depuis au moins un an. De plus, elles ne devaient pas prendre d'hormonothérapie. Le statut ménopausique a été confirmé à l'aide d'un test sanguin prenant comme critère un niveau d'hormone FSH supérieure à 20 IU/L.

Trente quatre individus ont été sélectionnés. Ils ont été divisés en deux groupes appariés pour l'âge et le sexe. Tous les sujets ont signé un formulaire de consentement ayant été approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (Annexe I et II) et ils ont reçu une compensation financière pour leur participation à l'étude.

## 3.2. Protocole expérimental

Une semaine avant de commencer l'expérience en laboratoire les participants ont suivi un cycle éveil-sommeil régulier (plus ou moins une demi-heure) adapté à leur horaire habituel de sommeil. La régularité a été confirmée à l'aide d'agendas de sommeil et de l'actigraphie. Dans cette étude à double insu, tous les sujets ont participé à la condition caféine (200 mg) et à la condition placebo (lactose) dans un ordre contrebalancé. Pour ce faire, la caféine et le placebo étaient donnés en capsules identiques. Ainsi, trois heures avant le coucher, les participants ont reçu une capsule contenant la moitié de la dose de caféine (100 mg) ou le placebo et une heure avant le coucher, ils recevaient une seconde capsule contenant le restant de la dose de caféine ou le placebo.

Le protocole était presque identique pour les deux groupes. Les seules différences étaient l'heure de la journée où les sujets recevaient la caféine ou le placebo, l'horaire de sommeil et l'intervalle qui séparaient les deux séjours en laboratoire.

Les participants du groupe NUIT arrivaient au labo en fin de l'après-midi et ils dormaient pendant la nuit respectant leurs heures habituelles de coucher et de lever. L'épisode de sommeil de nuit était enregistré à l'aide de la polysomnographie. Une semaine séparait les deux séjours en laboratoire.

Les participants du groupe RECJOUR venaient au labo pour une nuit d'adaptation pour laquelle il y avait un enregistrement polysomnographique. Le

lendemain matin, les participants pouvaient sortir du laboratoire et vaquer à leurs occupations quotidiennes. La même journée, huit heures avant leur heure habituelle de coucher, ils retournaient au laboratoire de chronobiologie. Après la pose d'électrodes, les sujets restaient éveillés dans leur chambre jusqu'au lendemain matin, soit une heure après leur heure habituelle de lever. Les sujets étaient donc éveillés 25 heures consécutives. Un épisode de sommeil de jour de récupération était ensuite enregistré. Un intervalle de 30 jours séparait les deux séjours en laboratoire.

Les sujets ont été pesés dès leur arrivée au laboratoire de chronobiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Par la suite, ils devaient rester dans leur chambre avec la lumière tamisée (maximum 15 lux) et semi-assis sur leur lit avec un angle de 45°. Ils pouvaient lire, regarder la télévision ou des films, écouter de la musique, jouer à des jeux de société ou travailler sur un ordinateur portable en portant des lunettes afin de réduire la luminosité de l'écran. Un assistant de recherche surveillait le participant à tout moment afin de s'assurer qu'il ne dormait pas et qu'il ne manquait de rien. L'assistant recueillait également des échantillons de salive à toutes les demi-heures et il était responsable de la passation des tests de vigilance et de performance. La journée avant le séjour expérimental, les sujets ne pouvaient pas faire de siestes, boire d'alcool et ils devaient arrêter toute consommation de caféine à partir de midi.

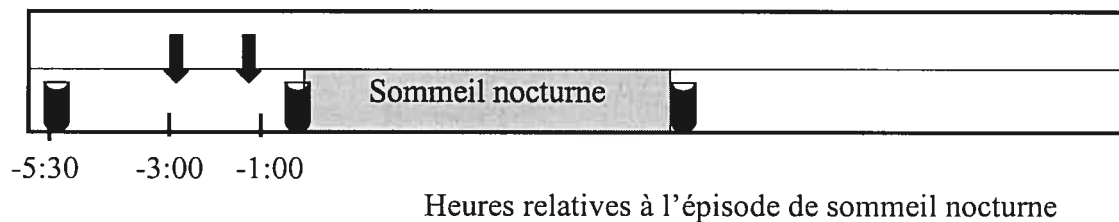
L'intervalle qui séparait les deux conditions était plus long pour le groupe RECJOUR afin de s'assurer qu'il ne reste pas d'effet de la privation de sommeil



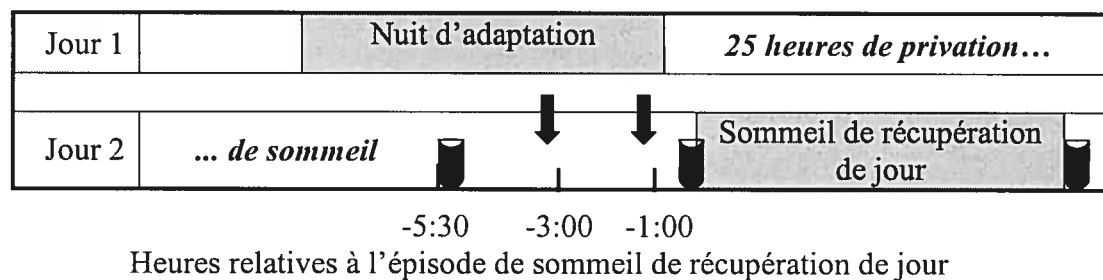
et pour que les femmes soient évaluées dans la période folliculaire du cycle menstruel. Les participants de groupe NUIT ont été évalué entre avril 2000 et février 2004 tandis que les participants du groupe RECJOUR ont été enregistrés entre juin 2003 et février 2006.

Figure 3. Représentation schématique du déroulement de l'étude

### Groupe Nuit



### Groupe RecJour



- Légende :**
- ↓ Capsule de caféine ou de placebo
  - Épisode de sommeil
  - ▬ Échantillon salivaire pour le dosage de la caféine

### **3.3. Mesures**

#### **3.3.1. Agendas journaliers**

L'horaire de sommeil, la consommation quotidienne de caféine et d'alcool ont été calculés à partir des agendas de sommeil que les participants devaient remplir tous les jours de la semaine précédant chaque séjour en laboratoire. La consommation de caféine a été calculée en "mg par jour" en fonction du critère suivant : 250 ml de café= 100 mg, 250ml de thé= 50 mg, 250 ml de cola= 35 mg et 10g de chocolat= 5 mg de caféine. La consommation d'alcool a été calculée en "consommation par jour" selon le critère suivant: 1 bouteille/pinte/verre de bière= 1 consommation; 1 verre de vin= 1 consommation; une bouteille de vin= 5 consommations; 1 bouchon/*shooter* de fort ou 1 cocktail= 1 consommation.

#### **3.3.2. Caféine salivaire**

Un total de 13 échantillons de salives ont été recueillis par participant par séjour pour le groupe NUIT et de 37 pour le groupe RECJOUR.

Les échantillons ont été collectés à l'aide d'un dispositif appelé Salivette, de la maison Sarstedt, Inc. Il s'agissait de deux tubes en plastique, le plus petit est percé et se trouve à l'intérieur de l'autre. Le participant insérait dans sa bouche un morceau de coton pendant quatre minutes et le déposait ensuite sans le toucher

dans le petit tube qui était inséré dans le plus grand. Le dispositif était fermé et centrifugé afin de faire tomber la salive du petit tube dans le second tube. Le petit tube (avec le morceau de coton) était jeté et le grand tube était congelé immédiatement (-2 °C).

Pour mesurer la caféine salivaire, nous avons utilisé les échantillons collectés 2.5 heures avant l'administration de la première capsule (caféine ou placebo), 5 minutes avant le coucher et 5 minutes après le réveil.

Une méthode rapide de HPLC (High Performance Liquid Chromatography) a été utilisée pour l'analyse de la caféine (Alkaysi, Shiekh Salem & El Sayed, 1988). Il s'agissait de d'une pompe Spectra SYSTEM et un détecteur d'UV spectra SYSTEM (Thermoseparation Products Inc, USA). Une colonne Ultrasphere (5 $\mu$  : 259 x 4,6 mm, Beckman) a été utilisée pour la séparation. La phase mobile a été faite avec de l'acétate s'ammonium de 0.05M : acéthonitrile méthanol (82 :15 :3, v/v). Le débit était de 1ml/minute, et le volume d'injection de 50  $\mu$ l. La longueur d'onde de détection était de 254 nm. Les solutions de caféine utilisées pour les courbes standard étaient de 0,5, 0,25, 0,125, 0,1 et 0,05 $\mu$ g/ml. Les courbes standards ont été construites à l'aide des concentrations et de l'aire sous la courbe, le temps de rétention de la caféine était de cinq minutes et le seuil de détection était de 0,024  $\mu$ g/ml. Les coefficients de variation intra et inter dosage étaient de 2% et 5% respectivement L'analyse de dosages a été effectuée par Dr. Brahim Selmaoui, à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

### 3.3.3. Paramètres de sommeil

L'enregistrement polysomnographique comprenait dix-neuf dérivations d'EEG, deux électrodes placées au bord extérieur de chaque œil (cantus) pour l'EOG et trois électrodes collées sur le menton pour l'EMG. Les électrodes de référence se trouvaient sur les lobes d'oreilles (références liées) et la mise de terre était assurée par une électrode placée sur le front.

Un système d'amplificateurs A Grass Model 15A54 a été utilisé (gain 10 000, bandes de passages 0.3-100 Hz, -6 dB). Les signaux ont été numérisés à un taux d'échantillonnage de 256 Hz via le logiciel d'acquisition Harmonie 5.1 (Stellate System, Montreal, Canada). Les stades de sommeil ont été déterminés visuellement sur l'écran de l'ordinateur (LUNA, Stellate System, Montréal, Canada) en époques de 20 secondes en suivant des critères standardisés (Reschtschaffen et Kales, 1968). Les paramètres de sommeil étudiés ont été : la latence au sommeil, la latence au REM, l'efficacité du sommeil, la durée total du sommeil (en minutes), les durées et les pourcentages de chacun des stades de sommeil et la durée des éveils.

La latence au sommeil est le nombre de minutes entre l'extinction des lumières et le début de sommeil, soit les trois premières pages consécutives de stade 1 ou la première page de n'importe quel autre stade de sommeil (2, 3, 4 ou REM). La durée totale du sommeil est calculée comme le nombre de minutes entre le début de sommeil et le dernier réveil. L'efficacité de sommeil est calculée

comme le nombre total de minutes du sommeil/ nombre total de minutes d'enregistrement de l'épisode de sommeil (soit de l'extinction des lumières à l'ouverture de lumière) x 100. Le nombre total de minutes d'éveil, de sommeil REM et du SLP ont également été calculés par tiers du temps d'enregistrement.

### **3.4. Analyse statistique**

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le programme Statistica 6.0 (© Statsoft, Inc. 1984-2001).

Dans un premier moment, la normalité de la distribution de toutes les variables analysées a été examinée à l'aide du test Shapiro-Wilk ainsi que l'homogénéité des variances par le test de Levene. Ensuite, les variables ont été transformées (en log ou pour la racine carré de la variables, voir ci-bas cas par cas) seulement si leur distribution n'était pas normale ou leur variance non homogène.

#### **3.4.1. Description des groupes**

Afin de s'assurer que les deux groupes ne différaient pas sur les variables de sélection et que leur horaire de sommeil et leur consommation de caféine étaient comparables lors de la semaine précédant la condition caféine et la condition placebo, des analyses descriptives (moyenne et erreur-type (SEM)) ainsi que des test-t par groupe (NUIT vs RECJOUR) ont été faits pour les données

brutes de l'âge, l'index de masse corporelle (BMI), la consommation de caféine et d'alcool, les heures de coucher et de lever habituelles et en laboratoire (light off et light on).

### 3.4.2. Caféine salivaire

Afin d'évaluer le taux de caféine dans la salive pour les participants de chacun des deux groupes, nous avons effectué une analyse de variance (ANOVA) à un facteur indépendant (Groupe : NUIT ou RECJOUR) et deux facteurs à mesures répétées (Condition : caféine vs placebo et Moment : *Prétraitement* (2.5 heures avant toute manipulation pharmacologique), *coucher* (5 minutes avant l'extinction des lumières) et *lever* (5 minutes après le lever). Cette analyse a été réalisée sur 32 participants puisque la mesure de matin d'un participant dans chaque groupe a été inutilisable. Avant de réaliser l'ANOVA, les données brutes ont été transformées en log pour normaliser la distribution.

Étant donné que la variable "moment" est une variable à mesures répétées avec plus de deux niveaux, le p corrigé par la méthode de Huynh-Feldt est rapporté lorsque les résultats sont significatifs. De plus, lorsque une interaction était significative, elle a été décomposée par des analyses de contrastes.

### 3.4.3. Paramètres de sommeil

Afin de vérifier si l'âge et le sexe n'interagissait pas avec les effets de la caféine sur le sommeil, des ANOVAs à 3 facteurs ont été menées en incluant le facteur "sexe" (hommes vs femmes) ou le facteur "âge" (jeunes vs personnes d'âge moyen) ainsi qu'un facteur indépendant (Groupe : NUIT ou RECJOUR) et un facteur à mesures répétées (Condition : caféine vs placebo). Comme il n'y a eu qu'une interaction significative (stade 1) impliquant le sexe ou l'âge et la condition (voir ci-bas), les données des deux sexes et des deux groupes d'âges ont été analysées ensemble. Ainsi, l'effet de la caféine sur les paramètres de sommeil a été comparé à l'aide d' ANOVAs avec un facteur indépendant (Groupe : NUIT ou RECJOUR) et un facteur à mesures répétées (Condition : caféine vs placebo). La latence à l'endormissement et au sommeil REM, le temps total d'éveil, de stade 1 et de SLP ainsi que le pourcentage de stade 1, 2 et du SLP ont été transformées en log. Toutes les variables sont devenues normales après la transformation, sauf le temps passé en SLP.

Les minutes d'éveil, de sommeil REM et de SLP calculés par la période d'enregistrement ont été transformés par la racine carrée de la variable afin de normaliser les distributions, puisque la transformation en log ne permettait pas une normalisation des distributions. Les trois variables transformées sont devenues normales.



## **4. RÉSULTATS**

Une partie de ces résultats ont été publiés dans l'article Carrier, Fernandez-Bolanos et al 2006. (voir l'annexe III)

### **4.1. Description des groupes et agendas**

#### **journaliers**

Les deux groupes ont été appariés pour l'âge et le sexe et ils ne différaient sur aucune variable de sélection (voir tableau 1.a). Le tableau 1.b montre les moyennes et les erreurs-types pour la consommation quotidienne de caféine et pour les heures de coucher et de lever (habituelles et en laboratoire). Aucun effet significatif du groupe ou de la condition n'a été observé ni aucune interaction significative.

### **4.2. Caféine salivaire**

Une interaction condition par groupe par moment a été observée pour la caféine salivaire ( $F(2,60) = 7.5$ ;  $p=0.001$ ,  $\epsilon=1$ ). La Figure 4 présente la concentration moyenne de caféine au trois moments par chacun des groupes. Après la décomposition, on observe un effet significatif du groupe lors du Prétraitement ( $F(1,30)=41.1$ ;  $p<0.001$ ) indiquant que le taux de caféine salivaire

était plus élevé avant la manipulation pharmacologique dans le groupe NUIT que dans le groupe RECJOUR pour les deux conditions. Une interaction significative entre le groupe et la condition est observée au moment de coucher ( $F(1,30)=25.4$  ;  $p<0.001$ ). En fait, la concentration de caféine était plus élevée dans la condition caféine que dans la condition placebo pour les deux groupes ( $F(1,30)> 60.0$  ;  $p<0.001$ , pour les deux groupes). D'autre part, il n'y avait pas d'effet de groupe dans la condition caféine tandis que dans la condition placebo, le groupe NUIT montrait une concentration plus élevée de caféine salivaire que le groupe RECJOUR ( $F(1,30)=17.9$  ;  $p<0.001$ ). À l'heure de lever, la caféine salivaire était encore plus élevée dans la condition caféine que dans la condition placebo ( $F(1,30)=231.5$  ;  $p<0.001$ ) et dans le groupe NUIT par rapport au groupe RECJOUR ( $F(1,30)=6.8$  ;  $p=0.02$ ).

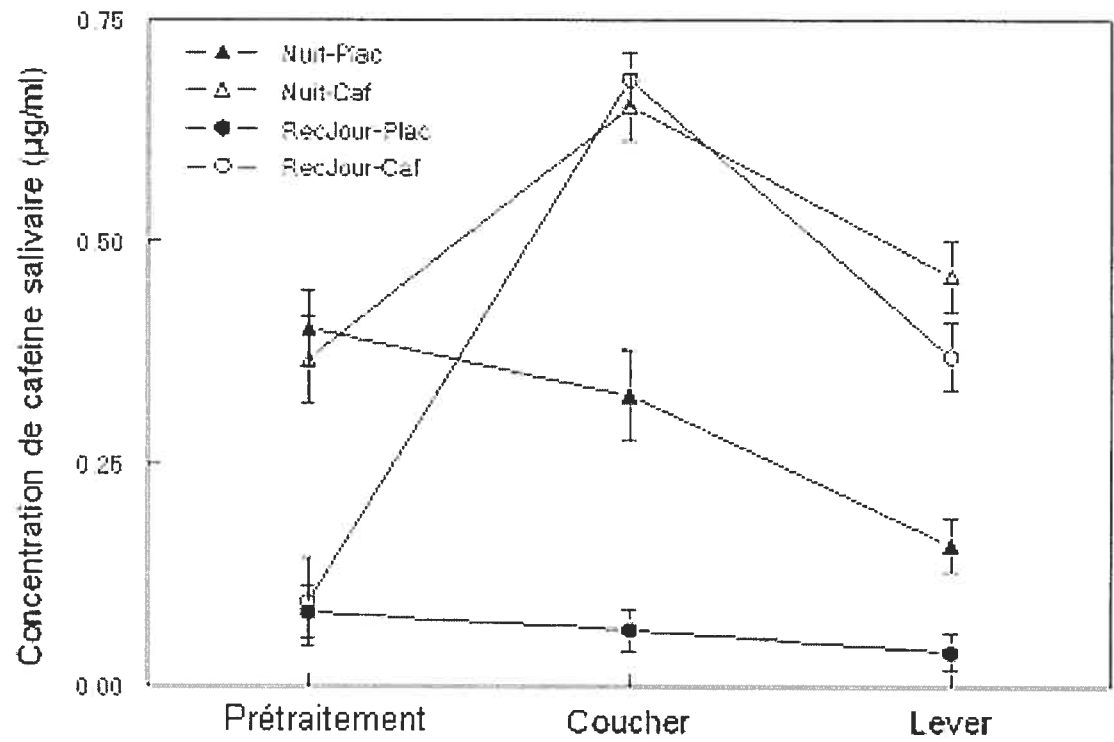
**Tableau 1a. Variables de sélection par Groupe. Moyenne et erreur type**

	NUIT	RECJOUR
Sexe	10 femmes, 7 hommes	10 femmes, 7 hommes
Groupe d'âge	8 jeunes (23.1±0.8) 9 âgés moyens (49.8 ±1.9)	8 jeunes (24.5±1.3) 9 âgés moyens (53.7±1.4)
Âge	37.2 (3.5)	39.9 (3.8)
BMI	23.02 (0.7)	23.6 (0.7)
Consommation d'alcool	0.64 (0.12)	0.72 (0.18)

**Tableau 1b. Consommation habituelle de caféine et horaire de coucher est lever habituelle et en laboratoire lors de la semaine précédente la condition placebo et caféine. Moyenne et erreur type.**

	NUIT		RECJOUR	
	Placebo	Caféine	Plac	Caf
Consommation quotidienne de caféine (mg)	186 (26)	194 (21)	194 (21)	181 (21)
Heure habituelle de coucher (hh :mm)	23:01 (00:15)	23:17 (00:11)	22:59 (00:25)	23:24 (00:15)
Heure habituelle de lever (hh :mm)	07:25 (00:16)	07:17 (00:14)	07:09 (00:11)	06:56 (00:14)
Coucher en laboratoire (Light off, hh :mm)	23 :28 (00:11)	23 :27 (00:12)	08 :18 (00:10)	08 :22 (00:10)
Lever en laboratoire (Light on, hh :mm)	07 :23 (00 :16)	07 :23 (00 :16)	16 :05 (00 :16)	16 :05 (00 :16)

**Figure 4.** *Caféine salivaire en prétraitement , à l'heure de coucher et à l'heure de lever pour les groupes NUIT et RECJOUR et pour les conditions caféine et placebo*



## 4.3. Paramètres de sommeil

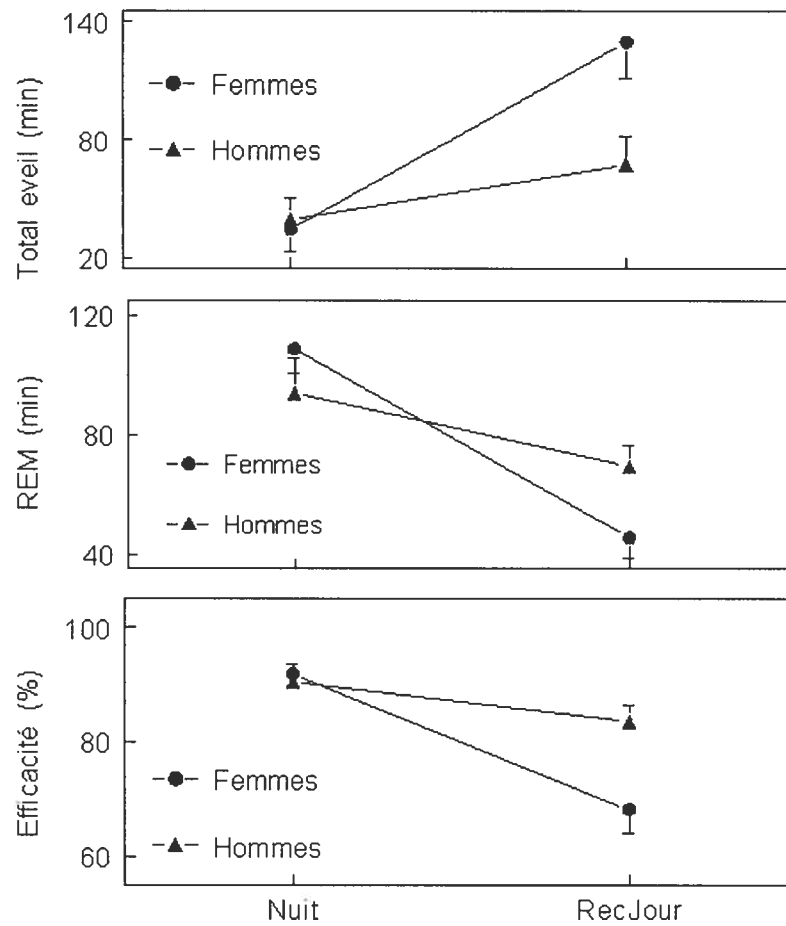
### 4.3.1. Analyses incluant le sexe ou l'âge

Lors des analyses incluant le facteur sexe, nous avons trouvé des interactions significatives sexe par groupe pour les minutes ( $F(1,30)=0.73$ ,  $p=0.051$ ) et le pourcentage ( $F(1,30)=0.048$ ,  $p=0.048$ ) d'éveil, l'efficacité de sommeil ( $F(1,30)=4.4$ ,  $p=0.04$ ) et les minutes ( $F(1,30)=6.48$ ,  $p=0.016$ ) et le pourcentage ( $F(1,30)=7.19$ ,  $p=0.012$ ) de sommeil REM. L'analyse de contrastes indique que, dans le groupe RECJOUR, les femmes ont significativement plus de minutes ( $F(1,30)=23.2$ ,  $p<0.001$ ) et de pourcentage ( $F(1,30)=27.7$ ,  $p<0.001$ ) d'éveil, une plus faible efficacité de sommeil ( $F(1,30)=22$ ,  $p<0.001$ ) et moins de minutes ( $F(1,30)=27.17$ ,  $p<0.001$ ) et de pourcentage ( $F(1,30)=23.4$ ,  $p<0.001$ ) de sommeil REM que les hommes. La Figure 5 montre les interactions significatives entre le groupe et le facteur sexe.

Lors des analyses incluant le groupe d'âge, nous avons constaté que comparés aux jeunes, les personnes d'âge moyen présentaient des latences au sommeil plus longues ( $F(1,30)=4.45$ ,  $p=0.043$ ), une efficacité de sommeil moins élevée ( $F(1,30)=8.8$ ,  $p=0.006$ ), moins de minutes totales de sommeil ( $F(1,30)=11.80$ ,  $p=0.002$ ), plus de minutes ( $F(1,30)=4.54$ ,  $p=0.042$ ) et de pourcentage ( $F(1,30)=7.23$ ,  $p=0.012$ ) d'éveil, moins de minutes ( $F(1,30)=18.13$ ,  $p<0.001$ ) et de pourcentage ( $F(1,30)=14.13$ ,  $p<0.001$ ) de SLP et moins de minutes de REM ( $F(1,30)=7.44$ ,  $p=0.011$ ). Les analyses ont montré une seule interaction

triple significative âge par groupe par condition pour le nombre minutes de stade 1 ( $F(1,30)=7.05, p=0.013$ ). Les analyses de contrastes indiquent que chez les jeunes, il existe un effet de condition ( $F(1, 30)=6.1, p=0.02$ ). Ainsi, la caféine augmente le temps passé en stade 1 tandis que chez les personnes d'âge moyen, l'interaction condition par groupe est significative ( $F(1, 30)=7.43, p=0.011$ ) ce qui s'explique par une diminution plus marquée du nombre de minutes de stade 1 suite à la prise de caféine dans le groupe RECJOUR ( $F(1,30)=3.9, p=0.058$ ) comparé au groupe NUIT.

**Figure 5. Durée de l'éveil, minutes de sommeil REM et efficacité de sommeil lors des conditions caféine et placebo pour les groupes NUIT et RECJOUR et pour les hommes et les femmes séparément**



### 4.3.2. Analyses principales

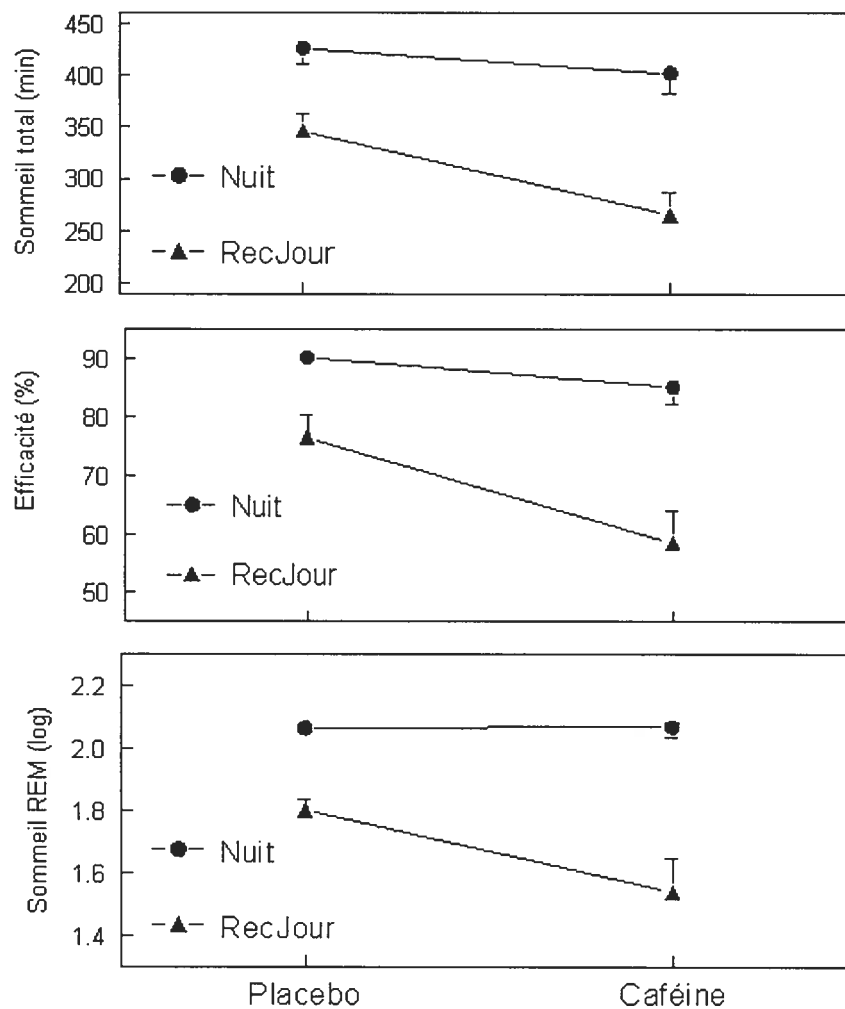
Le Tableau 2 montre les moyennes et les erreurs-types des paramètres de sommeil pour les groupes NUIT et RECJOUR lors des conditions placebo et caféine ainsi que les valeurs F et p lorsque des effets significatifs sont trouvés. Comparativement au groupe NUIT, le groupe RECJOUR a montré une latence au sommeil plus courte, moins de minutes de stade 2 et un pourcentage plus élevé de SLP. Comparée à la condition placebo, la caféine a augmenté significativement la latence au sommeil, le pourcentage de temps passé en stade 1 et le nombre de minutes passées en stade 2 tandis qu'elle a diminué significativement le nombre de minutes passées en SLP dans les deux groupes. Des interactions significatives ont été observées pour les durées totales de sommeil et d'éveil, pour l'efficacité de sommeil et pour la quantité de sommeil REM (minutes et pourcentage). Ces interactions sont illustrées sur la Figure 6. L'analyse de contrastes révèle que la caféine a réduit l'efficacité de sommeil de façon plus prononcée dans le groupe RECJOUR ( $F(1,32)=59.5$ ;  $p<0.001$ ) que dans le groupe NUIT ( $F(1,32)=4.6$ ,  $p=0.04$ ). Comparativement au placebo, la caféine a augmenté le nombre total de minutes d'éveil ( $F(1,32)=29.7$  ;  $p<0.001$ ) et a diminué le nombre total de minutes de sommeil ( $F(1,32)=41.8$  ;  $p<0.001$ ) dans le groupe RECJOUR seulement. De plus, seul le groupe RECJOUR a montré une diminution du sommeil REM suite à l'administration de la caféine ( $F(1,32)=12.9$  ;  $p=0.001$ , pour les minutes;  $F(1,32)=3.7$  ;  $p=0.06$ , pour le pourcentage).



Tableau 2. Paramètres de sommeil. Moyennes et erreur type des données brutes. (\*) Les variables ont été transformées en log.

VARIABLES	Moyenne et erreur type				Effets		
	Nuit		Rec.Jour		GROUPE	CONDITION	INTERACTION
	Placebo	Caféine	Placebo	Caféine			
Latence au sommeil (min)*	7.8 (1.4)	19.7 (4.8)	3.6 (1.0)	6.4 (1.7)	F(1,32)=14.6 p<0.001	F(1,32)=26.7 p<0.001	n.s.
Latence au sommeil REM*	63.5 (3.6)	58.1 (4.0)	58.1 (9.7)	53 (12.4)	n.s.	n.s.	n.s.
Durée totale de sommeil (min)	426.1 (16.0)	401.9 (18.6)	346.2 (16.3)	264.5 (22.7)	F(1,32)=19.3 p<0.001	F(1,32)=35.1 p<0.001	F(1,32)=10.3 p=0.003
Durée totale de l'éveil (min)*	33.0 (7.4)	40.4 (9.2)	61.7 (9.3)	146.3 (22.5)	F(1,32)=19.6 p<0.001	F(1,32)=27.0 p<0.001	F(1,32)=6.3 p=0.017
Efficacité de sommeil	90.1 (1.6)	85.1 (2.9)	76.5 (3.9)	58.5 (5.5)	F(1,32)=16.2 p<0.001	F(1,32)=48.5 p<0.001	F(1,32)=15.5 p<0.001
Stade 1 (min)*	28.4 (4.5)	32.5 (3.7)	25.0 (4.0)	26.2 (3.9)	n.s.	n.s.	n.s.
Stade 2 (min)	279.9 (10.2)	253.0 (11.9)	211.9 (14.5)	162.9 (14.7)	F(1,32)=22.6 p<0.001	F(1,32)=24.2 p<0.001	n.s.
SLP (min)*	16.3 (5.1)	12.6 (3.7)	43.8 (10.0)	30.4 (8.0)	n.s..	F(1,32)=5.4 p=0.03	n.s.
Sommeil REM (min)*	101.6 (7.4)	103.8 (7.9)	65.6 (5.6)	45.3 (6.5)	F(1,32)=18.2 p<0.001	F(1,32)=6.6 P=0.02	F(1,32)=6.3 p=0.02
% Stage 1*	6.6 (1.0)	8.2 (1.0)	7.4 (1.2)	10.3 (1.4)	n.s.	F(1,32)=16.3 p<0.001	n.s.
% Stage 2*	66.0 (1.3)	63.27 (1.4)	60.9 (3.0)	63.6 (3.3)	n.s.	n.s.	F(1,32)=4.02 p=0.05
% SLP*	3.8 (1.2)	3.1 (1.0)	12.6 (2.8)	10.0 (2.5)	F(1,32)=7.5 P=0.010	n.s.	n.s.
% Sommeil REM	23.7 (1.3)	25.4 (1.5)	19.1 (1.3)	16.1 (1.9)	F(1,32)=14.2 p<0.001	n.s.	F(1,32)=4.6 p=0.04

**Figure 6.** Temps total du sommeil, efficacité de sommeil et temps total en REM (en log) pour les groupes NUIT et RECJOUR et les conditions Placebo et Caféine



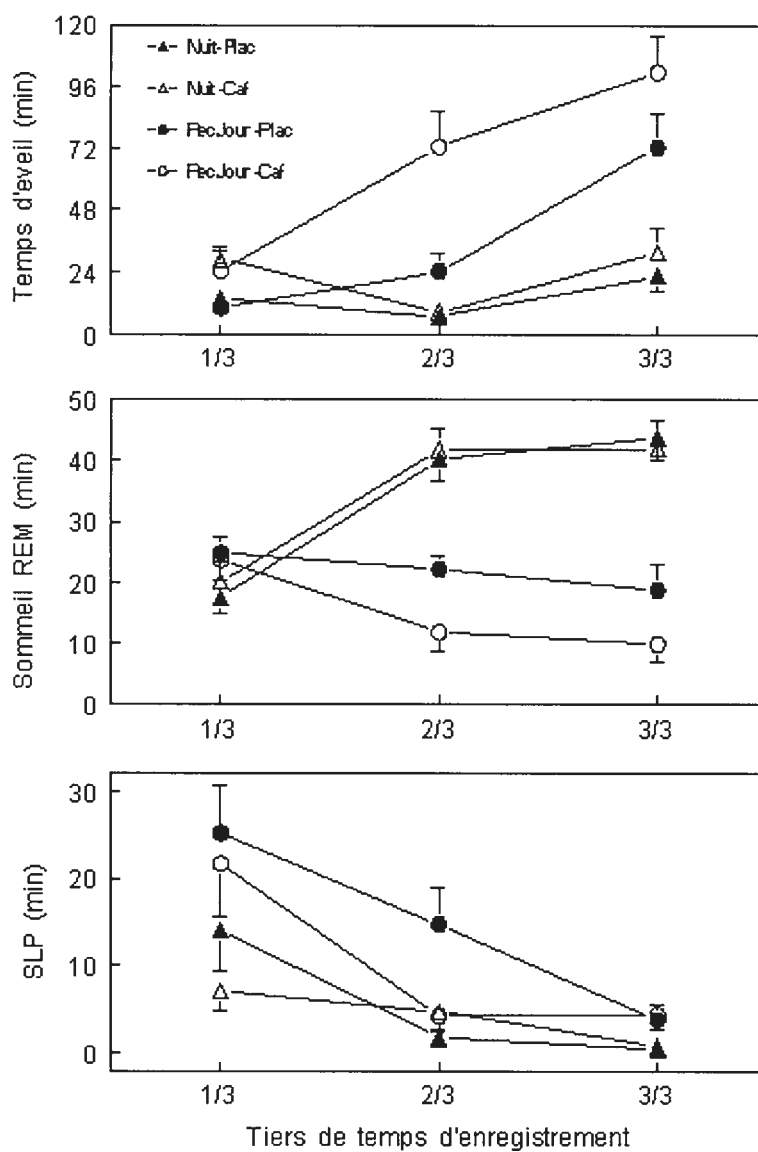
Les analyses de minutes d'éveil, de sommeil REM et de SLP par tiers de nuit sont représentées dans la Figure 7. Ainsi, une interaction significative entre le groupe, la condition et le moment de la nuit a été trouvée pour le nombre de minutes d'éveil ( $F(2,64)=4.5$  ;  $p=0.002$ ,  $\epsilon=1$ ). L'analyse d'effet simple montre que comparativement au placebo, la caféine a augmenté significativement le nombre de minutes d'éveil lors du premier tiers de l'épisode de sommeil ( $F(1,32)=20.9$  ;  $p<0.001$ ) de façon similaire chez les deux groupes. Lors du deuxième tiers, il y a une interaction significative entre le groupe et la condition ( $F(1,32)=19.2$  ;  $p<0.001$ ). L'analyse de contraste nous permet de constater que la caféine a seulement affecté le groupe RECJOUR ( $F(1,32)=19.2$  ;  $p=0.001$ ). Lors du dernier tiers de l'épisode de sommeil un effet de groupe ( $F(1,32)=17.6$  ;  $p<0.001$ ) et de condition ( $F(1,32)=10.9$  ;  $p=0.002$ ) sont observés. Ainsi, le groupe RECJOUR et la condition caféine présentaient plus d'éveil que le groupe NUIT et la condition placebo respectivement.

Si on regarde le temps passé en sommeil REM, on observe des interactions significatives entre le groupe et la condition ( $F(1,32)=11.3$ ;  $p=0.002$ ) et entre le groupe et le tiers de l'épisode de sommeil ( $F(2,64)=24.2$ ;  $p<0.001$ ). Ainsi, seulement le groupe RECJOUR a montré une diminution du sommeil REM après l'administration de la caféine ( $F(1,32)=21.2$ ;  $p<0.001$ ). Ce groupe a également montré moins de sommeil REM lors du deuxième ( $F(1,32)=43.5$  ;  $p<0.001$ ) et troisième tiers de l'épisode de sommeil ( $F(1,32)=30.4$  ;  $p<0.001$ ) que le groupe Nuit.

Les analyses du temps passé en SLP montre une interaction significative entre le groupe, la condition et le tiers de l'épisode de sommeil ( $F(2,64)=4.4$  ;  $p=0.02$ ,  $\epsilon=0.82$ ). L'analyse des effets simples nous indique que lors du premier tiers d'enregistrement, le groupe RECJOUR a montré plus de minutes de SLP que le

groupe NUIT ( $F(1,32)=4$ ,  $p=0.05$ ) et la condition caféine a diminué le nombre de minutes de SLP ( $F(1,32)=6.5$  ;  $p=0.02$ ) comparativement à la condition placebo. Lors du deuxième tiers l'interaction entre le groupe et la condition était significative ( $F(1,32)=9.9$  ;  $p=0.004$ ) montrant que la caféine a diminué le SLP dans le groupe RECJOUR seulement. Un effet significatif de groupe est présent lors du dernier tiers de l'épisode de sommeil ( $F(1,32)=4.7$  ;  $p=0.04$ ). Le nombre de minutes de SLP était significativement plus élevé chez les RECJOUR que chez le groupe NUIT.

**Figure 7. Temps d'éveil, sommeil REM et SLP par tiers de temps d'enregistrement pour les conditions placebo et caféine et les groupes NUIT et RECJOUR**



## **5. DISCUSSION**

Dans notre étude, l'administration de caféine a augmenté la latence à l'endormissement et le pourcentage de stade 1 et elle a diminué le nombre de minutes de stade 2 et de SLP comparativement à la condition placebo. Ces effets de la caféine ne sont pas influencés par la pression homéostatique ou le moment circadien. La caféine a eu un effet plus marqué sur l'efficacité de sommeil lorsqu'elle était administrée avant l'épisode de sommeil de récupération de jour qu'avant un épisode nocturne de sommeil. De plus, elle a augmenté le nombre de minutes d'éveil et elle a diminué les nombre total de minutes de sommeil et le temps passé en REM de façon significative seulement lorsqu'elle a été administrée avant le sommeil de récupération de jour. À la lumière des ces résultats, nous pouvons conclure que la caféine a eu un effet plus prononcé sur le sommeil diurne et ce même dans une situation où les participants ont été privés de sommeil.

### **5.1. Sommeil nocturne et sommeil de récupération de jour**

Comparativement à l'épisode de sommeil nocturne, le sommeil de récupération de jour était caractérisé par une plus grande proportion de SLP, une latence au sommeil plus courte ainsi que moins de stade 2 et ce peu importe la condition. Ces différences entre le sommeil de récupération de jour et le sommeil de nuit ont déjà été démontrées antérieurement (Gaudreau et al 2001, Weitzman and Kripke, 1981). Lors du sommeil de récupération de jour, il y a une manipulation

simultanée des processus homéostatique et circadien de la régulation du cycle éveil-sommeil. Ainsi, d'un côté, le sommeil est initié après un long éveil et donc la pression homéostatique est très élevée, ce qui explique que comparativement à l'épisode de sommeil nocturne, le sommeil de récupération de jour était caractérisé par une proportion de SLP plus élevée et une latence au sommeil plus courte. De l'autre côté, le sommeil est imposé pendant le jour, moment auquel l'horloge biologique est programmée pour envoyer un fort signal circadien d'éveil, ce qui explique la diminution du sommeil et des minutes passées en stade 2 observé lors de l'épisode de sommeil de jour.

Il est important de noter que l'augmentation du nombre de minutes de SLP observée lors du sommeil de récupération de jour est plus forte lors du premiers tiers. Une augmentation plus importante du SLP au début d'un épisode de sommeil suite à une privation de sommeil a été démontré plusieurs fois (Gaudreau, 2001, Achermann et al. 1993).

Les études de désynchronisation forcée ont déjà démontré que la dernière partie du sommeil, lorsque la pression homéostatique est diminuée, est plus vulnérable au signal circadien d'éveil (Dijk and Czeiler, 1995). Ainsi, lorsque nous avons évalué les épisodes de sommeil par tiers nous avons constaté que les personnes qui dormaient le jour avaient plus d'éveil comparativement aux personnes qui dormaient la nuit et que la plus grande quantité d'éveil se retrouvait à la fin de l'épisode de sommeil de jour peu importe la condition.

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

Les effets de la caféine sur la latence au sommeil, les stades 1, 2 et le SLP observés dans notre étude avaient déjà été observés par d'autres équipes de travail (Drapeau et al 2006, Karacan et al 1976, Landolt et al 1995). Comme il a été indiqué, l'effet stimulant de la caféine sur le système nerveux central se fait grâce au blocage des récepteurs de l'adénosine (Fredholm, 2001), un neurotransmetteur intimement lié à la régulation du cycle éveil-sommeil et plus précisément au processus homéostatique (Basheer et al 2000, Porkka-Heiskanen et al 1997, Wurts et Edgar, 2000). Il a été proposé que l'adénosine promeut le sommeil par l'inhibition de l'action du télencéphale basal, un centre importante du maintien d'éveil relié à d'autres centres sous-corticaux de maintien de l'éveil. Ainsi, lorsque l'adénosine est bloquée par un antagoniste, comme la caféine, les centres de maintien de l'éveil continuent à être "actifs", ce qui explique la latence au sommeil plus longue et la diminution de sommeil non-REM, soit du stade 2 et du SLP.

Lors de l'analyse par tiers de l'enregistrement de l'épisode de sommeil, on constate que le nombre de minutes de SLP est diminué par la caféine à partir du premier tiers chez les deux groupes. Au niveau du 2<sup>ème</sup> tiers, cet effet semble plus fort chez le groupe qui dormait le jour, mais en fait, le groupe NUIT avait déjà un niveau très bas du SLP. L'absence d'effet pour le groupe NUIT peut donc s'expliquer par un effet plancher. D'autres effets de la caféine ont été aussi plus forts sur le sommeil de récupération de jour. Ainsi, après l'administration de la caféine, le sommeil de récupération de jour a montré une plus grande diminution de l'efficacité de sommeil, du nombre de minutes d'éveil ainsi du nombre de minutes de sommeil total et de sommeil REM comparativement à l'épisode de sommeil nocturne.



Dans une publication récente (Gaudreau et al. 2001), il a été proposé que la quantité de SLP soit cruciale pour la consolidation du sommeil lorsque l'horloge biologique envoie un fort signal d'éveil. Nos résultats corroborent cette proposition. Ainsi, la diminution du nombre de minutes de SLP par la caféine a un effet plus dramatique sur l'efficacité de sommeil et sur le nombre de minutes d'éveil surtout à partir du deuxième tiers chez le groupe de sommeil de jour que sur le sommeil nocturne. Ceci peut s'expliquer par le fait que le signal circadien d'éveil est plus perturbateur lorsque nous avons moins de SLP. Les résultats d'une étude récente confirment notre interprétation sur la relation entre le SLP et le signal d'éveil circadien. En effet, Deboer et ses collaborateurs (2003) ont observé que le niveau de décharges des les noyaux suprachiasmatiques (NSC) chez le rat variait au cours des 24 heures, avec des patrons de décharge plus élevés pendant le jour subjectif et moins élevés pendant la nuit subjective. De plus, les niveaux élevés de décharge des NSC étaient également corrélés à une activité neuronale intense et désynchronisée, soit à l'éveil et au sommeil REM, tandis que les niveaux faibles de décharge des NSC étaient corrélées à une activité neuronale plus synchronisée, soit au SLP. Ceci a été étudié à tous les moments du cycle circadien puisque le rat n'a pas d'épisodes de sommeil et d'éveil consolidés. Cette équipe a aussi imposé aux rats une privation sélective du SLP. Ainsi ils ont constaté que lorsque le SLP est empêché, les niveaux de décharge des NSC se maintiennent élevées et ils n'atteignent jamais les bas niveaux de décharge observés pendant le SLP lors d'une nuit normale. Ceci supporte notre interprétation selon laquelle la diminution du nombre de minutes passées en SLP par la prise de caféine lors de l'épisode de sommeil de jour résulte en une consolidation de sommeil plus pauvre et une durée de l'éveil plus élevée puisque le taux de décharge des NSC pourrait être plus élevé.

L'effet de la caféine sur le sommeil REM est aussi plus marqué à la fin de l'épisode de sommeil de jour. Ainsi, lors d'une nuit normale la plus grande quantité de sommeil REM se trouve lors de la deuxième moitié de l'épisode de sommeil. C'est que nous observons chez le groupe NUIT peu importe la condition. Par contre, lors du sommeil diurne, à partir du deuxième tiers, le nombre de minutes de sommeil REM reste constant au cours de l'épisode de sommeil dans la condition placebo tandis que dans la condition caféine le sommeil REM diminue au cours de l'épisode de sommeil. Nous avons mentionné auparavant que le nombre total de minutes de sommeil est seulement affecté par la caféine lorsqu'elle est administrée avant l'épisode de sommeil de jour. Comme cette diminution de sommeil est due principalement à l'augmentation de l'éveil à la fin de l'épisode de sommeil, la perte de sommeil ce fait au détriment du sommeil REM.

Dans notre étude, tous les participants ont arrêté de consommer de la caféine à midi lors de la journée expérimentale. Étant donné que le groupe RECJOUR commençait à dormir le matin suivant, le délai entre l'arrêt de la consommation de caféine et le premier échantillon de salive était plus long dans le groupe RECJOUR que dans le groupe NUIT. Ceci explique la différence du niveau de caféine lors du Prétraitement entre les groupes et aussi qu'à l'heure du coucher la différence entre les niveaux de caféine dans les conditions caféine et placebo soit plus prononcée chez le groupe RECJOUR que chez le groupe NUIT. Cependant, nous ne croyons pas que cette différence explique l'effet plus fort de la caféine sur l'épisode de sommeil de récupération de jour. En fait, comme il est illustré dans la Figure 4, cette différence diminue au cours de l'épisode de sommeil et à l'heure du lever les deux groupes montrent la même différence dans le niveau de caféine entre la condition caféine et la condition placebo. Ceci contraste avec les effets de la caféine qui sont similaires dans

les deux groupes au début de l'épisode de sommeil mais qui sont plus forts à partir du deuxième tiers sur l'épisode de sommeil de récupération de jour.

### **5.3. Les effets du vieillissement**

Le vieillissement affecte le sommeil. En fait, des changements sur le cycle éveil-sommeil se produisent dès le milieu de l'âge adulte (pour une revue lire Carrier et Drapeau, 2003). Nous avons ainsi voulu nous assurer que les effets de la caféine à différents moments circadiens n'étaient pas influencés par un effet d'âge. Ainsi, une seule interaction triple a été observée sur le nombre de minutes passé en stade 1 et elle est difficile à interpréter. Toutefois, nous avons observé, peu importe la condition ou le moment de l'épisode de sommeil, que les personnes d'âge moyen ont des latences au sommeil plus longues, plus d'éveil et montrent un sommeil plus court, avec moins de minutes de REM et de SLP que chez les jeunes. Ces résultats ont déjà été corroborés par d'autres chercheurs (Landolt et al., 1996. Larsen et al.1995, Carrier et al, 1997). Étant donné que les personnes d'âge moyen ont moins de SLP que les jeunes, nous nous serions attendus à ce que la caféine ait un effet plus fort sur l'efficacité de sommeil des personnes d'âge moyen lors de l'épisode de sommeil de jour, ce que nous n'avons pas observé. Cependant nous comptons que très peu de participants par groupe d'âge, ce qui peut altérer les résultats, il est possible que nous n'avions pas la puissance statistique suffisante pour détecter un effet significatif.

## 5.4. Les effets du sexe

De la même façon que avec le facteur âge, nous avons voulu constater que le sexe n'avait pas un impact différentiel sur les effets de la caféine sur le sommeil de nuit ou de récupération de jour.

Lors des analyses avec le facteur sexe, aucun effet simple n'était significatif. Ceci contraste avec les résultats d'autres équipes de travail qui ont suggéré que le sommeil des hommes est plus détérioré avec le vieillissement que celui de femmes (Webb, 1982, Wauquier et van Sweden, 1992) et qu'au milieu de l'âge adulte, les femmes ont plus de SLP et d'AOL comparé aux hommes, spécialement lors du premier cycle de sommeil non-REM. Cependant l'impact de l'effet du sexe varie beaucoup d'une étude à l'autre. (Armitage et al 1995, Ehlers and Kupfer, 1997, Carrier et al 2001). De plus, d'autres études n'ont pas trouvé des différences significatives inter-sexes, spécialement lors que les sujets étaient entre 20 et 30 ans (Armitage, 1995, Armitage et al. 2000a et b, Dijk et al. 1989). Il faut aussi noter que la plupart de ces études ne contrôlaient pas le moment du cycle menstruel auquel les femmes étaient évaluées.

Nous avons trouvé toutefois que les femmes, lors du sommeil de récupération de jour, ont plus de minutes et de pourcentage d'éveil, moins de minutes et de pourcentage de sommeil REM et moins d'efficacité de sommeil, peu importe la condition. À la lumière de ces résultats, le sommeil des femmes semble plus sensible à la privation de sommeil et au fait de dormir pendant le jour que les hommes. Ceci diffère des résultats d'une étude de l'équipe de Armitage (Armitage et al 2001) qui montrent une augmentation plus marquée de l'AOL chez les jeunes femmes après 40

heures de privation de sommeil comparées aux hommes. Par contre, lors de cette étude toutes les participantes prenaient des contraceptifs, qui influencent le sommeil (Baker, Mitchell and Driver, 2001) et le moment du cycle menstruel auquel les filles étaient évaluées n'était pas contrôlé. Il est aussi important d'observer que le sommeil de récupération arrivait au cours de la nuit après une plus longue privation que la notre. Une autre étude n'a pas trouvé de différences entre les hommes et les femmes lors du sommeil de récupération après 25 heures de privation (Carrier et al 2001). Cette étude, comme la nôtre a étudié des femmes jeunes et des femmes d'âge moyen. Des recherches futures, tel que suggéré dans la section qui suit, sont nécessaires pour clarifier les contradictions trouvées dans la littérature.

## 6. CONCLUSION ET RECHERCHES FUTURES

En conclusion, la caféine a un effet plus marqué sur l'efficacité de sommeil, sur le temps totale de sommeil et sur le sommeil REM lorsqu'elle est consommée avant l'épisode de sommeil de jour. De plus, l'effet de la caféine est plus fort à la fin de l'épisode de sommeil de jour. Ceci peut être expliqué par l'action combinée de la diminution de la pression homéostatique et de l'augmentation du signal circadien d'éveil au cours du sommeil. D'autre part, nous suggérons que la quantité de SLP est primordiale pour une bonne consolidation du sommeil diurne. Ceci peut expliquer que la diminution du nombre des minutes passé en SLP du à la consommation de caféine augmente l'impact du signal circadien d'éveil sur le sommeil.

Certaines études récentes (Beaumont et al.2004, Babkoff et al 2002, Jay et al 2006) ont proposé l'utilisation de la caféine afin de contrecarrer la baisse de vigilance du au décalage horaire ou au travail de nuit (combinaison de privation de sommeil et phase circadien anormale). Cependant, à la lumière de nos résultats, la décision de prendre de la caféine pendant la nuit doit se faire avec précautions du aux effets marqués de la caféine sur le sommeil de récupération de jour, et ce spécialement pour qui ont un sommeil léger, comme par exemple les personnes d'âge moyen.

Toutefois, il faut admettre que les conditions d'évaluation de notre étude n'étaient pas très écologiques. Ainsi, les participants ont passé la nuit de privation en "routine constante" c'est-à-dire, au lit et avec les lumières tamisées, des facteurs qui clairement ne favorisent pas une bonne vigilance. Ces conditions environnementales étaient nécessaires afin d'évaluer les rythmes circadiens (données non présentées). Or

la caféine est souvent consommée dans des environnements où les sujets sont actifs. Comme certaines études ont montré que les effets de la caféine étaient modulés par le niveau de stress (Boulenger et al., 1986) Il serait intéressant de réaliser ce même type d'étude mais dans des environnements plus proches de la vie habituelle comme en simulation de travail de nuit ou lors d'un vol transméri dien.

Nous avons été en mesure d'analyser ensemble tous les participants sans considérer le sexe et l'âge dû à l'absence d'interaction significative impliquant un des ces facteurs, la condition et le groupe. Par contre, il est possible que nous n'ayons pas assez de puissance statistique pour pouvoir détecter des effets significatifs pour ces variables à cause du nombre limité de participants. Il serait donc important de répéter l'expérience avec plus des sujets. Ce point est d'autant plus important vu que des sujets différents ont participé aux groupes NUIT et RECJOUR. Un protocole pour lequel les mêmes sujets sont évalués le jour et la nuit aurait augmenté la probabilité de trouver des effets significatifs de l'âge et du sexe.

L'étude de l'impact de la caféine sur le sommeil à différents moments circadiens nous aide non seulement à améliorer la qualité de vie des personnes qui en prennent pour mieux gérer le décalage horaire ou le travail de nuit mais aussi à mieux comprendre les mécanismes qui soutiennent le sommeil. De façon immédiate, il sera très important de poursuivre cette étude en effectuant l'analyse spectrale afin de corroborer les résultats observés lors des analyses des paramètres de sommeil. De plus, tel que mentionné dans l'introduction, cette technique permet une évaluation plus précise du processus homéostatique. D'ailleurs, si le rôle du SLP dans le maintien de la continuité du sommeil diurne est corroboré par d'autres études ainsi que par l'analyse de l'AOL, nous aurons avancé dans notre compréhension des facteurs qui

aident à faire face à des situations où les systèmes de régulation du sommeil sont mis au défi comme par exemple les conditions de vie des astronautes dans l'Espace, ou à des populations concrètes tel que les personnes âgées, les personnes aveugles ou certaines maladies comme l'hypersomnie qui ont une grande somnolence pendant la journée. D'autre part, de nouveaux traitements, plus convenablement adaptés à la vraie nature de notre sommeil pourront se mettre en place pour contrecarrer la somnolence au mauvais moment circadien ou en situation de privation de sommeil sans détériorer le sommeil subséquent. Ainsi, les recherches futures devraient évaluer différentes doses de caféine lors de privations de sommeil plus et moins longues. Il serait aussi intéressant d'étudier l'effet de la suppression du SLP par la prise de caféine à tous les moments circadiens à l'aide de la désynchronisation forcée ou de comparer le sommeil de récupération de jour après d'une privation sélective de SLP ou en encore on pourrait étudier le cas contraire, soit le sommeil de récupération de jour après l'administration d'un agoniste de l'adénosine ou d'un agent augmentant le SLP. Ceci nous permettra de mieux définir la relation entre les processus homéostatique et circadien et l'impact de la prise de caféine.

Il serait aussi important d'investiguer si l'effet de la caféine à différentes phases circadienne est modulé par des différences individuelles telles que le sexe, l'âge, la personnalité, les patrons habituels de consommation ou la sensibilité subjective à la caféine. Ainsi par exemple, certaines études ont montré que le cycle menstruel influence le métabolisme de la caféine (Kalow, 1985), il serait important de mieux évaluer si les différences sexuelles modulent l'impact de la caféine sur le cycle éveil sommeil. Également, il serait important de comprendre la relation entre les hormones, la régulation du cycle éveil- sommeil et la prise de substance comme la caféine, ainsi par exemple, il se peut que la caféine ait un effet plus anxiogène



lorsqu'elle est administrée pendant la pente ascendante de la sécrétion du cortisol. Finalement, il a été suggéré dans la littérature (Murillo-Rodriguez et al. 2004) que la capacité de réponse des récepteurs adénoenergiques diminue avec l'âge, ce qui expliquerait leur diminution de SLP. Il serait donc intéressant de comparer l'effet de la caféine sur un épisode de sommeil de récupération de jour sur des jeunes et des personnes d'âge moyen avec des échantillons plus grands. Nous pourrions tirer des conclusions sur la relation entre les systèmes de neurotransmission cérébraux qui soutient le sommeil et les processus homéostatique et circadien de régulation du cycle éveil sommeil.

Ce type d'études peut aussi nous aider à clarifier les divergences entre les différentes études. Enfin, pour raffiner les connaissances sur l'effet de la caféine sur la vigilance et le sommeil il serait intéressant de savoir s'il y a des corrélations entre les différents facteurs interpersonnels. Ainsi, par exemple, peut-être que les personnes très sensibles à la caféine sont aussi des personnes anxieuses, et alors, leur sensibilité à la caféine serait plutôt du à leur anxiété que à une vraie différence au niveau du système adénoenergique. Finalement, l'utilisation des nouvelles techniques d'exploration du cerveau tel que l'imagerie par résonance magnétique ainsi que les avancements dans la connaissance des gènes s'avèrent très intéressants pour comprendre ces différences inter-personnelles ainsi que toute autre manipulation du cycle éveil-sommeil.

Enfin il est très important de continuer à approfondir dans l'étude du sommeil. Son importance pour la vie et pour le correct fonctionnement de tous les systèmes qui intègrent un organisme est reconnue. L'application autant théorique que pratique de tout nouveau savoir sur les fonctions du sommeil et son lien avec d'autres fonctions

physiologique tel que, par exemple, le système immunitaire ou cardiovasculaire est immédiat est très précieuse.

## Sources documentaires

- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DMS-IV-TR (4e éd. Rév.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Achermann, P., Dijk, D.-J., Brunner, D.P. & Borbély, A.A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Research Bulletin* 31, 97-113.
- Adrien, J. (2001). Adenosine in sleep regulation. *Revue Neurologique* 157, (11 Pt 2), 7-11.
- Alkaysi, H.N., Shiekh Salem, M., & El Sayed, Y.M. (1988). High performance rapid chromatographic analysis of caffeine concentrations in plasma and saliva. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 13, 109-115.
- Armitage, R. (1995). The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. *Sleep*, 18 (5), 334-341
- Armitage, R., Hoffmann, R., Trivedi, M & Rush, A.J. (2000a). Slow-wave activity in NREM sleep: sex and age effects in depressed outpatients and healthy controls. *Psychiatric Research*, 95. 201-213.
- Armitage, R., Hoffmann, R., Fitch, T., Trivedi, M. & Rush, A.J. (2000b). Temporal characteristic of delta activity during NREM sleep in depressed outpatients and healthy adults: group and sex effects. *Sleep*, 23 (5), 607-617.
- Armitage, R., Smith, C., Thompson, S. & Hoffmann, R. (2001). Sex differences in Slow-Wave Activity in response to sleep deprivation. *Sleep research online*, 4 (1), 33-41.
- Axelrod, R. & Reichenenthal, J. (1953). The fate of caffeine in man and a method for its estimation in biological materials. *Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics*, 107, 519-523.

- Babkoff, H., French, J., Whitmore, J. & Suthermin, R. (2002). Single-Dose bright light and/or caffeine effect on nocturnal sleep. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 73, 341-350.
- Baker, F.C., Mitchell, D. & Driver, H.S. (2001). Oral contraceptives alter sleep and raise body temperature in young women. *European Sleep Research Society*, 424, 729-737.
- Barone, J.J. & Roberts, H.R. (1996). Caffeine consumption. *Food and Chemical Toxicology*, 34, 119-129.
- Basheer, R., Sherin, J.E., Saper, C.B., Morgan J.U., McCarley, R.W. & Shiromani, P.J. (2000). Adenosine as a biological signal mediating sleepiness following prolonged wakefulness. *Biological Signals and Receptors* 9, 319-327.
- Bear, M.F. Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2001). Chapitre 19: Rythmes du cerveau. Dans Bear, M.F. Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (Eds.). *Neurosciences. À la découverte du cerveau* (pp. 634-667). Edition Pradel.
- Beaumont, M., Batéjat, D., Piérard, C., Van Beers, P., Denis, J.B., Coste, O., Doireau, P., Cauffard, F., French, J. & Lagarde, D. (2004). Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. *Journal of Applied Physiologie* 96, 50-58.
- Ben Amar, M. (2002). Chapitre 14: Caféine et autres méthylxanthines. Dans Leonard, L. & Ben Amar, M. (Eds.). *Les psychotropes. Pharmacologie et toxicomanie*. Montréal: Presse de l'Université de Montréal.
- Benington JH & Heller HC. (1995). Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Progress in Neurobiolgy*, 45, 347-360.
- Benoit, O., Lacombe, J., Bourd, G., Foret, J & Marc, M.-E. (1981). Durée habituelle du sommeil, modification du rythme veille-sommeil et éveils nocturnes. *Rev Electroencephalogr europsychiol Clin*, 11, 89-95.
- Blanco-Centurion, C, Xu, M., Murillo-Rdriguez, E., Gerashchenko, D., Shiromani, A.M, Salin-Pascual, R.J., Hof, P.R. & Shiromani, P.J. (2006). Adenosine and sleep homeostasis in the basal forebrain. *The Journal of Neuroscience*, 26 (31), 8092-8100.

- Bonati, M. and Garattini, S. (1984). Section III: Interspecies comparison of caffeine disposition. In *Caffeine Perspectives From Recent Research*, under direction of P.B. Dew. Berlin, Springer-Verlag, 48-56.
- Bonnet MH (1989) The effect of sleep fragmentation on sleep and performance in younger and older subjects. *Neurobiology of Aging*, 10(1):21-5.
- Bonnet, M.H., Gomez, S., Wirth, O. & Arand, D.L. (1995). The use of caffeine versus prophylactic naps in sustained performance. *Sleep* 18 (2), 97-104
- Borbely AA, Tobler I. (1996) Sleep regulation: relation to photoperiod, sleep duration, waking activity, and torpor. *Progress in Brain Research*;111, 343-8.
- Borbely AA. (1982) A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*.1(3), 195-204.
- 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.
- Bos, N.P. & Mirmiran, M. (1990). Circadian rhythms in spontaneous neuronal discharges of the cultured suprachiasmatic nucleus. *Brain Research* 511, 158-162.
- Boulenger, J.P., Marangos, P.J., Zander, K.J. and Hanson, J. (1986). Stress and caffeine. Effects on central adenosine receptors. *Clinical Neuropharmacology*, 9, 79-83
- Boutrel, B. & Koob, G.F. (2004). What keeps up awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep* 27 (6), 1181-1194.
- Brendel DH, Reynolds CF 3rd, Jennings JR, Hoch CC, Monk TH, Berman SR, Hall FT, Buysse DJ, Kupfer DJ. (1990). Sleep stage physiology, mood, and vigilance responses to total sleep deprivation in healthy 80-year-olds and 20-year-olds. *Psychophysiology*, 27(6):677-85.
- Brezinova, V. (1974). Sleep cycle content and sleep cycle duration *British Journal of Clinical Pharmacology* 1, 203-208.

- Bruce, M., Scott, N., Lader, M. & Marks, V. (1986). The psychopharmacological and electrophysiological effects of single doses of caffeine in healthy human subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 22, 81-87.
- Bruce, M.S. (1990). The anxiogenic effects of caffeine. *Postgraduate Medical Journal* 66 (2), 18-24.
- Burg, A.W. (1975). Physiological disposition of caffeine. *Drug Metabolism Reviews*, 4, 199-228.
- Carrier, J., Monk, T.H., Buysse, D.J. & Kupfer, D.J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20-59 y). *Journal of Sleep Research* 6, 230-237.
- 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 (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 38(2):232-42.
- Carrier, J. (2003). Sommeil et hormones sexuelles. *Doul et Analg.*, 2, 99-104
- Carrier, J. & Drapeau, C. (2003). Sommeil et rythmes circadiens au cours du Vieillessement. Dans G. Labrecque et M. Sirois-Labrecque (Éditeurs), *Chronopharmacologie : Rythmes biologiques et administration des médicaments*, p. 37-65
- 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 (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, 38, 232-242.
- Charney, D.S., Galloway, M.P. & Heninger, G.R. (1984). The effects of caffeine on plasma MHPG, subjective anxiety, autonomic symptoms and blood pressure in healthy humans. *Life Sciences*, 35, 135-144.
- Childs J (1978). Caffeine consumption and target scanning performance. *Human factors*, 20, 91-96.

- Clubley, M., Bye, C.E., Henson, T.A., Peck, A.W. & Riddington, C.J. (1979). Effects of caffeine and cycline alone and in combination on human performance, subjective effects and EEG activity. *British Journal of Pharmacology* 7, 157-162.
- Curatolo, P.W. & Robertson, D (1983). The health consequences of caffeine. *Annals of internal medicine*. 98 (1), 641-653
- Czeisler, C.A., Weitzman, E.D., Moore-Ede, M.C., Zimmerman, J.C. & Kronauer, R.S. (1980). Human sleep: its duration and organization depends on its circadian phase. *Science*, 210, 1264-1267.
- Deboer, T., Vansteensel, M.J., D etari, L. & Meijer, J.H. (2003). Sleep states alter activity of suprachiasmatic nucleus neurons. *Nature Neuroscience*, 6 (10), 1086-1090.
- 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 (3), 207-219
- Dijk, D.J., Beersma, D.G.M. & Bloem, G.M. (1987). Sex differences in sleep EEG of young adults: visual scoring and spectral analysis. *Sleep*, 12 (6), 500-507.
- Dijk, D-J, Hayes, B. & Czeisler, C.A (1993). Dynamics if electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in me: effect of sleep deprivation. *Brain Research*, 626, 190-19.
- Dijk D.J., & Czeiler, C.A. (1995). Contribution of circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *The Journal of Neuroscience*, 15 (5). 3526-3538.
- 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.
- Dorfman, L.J. & Jarvik, M.E. (1970). Comparative stimulant effects and diuretic actions of caffeine and theobromine in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 11, 869-872.

- Drapeau, C., Hamel-Hebert, I., Robillard, R., Selmaoui, B., Filipini, D. & Carrier, J. (2006). Challenging sleep in aging : The effects of 200 mg of caffeine during evening in young and middle-aged moderate caffeine consumers. *Journal of Sleep Research*, 15, 133-141
- Ehlers, C.L. & Kupfer, D.J. (1997). Slow-wave sleep: do young adult men and women age differently?. *European Sleep Research Society*. 6, 211-215.
- File, S.A., Bond, A.J. & Lister, R.G. (1982). Interaction between effects of caffeine and lorazepam in performance test and self-rating. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2, 102-106.
- Fine, B.J., Kobrick, J.L., Lieberman, H.R., Larlowe, B., Ryley, R.H. & Tharion, W.J. (1994). Effects of caffeine or dyphenhydramine on visual vigilance. *Psychopharmacology* 114, 233-238.
- Franks, H.M., Hagendorn, H., Hensley, V.R., Hensley, W.J. & Starmer, G.A. (1975). The effects of caffeine on human performance alone and in combination with ethanol. *Psychopharmacologia* 45, 177-181.
- Fredholm, B.B., Ijzerman, A.P., Jacobson, K.A., Klotz, K-N & Linden, J. (2001). International Union of pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacological reviews*, 53 (4). 527-552.
- 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 (3), 461-8.
- Geraschenko, D. & Shiromani, P.J. (2004). Different neuronal phenotypes in the lateral hypothalamus and their role in sleep and wakefulness. *Molecular Neurobiology* 29, 41-59.
- Goldstein, A., Kaizer S., & Warren R. (1965). Psychotropic effects of caffeine in man. II. Alertness, psychomotor coordination, and mood. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 150 (1), 146-151.
- Greden, J.F. (1974) Anxiety or caffeinism: A diagnostic dilemma. *The American Journal of Psychiatry*, 131, 1089-1092.



- Gresham, S.C., Webb, W.B. & Williams, R.L. (1963). Alcohol and caffeine: effects on inferred visceral dreaming. *Science*, 140, 1226-1227.
- Griffiths, R.R., Juliano, L.M., & Chausmer, A.L. (2003). Caffeine : Pharmacology and Clinical Effects. Dans: A.W.S.T.K.M.-S.M.F.R.R.K. & W.B.B. Graham (Ed.), *Principles of Addiction Medicine* (3<sup>rd</sup> ed, pp. 193-224). Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine.
- Huang, Z-L, Qu, W-M, Eguchi, N, Chen, J-F, Swarczschild, M.A., Fredholm, B.B., Urade, Y. & Hayaishi, O. (2005). Adenosine A2a, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nature neuroscience*, 8 (7), 858-859.
- Hume, K.I. & Mills, J.N. (1977). Rhythms of REM and slow-wave sleep in subjects living on abnormal time schedules. *Waking and Sleeping*, 1, 291-296.
- Jay, S.M., Petrilli, R.M., Ferguson, S.A., Dawson, D & Lamond, N. (2003). The suitability of caffeinated energy drinks for night workers. *Internal medical Journal*, 34 (3), A39.
- Jay, S.M., Petrilli, R.M., Ferguson, S.A., Dawson D. & Lamond, N. (2006). The suitability of a caffeinated energy drinks for night-shift workers. *Physiology and behaviour*, 87, 925-931.
- Jones, B.E. (2003). Arousal systems. *Front Biosci* 8, 438-451.
- Jones, B.E. (2004). Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog Brain Res* 145, 157-169.
- Kalow, W. (1985). Variability of caffeine metabolism in humans. *Drug Res*, 35 (1), 319-324.
- 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. *The 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

- Kelly, T.L., Mitler, M.M., & Bonnet, M.H. (1997). Sleep latency measures on caffeine effects during sleep deprivation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 102, 397-400.
- Kerkhof, G.A., Lancel, M. (1991). EEG slow wave activity, REM sleep, and rectal temperature during night and day sleep in morning- type and evening- type subjects. *Psychophysiology*, 28, 678-688.
- Lagarde, D., Batéjat, D., Sicard, B., Trocherie, S. Chassard, D., Enslin, M. & Chauffard, F. (2000). Slow-release caffeine: a new response to the effects of a limited sleep deprivation. *Sleep*, 23 (5), 1-11.
- LaJambe, C.M., Kamimori, G.H., Belenky, G. & Balkin, T.J. (2005). Caffeine effects on recovery sleep following 27 h total sleep deprivation. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 76 (2), 108-113.
- Landolt HP, Retey JV, Tonz K, Gottselig JM, Khatami R, Buckelmuller I, Achermann P. (2004). Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology*. 29(10):1933-9.
- 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., 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.
- Larsen, L.H., Moe, K.E., Vitiello, M.V., Prinz, P.N.. (1995). Age trends in the sleep EEG of healthy older men and women. *Journal of Sleep Research*, 4 (3), 160-172.
- Lavie, P. (1986). Ultrashort sleep-waking schedule. III. "gates" and "forbidden zones" for sleep. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 63, 414-425.
- Lieberman H.M., Wurtman, R.J., Garfield, G.S., Roberts, C. & Coviella, I.L.G (1987b). The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology* 92, 308-312.

- Lieberman, H.M., Wurtman, R.J., Emde, G.G., Coviella & I.L.G. (1987a). The effects of caffeine and aspirin on mood and performance. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 7 (5), 315-320.
- Lieberman, H.R., Tharion, W.J., Shukitt-Hale, B. Speckman, K.L. & Tulley, R. (2002). Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy SEAL training. *Psychopharmacology* 164, 250-261.
- Loke, W.H. & Meliska, C.J. (1984). Effects of caffeine use and ingestion on protracted visual vigilance task. *Psychopharmacology* 84, 54-57.
- Lorist MM, Snel J, Kok A & Mulder G. (1996) Acute effects of caffeine on selective attention and visual search processes. *Psychophysiology*. 33(4):354-61.
- Magill, R.A., Waters, W.F., Bray, G.A., Volaufova, J., Smith, S.R., Lieberman, H.R., McNevin, N. & Ryan, D.H. (2003). Effects of tyrosine, phentermine, caffeine D-amphetamine and placebo on cognitive and motor performance deficits during sleep deprivation. *Nutritional Neuroscience*, 6 (4), 237-246.
- Marks, V. & Kelly, J.F. (1973) Absorption of caffeine from tea, coffee and Coca-Cola. *Lancet*, 1, 827.
- May, D.C., Long, T., Madden, R., Hurst, H.E. & arboe, C.H. (1981), Caffeine toxicity secondary to street drug ingestion. *Annals of Emergency Medicine* 10, 549.
- McGee, M.B. (1980). Caffeine poisoning in a 19 year old female. *Journal of Forensic Sciences*, 25. 493-495.
- Mckim, W.A. (2000). Chapter 9: caffeine and methylxathines. Dans: Englewood Cliff, Prentice Hall (ed). *Drugs and Behavior. An introduction to Behavioral Pharmacology* (2<sup>nd</sup> ed pp 202-223).
- Mclellan, T.M., Bell, D.G. & Kamimori, G.H. (2004). Caffeine improves physical performance during 24 h of active wakelfuness. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 75 (8), 666-672.

- Miller, L.S., Lombardo, T.W. & Fowler, S.C. (1995). Caffeine and time of day effects on force discrimination task in humans. *Physiology and behaviour*, 57 (60), 1117-1125.
- Muehlbach, M.J. & Walsh, J.K. (1995) The effects of caffeine on simulated night-shift work and subsequent daytime sleep. *Sleep* 18(1), 22-29.
- Murillo-Rodriguez E, Blanco-Centurion C, Gerashchenko D, Salin-Pascual RJ, Shiromani PJ. (2004) The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats. *Neuroscience*.;123(2):361-70.
- Nehlig, A. Daval, J-L & Debry, G. (1992). Caffeine and the central nervous system: mechanisms of actions biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Research Reviews*, 17, 139-170.
- Nicholson, A.N., Belyavin, A.J. & Pascoe, P.A. (1989). Modulation of rapid eye movement sleep in humans by drugs that modify monoaminergic and purinergic transmission. *Neuropsychopharmacol*, 2 (2), 131-143.
- Okuma, T., Matsuoka, H., Matsue, Y & Toyomura, K. (1982). Model of insomnia by methylphenidate and caffeine and use in evaluation of temazepam. *Psychopharmacology*, 76, 201-208.
- Pace-Scott, E.F. (2005). Chapter 44: The neurobiology of dreaming. Dans: Kryger, M.H., Roth, T. and Dement, W.C. (eds.) *Principles and Practice of sleep medicine*. (pp. 551-564). Elsevier Saunders.
- 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.
- Penetar, D., McCann, U, Thorne, D., Kamimori, G., Galinsky, C., Sing, H., Thomas, M & Blenky, G. (1993). Caffeine reversal of sleep deprivation effects on alertness and mood. *Psychopharmacology* 112, 359-365.
- Porkka-Heiskanen, T, Alanko, L, Alinchuk, A & Stenberg, D (2002). Adenosine and sleep. *Sleep medicine reviews* 6 (4), 321-332.

- 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.
- Radulovacki, M., Miletich, R.S. & Green, R.D. (1982). N<sup>6</sup> (L-Phenylisopropyl) adenosine (L-PIA) increases slow-wave sleep (S<sub>2</sub>) and decreases wakefulness in rats. *Brain Research*, 246, 178-180.
- Reschtschaffen, 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.
- Satoh, S., Matsumura, H., Hayaishi, O. (1998). Involvement of adenosine A<sub>2a</sub> receptor in sleep promotion. *European Journal of Pharmacology*, 351, 155-162.
- Schwierin, B., Borbély, A.A. & Tobler, I. (1996). Effects of N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine and caffeine on sleep regulation in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 300, 163-171.
- Semba, K. (2000). Multiple output pathways of the basal forebrain: organization, chemical heterogeneity and roles of vigilance. *Behaviour Brain Research* 115, 117-141.
- Shaul, P.W., Farrell, M.K. & Maloney, M.J. (1984). Caffeine toxicity is a cause of acute psychosis in anorexia nervosa. *The Journal of Pediatrics* 105, 493-495.
- Shen, W. & D'Souza, T. (1979). Cola-induced psychotic organic brain syndrome. *Rocky Mountain Med J*, 76, 312-313.
- Sicard, B.A., Perault, m.C., Enslin, M., Chauffard, F., Vandell, B. & Tachon, P. (1996). The effects of 600 mg of slow release caffeine on mood and alertness. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 67 (9), 859-862.
- Snyder, S.H. & Sklar, P. (1983). Behavioural and molecular actions of caffeine: focus on adenosine. *Journal of Psychiatric Research*, 18 (2), 91-106.
- Stillner, V., Popkin, M. & Pierce, C. (1978). Caffeine induce delirium during prolonged competitive stress. *The American Journal of Psychiatry*, 135, 855-856.

- Strogatz, S.H., Kronauer, R.E. and Czeisler, C.A. (1987). Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: role in insomnia. *American Journal of Physiology*, 253, R172- R178.
- Uhde, T.W., Boulenger, J.P., Jimerson, D.C & Post R.M. (1983). Caffeine and behavior : relation to psychopathology and underlying mechanisms. Caffeine: relationship to human anxiety, plasma MHPG and cortisol. *Psychopharmacol Bull*, 8, 53-57.
- Urade, Y, Eguchi, N., Qu, W.M., Sakata, M., Huang, Z.L., Chen, J.F., Schwarzschild, M.A., Fink, J.S & Hayaishi, O. (2003). Sleep regulation in adenosine A2a receptor-deficient mice. *Neurology* 61, 94-96.
- Wauquier, A & van Sweden, B. (1992). Aging of core and optional sleep. *Biol psychiatry*, 31 (9), 866-880.
- Webb, W.B. (1982). Sleep in older persons: Sleep structures of 50- to 60-year-old men and women. *The Journals of Gerontology*, 37 (5). 581-586.
- Waters, W.F., Magill, R.A., BrayG.A., Volaufova, J., Smith, S.R., Lieberman, H.R., Rood, J., Hurry, M., Anderson, T., & Ryan, D.H. (2003). A comparison of tyrosine against placebo, phentermine, caffeine, and D-Amphetamine during sleep deprivation. *Nutritional Neuroscience*, 6 (4), 221-235
- Weinberg,B.N & Bealer, B.K. (2001). The world of caffeine: the science and culture of the world's most popular drug. Mew York: Routledge.
- Weitzman, E.D. & Kripke, D.F. (1981). Experimental 12-hour shift of the sleep- wake cycle in man: Effects on sleep and physiological rhythms. Dans: Jonhson, L.C., Tepas, D.I., Coquhoun, W.. & Colligan, M.J. (eds). *Biological Rhythms, Sleep and Shift Work*. Spectrum Publishing, New York, 93-110.
- Wesensten, N.J., Belenky, G., Katz, M.A., Thorne, D.R., Reichardt, R.M. & Balkin, T.J. (2002). Maintaining alertness and performance during sleep deprivation: modafinil versus caffeine. *Psychopharmacology*, 159, 283-247.

- Wurts, S.W. & Edgar, D.M. (2000) Caffeine during sleep deprivation: sleep tendency and dynamics of recovery sleep in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*. 65 (1), 155-62.
- Wyatt, J.K., Cajochen, C., Ritz-De Cecco, A., Czeisler, C.A. & Dijk, D-J (2004). Low-dose repeated caffeine administration for circadian-phase-dependent performance degradation during extended wakefulness. *Sleep*, 27 (3), 374-381
- Yamazaki, M.C. Kerbeshian, C.G. Hocker, G.D. Block and M. Menaker. (1998). Rhythmic properties of the hamster suprachiasmatic nucleus in vivo. *Journal of Neuroscience* 18, 10709–10723.

## **Annexes**



**Annexe I. Formulaire de consentement du groupe**  
**NUIT**

## FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

### **CAFÉINE, SOMMEIL ET VIGILANCE AU MILIEU DE L'ÂGE ADULTE**

**Chercheure : Julie Carrier, Ph.D.**

**Téléphone: 338-2222 poste 3124**

*Étude subventionnée par le Conseil de recherches en sciences naturelles  
et en génie du Canada*

### **NATURE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE**

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

### **DÉPISTAGE GÉNÉRAL**

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

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

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

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

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

### **DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE**

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

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

Lors de chacun des séjours en laboratoire, vous recevrez soit deux capsules de 100 mg de caféine (200 mg), soit deux capsules de 100 mg d'une substance inactive placebo (200 mg de lactose). Vous devrez arriver au laboratoire de chronobiologie vers 16:30. Le souper sera inclus dans votre séjour. Vous recevrez une capsule de caféine (100 mg) ou une capsule de placebo (100 mg) au début de la soirée et une seconde capsule de caféine (100 mg) ou de placebo (100 mg) environ une heure avant d'aller vous coucher. Vous recevrez donc 200 mg de caféine ou de placebo (lactose). Cette dose de caféine équivaut approximativement à boire deux tasses de café. Vous ne saurez pas si pour un séjour donné vous recevez de la caféine ou un placebo. L'ordre de présentation (caféine ou placebo) sera déterminé au hasard. Certains(es) participants(es) recevront de la caféine lors de leur premier séjour alors que d'autres recevront le placebo et vice versa pour le second séjour. Tous les participants recevront de la caféine pour un séjour en laboratoire et un placebo pour l'autre séjour.

A votre arrivée au laboratoire, un(e) assistant(e) de recherche appliquera les électrodes qui seront du même type que celles utilisées lors de la nuit de dépistage des troubles du sommeil, sauf qu'il n'y aura pas de thermistance pour mesurer le passage de l'air, ni d'électrodes attachées aux

jambes. En soirée, vous remplirez plusieurs questionnaires évaluant votre vigilance, votre humeur, votre personnalité et votre niveau de bien-être. Vous aurez également à faire plusieurs tests sur ordinateur mesurant votre performance sur des tâches simples. Nous enregistrons également votre activité cérébrale à quelques reprises au cours de la soirée et le matin suivant votre nuit au laboratoire.

Votre température corporelle sera enregistrée continuellement au cours de vos séjours en laboratoire à l'aide d'une thermistance rectale. Nous vous demanderons également plusieurs échantillons de salive pour lesquels vous devrez garder un tampon dans votre bouche pour environ cinq minutes. L'évaluation de votre sommeil se fera de la même façon que lors de la nuit de dépistage sauf que vous aurez également à porter un moniteur d'activité (qui a la grosseur d'une montre) que vous porterez au poignet de votre main non-dominante. Vous quitterez le laboratoire le matin.

### **RISQUES ET DÉSAGRÈMENTS**

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

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

### **BÉNÉFICES ET VERSEMENT D'UNE INDEMNITÉ**

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

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

entre le début du dépistage et la fin de l'étude la présence de médicaments ou de drogues pouvant affecter le cycle éveil-sommeil ou les rythmes biologiques.

### **CONFIDENTIALITÉ**

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

### **INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICES**

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

### **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT**

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

### **PERSONNE À CONTACTER**

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

Julie Carrier, Ph.D.  
Chercheure principale

Téléphone: (514) 338-2222 poste 3124

## CONSENTEMENT

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

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

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

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

---

Nom du sujet	Signature	Date
--------------	-----------	------

---

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

---

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

**Annexe II. Formulaire de consentement du  
groupe RECJOUR**

## FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

### RÉGULATION DU CYCLE ÉVEIL-SOMMEIL AU MILIEU DE L'ÂGE ADULTE : EFFETS DIFFÉRENTIELS DE LA CAFÉINE

Julie Carrier, Ph.D. (psychologie)  
Chercheuse adjointe, département de psychologie, Université de Montréal  
Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques  
Téléphone: 338-2222 poste 3124

*Étude subventionnée par le Fonds de recherche en santé du Québec*

#### NATURE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE

La consommation de doses significatives de caféine a des effets sur la vigilance, la performance et le sommeil. Comme la plupart des études ont évalué les effets de la caféine sur le cycle éveil-sommeil chez des populations jeunes, on connaît peu les effets de la caféine au cours du vieillissement. Cette étude vise à évaluer les effets de la caféine au milieu de l'âge adulte chez des sujets normaux. Pour ce faire, nous étudierons deux groupes d'hommes et de femmes âgés entre 20 et 35 ans et entre 45 et 60 ans. Un total de quarante-huit (48) sujets seront inclus dans cette étude. Nous évaluerons les effets de la caféine sur le cycle éveil-sommeil habituel à la maison, l'organisation du sommeil en laboratoire, la vigilance, la performance ainsi que sur les rythmes biologiques (mélatonine, température corporelle).

#### DÉPISTAGE GÉNÉRAL

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

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

vendredi 21 novembre, 2003



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

Suite à cette visite, et avant de déterminer si vous pouvez participer à la recherche comme telle, nous vous demanderons de venir passer une nuit au laboratoire de chronobiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal afin que nous puissions vérifier l'absence de troubles spécifiques du sommeil tels la difficulté à respirer ou les mouvements involontaires pendant le sommeil. Pour cette nuit de dépistage, vous devrez vous présenter au laboratoire de chronobiologie à 19:00 heures afin de laisser le temps aux assistants(es) de recherche d'installer les différents instruments de mesure. Ces instruments incluront des électrodes (des disques de métal et non des aiguilles) appliquées sur le cuir chevelu, sur la figure, sur la poitrine et sur les jambes au moyen d'une colle spéciale et de ruban adhésif hypo-allergène, ainsi qu'une thermistance nasale mesurant le passage de l'air par le nez et par la bouche. Vous dormirez seul(e) dans la chambre mais les technicien(ne)s assureront une surveillance constante au moyen d'une caméra vidéo et d'un système d'intercom. Nous vous demanderons de ne pas consommer d'alcool ou de produits contenant de la caféine durant la journée précédant l'enregistrement de sommeil. Si l'enregistrement de sommeil détecte la présence d'un désordre du sommeil, vous ne pourrez pas participer à ce projet de recherche mais nous vous offrirons une référence médicale appropriée. Vous recevrez \$25.00 pour votre participation à cette nuit de dépistage.

### **DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE**

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous passerez deux séjours au laboratoire de chronobiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Pour chacun des séjours vous passerez deux nuits et une journée entière au laboratoire. Un mois sépareront les deux séjours.

Une semaine avant et une semaine après vos deux séjours au laboratoire, vous devrez compléter à chaque jour, matin et soir, un agenda de sommeil comprenant plusieurs questions mesurant différentes caractéristiques de votre sommeil. Vous remplirez également plusieurs questionnaires sur votre humeur, votre personnalité et vos activités de la journée. Au cours de la semaine qui précédera chacun de vos séjours au laboratoire, votre niveau d'activité sera enregistré au moyen d'un détecteur porté au poignet. Cet enregistrement se fera aussi pendant votre sommeil : vous devrez donc porter le moniteur (qui a la grosseur d'une montre) 24 heures par jour, ne le retirant que pour faire votre toilette.

La première nuit du séjour vous arriverez au laboratoire quelques heures avant votre heure de coucher habituelle soit à 19:00 heures afin de remplir quelques questionnaires, faire des tests courts de performance et permettre à un(e) technicien(ne) d'appliquer les électrodes. Vous

porterez le moniteur d'activité durant toute la durée de votre séjour au laboratoire. L'évaluation du sommeil se fera de la même façon que lors de la nuit de dépistage, sauf qu'il n'y aura pas de thermistance pour mesurer le passage de l'air, ni d'électrodes attachées aux jambes. Les électrodes sur le cuir chevelu, le visage et la poitrine seront les mêmes que lors de la nuit de dépistage. Vous pourrez quitter le laboratoire le matin et vaquer à vos occupations habituelles jusqu'au moment où vous serez admis au laboratoire au milieu de l'après-midi. Vous serez admis au laboratoire huit heures avant votre heure habituelle de coucher et vous y resterez pour les trente heures suivantes. Un(e) technicien(ne) appliquera d'abord les électrodes. Ensuite, nous mesurerons les caractéristiques de votre horloge biologique à l'aide de la technique de la routine constante. Pour cette évaluation, vous devrez rester éveillé(e) et relativement inactif(ve) jusqu'au matin suivant. Vous passerez donc une nuit complète en privation de sommeil. Vous devrez rester au lit (sauf pour aller aux toilettes), dans une position assise, dans une pièce sans fenêtre où la température et l'éclairage seront constants. Vous ne recevrez pas de gros repas : vous recevrez une quantité normale de nourriture, mais divisée en un grand nombre de petites collations. Vos ondes cérébrales seront enregistrées au moyen des mêmes électrodes que celles utilisées pour enregistrer votre sommeil. Nous vous demanderons également plusieurs échantillons de salive pour lesquels vous devrez garder un tampon dans votre bouche pour un maximum de quatre minutes. Votre température sera enregistrée continuellement à l'aide d'une thermistance rectale. Vous remplirez plusieurs courts questionnaires et aurez à faire plusieurs tests mesurant votre performance sur des tâches simples. Il y aura quelqu'un avec vous pendant toute la durée de l'évaluation pour vous aider à rester éveillé(e) et vous apporter ce dont vous pourriez avoir besoin. A votre arrivée au laboratoire, à intervalle régulier lors de la privation de sommeil et après votre lever, nous vous demanderons de vider votre vessie dans un contenant posé sur le bol de toilette de votre chambre.

Lors de chacun des séjours en laboratoire, vous recevrez soit deux capsules de 100 mg de caféine (200 mg), soit deux capsules de 100 mg d'une substance inactive placebo (200 mg de lactose). Vous recevrez une capsule de caféine (100 mg) ou une capsule de placebo (100 mg) vers le milieu de la nuit et une seconde capsule de caféine (100 mg) ou de placebo (100 mg) environ une heure avant la fin de la privation de sommeil. Vous recevrez donc 200 mg de caféine ou de placebo (lactose). Cette dose de caféine équivaut approximativement à boire deux tasses de café. Vous ne saurez pas si pour un séjour donné vous recevez de la caféine ou un placebo. L'ordre de présentation (caféine ou placebo) sera déterminé au hasard. Certains(es) participants(es) recevront de la caféine lors de leur premier séjour alors que d'autres recevront le placebo et vice versa pour le second séjour. Tous les participants recevront de la caféine pour un séjour en laboratoire et un placebo pour l'autre séjour.

A la fin de la routine constante, soit environ une heure après votre heure habituelle de lever, votre dossier de lit sera abaissé et les lumières éteintes et il y aura enregistrement de l'épisode de sommeil de récupération de jour. Vous devrez rester au lit à dormir pour votre durée habituelle de sommeil. A votre lever, vous aurez à remplir plusieurs courts questionnaires et vous aurez à

faire plusieurs tests mesurant votre performance sur des tâches simples pour une période d'environ quatre heures. Vous pourrez quitter le laboratoire en fin de soirée.

### **RISQUES ET DÉSAGRÉMENTS**

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

1. Votre sommeil en laboratoire pourra être d'une moins bonne qualité qu'à la maison.
2. Il se peut que vous vous sentiez plus "activé" lors du séjour en laboratoire au cours duquel vous recevrez de la caféine. Les effets devraient être toutefois semblables à prendre deux tasses de café.
3. Vous allez probablement vous sentir somnolent durant certaines parties de l'étude, alors que nous allons vous demander de rester éveillé(e). Il y aura continuellement quelqu'un avec vous pour vous aider mais si à ce moment, comme à n'importe quel autre moment de l'étude, vous sentez que vous ne pouvez ou ne voulez pas continuer, vous serez libre de retirer votre consentement et de dormir. Il n'y a pas d'effets néfastes durables connus au fait de manquer une nuit de sommeil.
4. La thermistance mince et flexible qui est utilisée pour mesurer la température rectale en laboratoire ne devrait causer qu'un inconfort temporaire: après une ou deux heures d'adaptation vous ne serez probablement plus conscient de sa présence.

### **BÉNÉFICES ET AVANTAGES**

Il est peu probable que vous retiriez des bénéfices physiques de votre participation à cette étude. Toutefois, si les examens de dépistage révèlent un problème qui nécessite un traitement, vous en serez avisé(e) et nous vous offrirons une référence médicale appropriée. Cette étude permettra de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent les changements du cycle éveil-sommeil au cours du vieillissement.

### **VERSEMENT D'UNE INDEMNITÉ**

La compensation financière pour la participation à cette recherche se détaille comme suit : \$25.00 pour la nuit de dépistage des troubles du sommeil; \$140.00 pour les quatre semaines où vous devez remplir des agendas de sommeil à la maison (\$5.00/jour); \$50.00 pour chacune des deux nuits d'adaptation et \$130.00 pour chacune des études en laboratoire. La compensation financière pour l'étude complète est donc de \$525.00. Nous rembourserons également les frais de stationnement et/ou transport en commun lors de vos visites à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal ainsi que les déjeuners suite à vos nuits passées en laboratoire. Si vous ne terminez pas

l'étude, vous recevrez la compensation financière correspondant à la partie que vous aurez complétée. Toutefois, aucune compensation financière ne sera versée aux sujets chez qui on aura détecté entre le début du dépistage et la fin de l'étude la présence de médicaments ou de drogues pouvant affecter le cycle éveil-sommeil ou les rythmes biologiques. Si votre compensation financière est de \$500.00 et plus, l'Hôpital vous fera parvenir un relevé pour revenu d'emploi (T4).

### **CONFIDENTIALITÉ**

Tous les renseignements recueillis à votre sujet au cours de l'étude demeureront strictement confidentiels, dans les limites prévues par la loi, et vous ne serez identifié(e) que par un code afin de préserver l'anonymat. Aucune publication ou communication scientifique résultant de cette étude ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

### **INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICES**

Si vous deviez subir quelque blessure ou dommage que ce soit, nous verrons à ce que vous obteniez les soins nécessaires sans frais de votre part. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, l'organisme subventionnaire – les Fonds de recherche en Santé du Québec - ou les institutions impliquées de leurs responsabilités légales et professionnelles.

### **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT**

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

### **PERSONNE À CONTACTER**

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

Julie Carrier, Ph.D.  
Chercheuse principale

Téléphone: (514) 338-2222 poste 3124

vendredi 21 novembre, 2003

Si vous avez des questions à poser concernant vos droits en tant que sujet de recherche, ou si vous avez des plaintes ou commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec la direction générale de l'hôpital, au (514) 338-2222 poste 3581

### CONSENTEMENT

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

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

Je reconnais qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre ma décision.

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

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

---

Nom du sujet	Signature	Date
--------------	-----------	------

---

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

---

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

vendredi 21 novembre, 2003

### **Annexe III. Article:**

Carrier, J., Fernandez-Bolanos, M., Robillard, R., Selmaoui, B., Paquet, J., and Filipini, D. (2006). Effects of caffeine are more marked on daytime recovery sleep than on Nocturnal sleep. *Neuropsychopharmacology. Online publication*  
<http://www.acnp.org/Docs/RapidPub/NPP072106060308.pdf>

# Effects of Caffeine are more Marked on Daytime Recovery Sleep than on Nocturnal Sleep

Julie Carrier<sup>\*,1,2</sup>, Marta Fernandez-Bolanos<sup>1,2</sup>, Rébecca Robillard<sup>1,2</sup>, Marie Dumont<sup>1</sup>, Jean Paquet<sup>1</sup>, Brahim Selmaoui<sup>1</sup> and Daniel Filipini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, QC, Canada; <sup>2</sup>Centre de recherche en neuropsychologie et en cognition, Département de psychologie, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

Caffeine is often used to counteract sleepiness generated by sleep deprivation, jet lag, and shift-work, and is consumed at different times of day. Caffeine also has effects on sleep. However, little is known about the interaction between sleep deprivation, circadian timing, and caffeine consumption on sleep. In this study, we compared the effects of caffeine on nocturnal sleep initiated at habitual circadian time and on daytime recovery sleep. Thirty-four moderate caffeine consumers participated in both caffeine (200 mg) and placebo (lactose) conditions in a double-blind crossover design. Seventeen subjects followed their habitual sleep-wake cycle and slept in the laboratory during the night (Night), while 17 subjects were sleep deprived for one night and recovery sleep started in the morning (DayRec). All subjects received a capsule of 100 mg of caffeine (or placebo) 3 h before bedtime, and the remaining dose 1 h before bedtime. Compared to placebo, caffeine lengthened sleep latency, increased stage 1, and reduced stage 2 and slow-wave sleep (SWS) in both groups. However, caffeine reduced sleep efficiency more strongly in the DayRec group, and decreased sleep duration and REM sleep only in that group. The stronger effects of caffeine on daytime recovery sleep compared to nocturnal sleep are probably the consequence of the combined influence of increasing circadian wake propensity drive and the dissipation of homeostatic sleep pressure. We propose that the reduction of SWS by caffeine during daytime sleep increases the impact of the circadian wake signal on sleep. These results have implications for individuals using caffeine during night time.

Neuropsychopharmacology advance online publication, 23 August 2006; doi:10.1038/sj.npp.1301198

**Keywords:** caffeine; sleep; circadian rhythms; adenosine; sleep deprivation

## INTRODUCTION

Caffeine is considered to be the most widely used psychoactive drug today. Consumption from all sources can be estimated to be approximately 210–238 mg/day/person in Canada and the US (Barone and Roberts, 1996). Studies have shown that the ingestion of 100–400 mg of caffeine in the evening increases sleep latency and sleep motility, decreases sleep consolidation, and reduces the amount of slow-wave sleep (SWS) (Bonnet and Arand, 1996; Brezinova, 1974; Karacan *et al*, 1976; Kelly *et al*, 1997; Landolt *et al*, 1995). Studies show that the most probable biochemical mechanism of the effects of caffeine on sleep is the blockade of A1 and A2a adenosine receptors (Fredholm *et al*, 1999).

Moderate doses of caffeine reduce reaction time on performance tasks, improve subjective alertness, and diminish self-reported fatigue and sleepiness (Landolt *et al*, 2004; Reyner and Horne, 2000; Van Dongen *et al*, 2001; Walsh *et al*, 1990; Warburton, 1995; Wyatt *et al*, 2004). Consequently, caffeine is consumed at different times of the day and night to help counteract the effects of sleep deprivation and circadian phase misalignment (jet lag, night work) on vigilance. However, little is known about the interaction between sleep deprivation, circadian timing, and caffeine consumption on sleep. Two animal studies showed that caffeine reduces sleep depth and sleep continuity of recovery sleep, following sleep deprivation (Schwierin *et al*, 1996; Wurts and Edgar, 2000). In humans, one study has shown minimal effects of caffeine on nocturnal recovery sleep after 64 h of sleep deprivation (Beaumont *et al*, 2005). Using quantitative sleep electroencephalogram (EEG), a recent study by Landolt *et al* (2004) has shown that the administration of two doses of caffeine during a 40-h sleep deprivation significantly reduces EEG power in the 0.75–2.0 Hz band and enhances power in the 11.25–20.0 Hz range relative to placebo during recovery night. Only two human studies have evaluated the effects of caffeine on daytime

\*Correspondence: Dr J Carrier, Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, QC, Canada H4J 1C5, Tel: +1 514 338 2222 ext. 3124, Fax: +1 514 338 2531, [redacted]  
Received 9 May 2006; revised 10 July 2006; accepted 19 July 2006  
Online publication: 21 July 2006 at <http://www.acnp.org/citations/Npp072106060308/default.pdf>

recovery sleep following one night of sleep deprivation (LaJambe *et al*, 2005; Muehlbach and Walsh, 1995). In one study, no effect of caffeine on daytime recovery sleep was found (Muehlbach and Walsh, 1995), while in the other study caffeine reduced SWS and sleep duration, and increased wakefulness during recovery sleep (LaJambe *et al*, 2005). These conflicting results may be explained by different caffeine levels in the body at bedtime, since in the first study caffeine was administered more than 8 h before daytime recovery sleep, while in the second study the last dose of caffeine was taken 2 h before sleep.

According to contemporary models of sleep-wake cycle regulation, the interaction of homeostatic and circadian processes regulates the sleep-wake cycle (Achermann *et al*, 1993; Borbély and Achermann, 2000; Broughton, 1998; Daan *et al*, 1984). The homeostatic process represents the accumulation of sleep pressure with increasing time awake and its dissipation during a sleep episode. The circadian process represents the rhythmic variation of sleep and wake propensity over 24 h. Studies have shown important differences in sleep variables between habitual night time sleep and daytime sleep initiated after a sleep deprivation (Akerstedt, 1984; Gaudreau *et al*, 2001; Weitzman and Kripke, 1981). The interaction between the homeostatic and the circadian processes underlies these differences. Hence, elevated homeostatic sleep pressure induced by sleep deprivation accounts for a higher amount of SWS in daytime recovery sleep compared to night time sleep (Achermann *et al*, 1993). Despite the deprivation of sleep, daytime recovery sleep is more fragmented and shorter than night time sleep because it is initiated at a point in the circadian rhythm when the biological clock is providing an increasing wake signal (Dijk and Czeisler, 1994). The higher amount of wakefulness during daytime recovery sleep compared to night time sleep is more prominent at the end of the sleep episode, at the expense of stage 2 and REM sleep (Gaudreau *et al*, 2001).

In a previous report, we suggested that the amount of SWS or homeostatic pressure is critical for the ability to maintain sleep when the biological clock is promoting wakefulness, such as during daytime (Gaudreau *et al*, 2001). According to this hypothesis, the amount of SWS helps sleep to override the increasing circadian wake signal that is found during daytime. Consequently, the effects of caffeine on sleep consolidation during daytime recovery sleep should be stronger compared to nocturnal sleep, because the reduction of SWS reduces the ability to maintain sleep during daytime. The aim of the present study was to compare the effects of caffeine on nocturnal sleep initiated at habitual circadian time as well as on daytime recovery sleep. Since caffeine decreases SWS, we predicted that the effects of caffeine on the sleep consolidation parameters would be stronger when administered before daytime recovery sleep than before habitual nocturnal sleep.

## EXPERIMENTAL PROCEDURE

### Subjects

Thirty-four moderate caffeine consumers (equivalent to one to three cups of coffee per day) participated in these studies. All subjects were in good health according to their medical

history. They were all non-smokers, and were not consuming any drug or medication that affect the sleep-wake cycle. Blood sample analysis (complete blood count, serum chemistry including hepatic and renal functions, levels of prolactin, levels of testosterone in men, and levels of estrogen, FSH and LH in women) and urinalysis results were verified by a physician for any significant abnormalities. All subjects were negative on a THC screening test. Other exclusion criteria were the presence or history of a psychiatric or neurological illness, a body mass index (BMI) greater than 28.5, and transmeridian travelling or night work in the three months before the study.

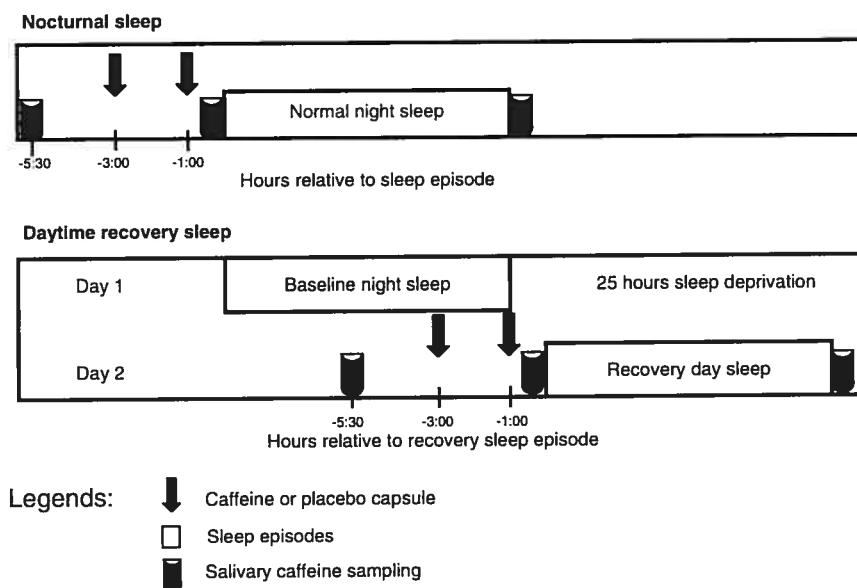
None of the subjects reported any sleep problems. Each participant underwent a polysomnographic (PSG) screening night in the laboratory, during which EEG, electromyogram (EMG), and electrooculogram (EOG) were recorded. A nasal/oral thermistor and EMG leg electrodes were also used to screen for breathing and sleep movement disorders. 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 min), or low sleep efficiency (< 85%) resulted in the exclusion of the participant. Subjects were instructed to abstain from alcohol and medication during the laboratory component of the experiment.

While the study included both pre- and postmenopausal women, perimenopausal women as well as women using hormonal contraceptives or receiving hormonal replacement therapy were excluded. Premenopausal women reported having regular menstrual cycles (25–32 days) during the year preceding the study, had no vasomotor complaints (ie hot flashes, night sweats) and showed low FSH levels (< 20 iU/L). These women started the laboratory sessions during the follicular phase of their menstrual cycle. All postmenopausal women reported an absence of menses during the past year, and their FSH levels were above 20 iU/L. This research project was approved by the hospital's ethics committee. All subjects signed a consent form providing detailed information about the nature, purpose, and potential risks of the study, and received financial compensation for their participation.

### Research Protocol

Subjects were divided into two groups (matched for age and gender): (1) Night group ( $n = 17$ ; 10 women, 7 men; mean age = 37.2 years, SEM = 3.5) and (2) DayRec group ( $n = 17$ ; 10 women, 7 men, mean age = 39.9 years, SEM = 3.8). BMI did not differ between the two groups (Night group: mean = 23.02, SEM = 0.7; DayRec group: mean = 23.6, SEM = 0.7; NS). Figure 1 illustrates the research protocol for each group. Procedures were similar for the two groups. Exceptions were the time of day of caffeine/placebo administration, and the timing of the sleep episode. Subjects in the Night group followed their habitual sleep-wake cycle and slept in the laboratory during the night, while subjects in the DayRec group were sleep deprived for one night (25 h of wakefulness) and recovery sleep started in the morning, 1 h after their habitual wake time. All subjects participated in both the caffeine (200 mg) and placebo (lactose in identical capsules) conditions, with a double-blind cross-over design. This dose of caffeine is considered to be





**Figure 1** Schematic representation of the research protocol for the Night group and the DayRec group.

moderate, and is known to produce significant effects on sleep (Landolt *et al*, 1995). Subjects received one capsule containing either caffeine (100 mg) or placebo 3 h prior to their bedtime, and the remaining dose of caffeine (100 mg) or placebo was administered 1 h before bedtime.

One week prior to each laboratory condition, subjects were instructed to keep a regular sleep-wake pattern within 30 min of their habitual sleep-wake schedule, and to maintain their habitual caffeine intake. Subjects kept the same sleep-wake schedule for each condition. During this time, they were asked to complete the French version of the 'Pittsburgh Sleep Diary' (Monk *et al*, 1994), and to report the amount as well as the different caffeinated products they had consumed (ie coffee, tea, chocolate, etc.). The mean number of milligrams of caffeine consumed per day was approximated for each subject according to the following criteria: 250 ml of coffee = 100 mg caffeine; 250 ml of tea = 50 mg of caffeine; 250 ml of cola = 35 mg of caffeine; 10 g of chocolate = 5 mg of caffeine. Subjects also reported alcohol intakes on the sleep diaries. Mean daily alcohol intake for the week prior to each laboratory session was low and did not differ between the groups (Night group: mean = 0.6 drinks, SEM = 0.1; DayRec group: mean = 0.7, SEM = 0.2; NS). On experimental days, subjects were required to abstain from alcohol, medication, and naps, and were permitted to maintain their habitual caffeine consumption in the morning, in order to prevent potential effects of caffeine withdrawal. Starting at noon, subjects stopped consuming caffeinated beverages and foods.

Subjects in the Night group came to the chronobiology laboratory for two sessions. Each session (caffeine, placebo) was separated by 6–9 days. Subjects arrived in the laboratory at the end of the afternoon. Bed and wake times in the laboratory were based on the subject's habitual sleep-wake cycle, averaged from their sleep diary. Subjects in the DayRec group came to the laboratory for two sessions, which were separated by a month to make sure that the effects of sleep deprivation were dissipated and to study

women in a similar menstrual phase in both conditions. For each session (caffeine, placebo), subjects came to the laboratory for one baseline night. Following their departure from the laboratory in the morning, subjects performed their regular activities until the end of afternoon, at which point they came back to the chronobiology laboratory. Subjects then remained awake in bed until the next morning. A research assistant was present at all times to make sure subjects were not falling asleep. A morning recuperative sleep episode was initiated 1 h after their habitual wake time (following 25 h of wakefulness). Subjects were asked to stay in bed for their habitual sleep duration.

In both groups, subjects stayed awake in bed in a semi-recumbent position in dim light (<15 lux) from the time they arrived at the laboratory until bedtime. They were only permitted to get out from bed to go to a washroom, which was situated less than 10 feet from the bed.

## Measures

**Salivary caffeine concentration.** Saliva was collected using the Salivette devices (Sarstedt, Inc.), and was then centrifuged and frozen immediately. Each subject provided a saliva sample 2.5 h before the first caffeine/placebo capsule, 5 min before bedtime, and 5 min after wake time. A rapid high-performance liquid chromatographic (HPLC) method was used for the analysis of caffeine in saliva (Alkaysi *et al*, 1988). The HPLC system consisted of a Spectra SYSTEM pump and a spectra SYSTEM UV detector (Thermoseparation Products Inc.). Ultrasphere (5  $\mu$ m) column (250  $\times$  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 and the injection volume was set at 50  $\mu$ l. The detection wave length was 254 nm. The concentrations of caffeine solution used for the standard curves were 0.5, 0.25, 0.125, 0.1, and 0.05  $\mu$ g/ml. Standard curves were constructed by plotting concentration vs area

under the curve. The retention time of caffeine was 5 min. The limit detection was 0.024 µg/ml. The intra- and interassay coefficients of variation were below 7%.

**PSG sleep recordings.** EEG electrodes were placed according to the international 10–20 system, using a referential montage with linked ears, chin EMG, and left and right EOG. A Grass Model 15 Neurodata system with amplifiers 15A54 (gain 10 000, bandpass 0.3–100 Hz, –6dB) was used, and signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using a commercial software (Harmonie 5.1, Stellate Systems, Montreal, Canada). Sleep stages were visually scored on a computer screen (LUNA, Stellate Systems, Montreal, Canada) according to standard criteria (Rechtschaffen and Kales, 1968) that were adapted to the scoring of 20-s epochs. Sleep stage variables and the number of minutes of wakefulness were computed from sleep onset to the last epoch of sleep. Sleep efficiency was defined as (the number of minutes spent asleep/total number of minutes from sleep latency to lights on) × 100. Number of minutes of wakefulness, REM sleep, and SWS sleep per third of the bedtime period (from sleep onset to lights on) were calculated.

**Statistical Analyses**

To evaluate group differences in salivary caffeine concentration, a three-way ANOVA with one independent factor (Group: Night and DayRec) and two repeated measures (Condition: placebo and caffeine; and Time: baseline, bedtime and wake time) were performed. Since the morning measure was missing for one subject in each group, this analysis was performed with the 32 remaining subjects.

Two-way ANOVAs with one independent factor (Group: Night and DayRec) and one repeated measure (Condition: placebo and caffeine) were performed to evaluate differences on habitual caffeine consumption (log transformed) and PSG sleep variables. To evaluate differences in sleep per third of the bedtime period, three-way ANOVAs with one independent factor (Group: Night and DayRec) and two repeated measures (Condition: placebo and caffeine; and Part of the bedtime period: 1/3, 2/3, 3/3) were performed. Due to an abnormal distribution total wake time, some sleep variables were log transformed (sleep latency, REM latency, % and min stage 1 sleep, % and min SWS, % stage 2 sleep). Minutes of wakefulness, REM sleep and SWS per third of the bedtime period were squared-root transformed. Simple

effects analyses were performed when significant interactions were found. *p*-values for repeated measures with more than two levels were adjusted for sphericity with Huynh–Feldt correction.

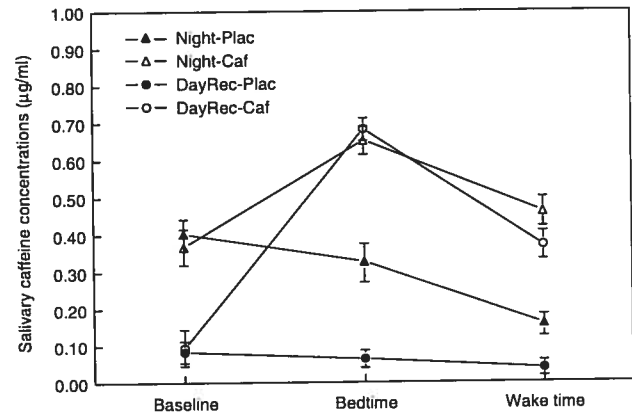
**RESULTS**

**Habitual Sleep–Wake Cycle and Caffeine Consumption**

Table 1 presents mean habitual wake time, bedtime, and approximated daily caffeine consumption in the Night and DayRec groups, for the week prior to the placebo and caffeine conditions. Means of wake times and bedtimes in the laboratory are also presented for each group and each condition. There were no significant effects for group or condition or interactions for these variables.

**Salivary Caffeine**

Figure 2 illustrates salivary caffeine concentrations at baseline, bedtime, and wake time in the Night and DayRec groups, for the placebo and caffeine conditions. A significant interaction between group, condition, and moment was found ( $F(2,60) = 7.5; p = 0.001; \epsilon = 1$ ). At baseline, there was a significant group effect ( $F(1,30) = 41.1; p < 0.001$ ). The Night group showed higher caffeine concentration than the



**Figure 2** Caffeine concentration in saliva (mean and SEM) before capsules administration (baseline), 5 min before bedtime (bedtime), and 5 min after wake time (wake time) in the placebo and the caffeine conditions, for the Night group and the DayRec group.

**Table 1** Diary Variables for the Week prior to Laboratory Sessions and Laboratory Wake Schedule for the Night and the DayRec Groups in the Placebo and Caffeine Conditions (Mean and SEM)

	Night		DayRec	
	PLAC	CAF	PLAC	CAF
Habitual bedtime (h:min)	23:01 (00:15)	23:17 (00:11)	22:59 (00:25)	23:24 (00:15)
Habitual wake time (h:min)	7:25 (00:16)	7:17 (00:14)	7:09 (00:11)	06:56 (00:14)
Habitual caffeine consumption (mg)	186 (26)	194 (21)	194 (21)	181 (21)
Laboratory bedtime (lights off; h:min)	23:28 (00:11)	23:27 (00:12)	8:18 (0:10)	8:22 (0:10)
Laboratory wake time (lights on; h:min)	07:23 (00:16)	07:23 (00:16)	16:05(00:16)	16:05 (00:16)

DayRec group. At bedtime, there was a significant interaction between group and condition ( $F(1,30) = 25.4$ ;  $p < 0.001$ ). Caffeine concentrations were higher in the caffeine condition than in the placebo condition for both groups ( $F(1,30) > 60.0$ ;  $p < 0.001$  for both groups). In the placebo condition, caffeine concentration was higher in the Night group than in the DayRec group ( $F(1,30) = 17.9$ ;  $p < 0.001$ ), while caffeine concentration did not differ between the two groups in the caffeine condition. At wake time, caffeine concentration was higher in the caffeine condition compared to the placebo condition ( $F(1,30) = 231.5$ ;  $p < 0.001$ ), as well as in the Night group compared to the DayRec group ( $F(1,30) = 6.8$ ;  $p < 0.02$ ).

### PSG Sleep Variables

Table 2 presents sleep variables (means and SEM) for the Night and the DayRec groups. F and p-values from the Group-by-Condition ANOVAs are also presented. Compared to the Night group, the DayRec group showed reduced sleep latency, less stage 2 sleep (min), and more SWS (%) in both conditions. Compared to placebo, caffeine administration lengthened sleep latency, increased stage 1 (%), and reduced stage 2 and SWS (min) both in the Night

and DayRec groups. Significant interactions between conditions (caffeine, placebo) and groups (Night, DayRec) were found for total sleep time, number of minutes of wakefulness, sleep efficiency, and REM sleep (min and %). Contrast analyses showed that caffeine reduced sleep efficiency more strongly in the DayRec group ( $F(1,32) = 59.5$ ;  $p < 0.0001$ ) than in the Night group ( $F(1,32) = 4.6$ ;  $p = 0.04$ ). Compared to placebo, caffeine increased the number of minutes of wakefulness ( $F(1,32) = 29.7$ ;  $p < 0.001$ ), decreased total sleep time ( $F(1,32) = 41.8$ ;  $p > 0.001$ ), and reduced the percentage ( $F(1,32) = 3.7$ ;  $p = 0.06$ ) as well as the number of minutes of REM sleep ( $F(1,32) = 12.9$ ;  $p = 0.001$ ) only in the DayRec group (see Figure 3).

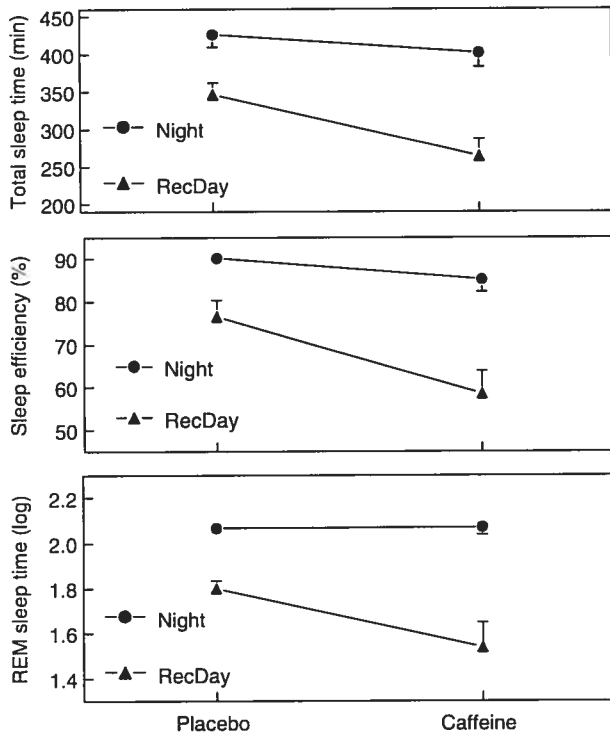
Figure 4 illustrates the number of minutes of wakefulness, REM sleep, and SWS per third of the sleep episode, for the two groups as well as the two conditions. A significant interaction between group, condition, and part of the sleep episode was found for the number of minutes of wakefulness ( $F(2,64) = 4.5$ ;  $p = 0.02$ ;  $\epsilon = 1$ ). Simple effects showed that caffeine increased the amount of wakefulness in the first third of the sleep episode ( $F(1,32) = 20.9$ ;  $p < 0.001$ ). In the 2/3 of the sleep episode, there was a significant interaction between group and condition ( $F(1,32) = 19.2$ ;

**Table 2** Sleep Variables for the Night and the DayRec Groups in the Placebo and the Caffeine Conditions

	Night		DayRec		Group	Condition	Interaction
	PLAC	CAF	PLAC	CAF			
Sleep latency (min) <sup>a</sup>	7.8 (1.4)	19.7 (4.8)	3.6 (1.0)	6.4 (1.8)	$F(1,32) = 14.6$ $p < 0.001$	$F(1,32) = 26.7$ $p < 0.001$	NS
REM sleep latency (min) <sup>a</sup>	63.5 (3.6)	58.1 (4.0)	58.1 (9.7)	53 (12.4)	NS	NS	NS
Total sleep time (min)	426.1 (16.0)	401.9 (18.6)	346.2 (16.3)	264.5 (22.7)	$F(1,32) = 19.3$ $p < 0.001$	$F(1,32) = 35.1$ $p < 0.001$	$F(1,32) = 10.3$ $p = 0.003$
Total awake time (min) <sup>a</sup>	33.0 (7.4)	40.4 (9.2)	61.7 (9.3)	146.3 (22.5)	$F(1,32) = 19.6$ $p < 0.001$	$F(1,32) = 27.0$ $p < 0.001$	$F(1,32) = 6.3$ $p = 0.017$
Sleep efficiency (%)	90.1 (1.6)	85.1 (2.9)	76.5 (3.9)	58.5 (5.5)	$F(1,32) = 16.2$ $p < 0.001$	$F(1,32) = 48.5$ $p < 0.001$	$F(1,32) = 15.5$ $p < 0.001$
Total number of awaking	24.9 (3.2)	31.4 (3.5)	36.7 (4.9)	35.8 (4.6)	NS	NS	NS
Stage 1 (min) <sup>a</sup>	28.4 (4.5)	32.5 (3.7)	25.0 (4.0)	26.2 (3.9)	NS	NS	NS
Stage 2 (min)	279.9 (10.2)	253.0 (11.9)	211.9 (14.5)	162.9 (14.7)	$F(1,32) = 22.6$ $p < 0.001$	$F(1,32) = 24.2$ $p < 0.001$	NS
SWS (min) <sup>a</sup>	16.3 (5.1)	12.6 (3.7)	43.8 (10.0)	30.4 (8.0)	NS	$F(1,32) = 5.4$ $p = 0.03$	NS
REM sleep (min) <sup>a</sup>	101.6 (7.4)	103.8 (7.9)	65.6 (5.6)	45.3 (6.5)	$F(1,32) = 18.2$ $p < 0.001$	$F(1,32) = 6.6$ $p = 0.02$	$F(1,32) = 6.3$ $p = 0.02$
% Stage 1 <sup>a</sup>	6.6 (1.0)	8.2 (1.0)	7.4 (1.2)	10.3 (1.4)	NS	$F(1,32) = 16.3$ $p < 0.001$	NS
% Stage 2 <sup>a</sup>	66.0 (1.3)	63.3 (1.4)	60.9 (3.0)	63.6 (3.3)	NS	NS	NS
% SWS <sup>a</sup>	3.8 (1.2)	3.1 (1.0)	12.6 (2.8)	10.0 (2.5)	$F(1,32) = 7.5$ $p = 0.010$	NS	NS
% REM	23.6 (1.3)	25.4 (1.4)	19.1 (1.3)	16.1 (1.9)	$F(1,32) = 14.2$ $p < 0.001$	NS	$F(1,32) = 4.6$ $p = 0.04$

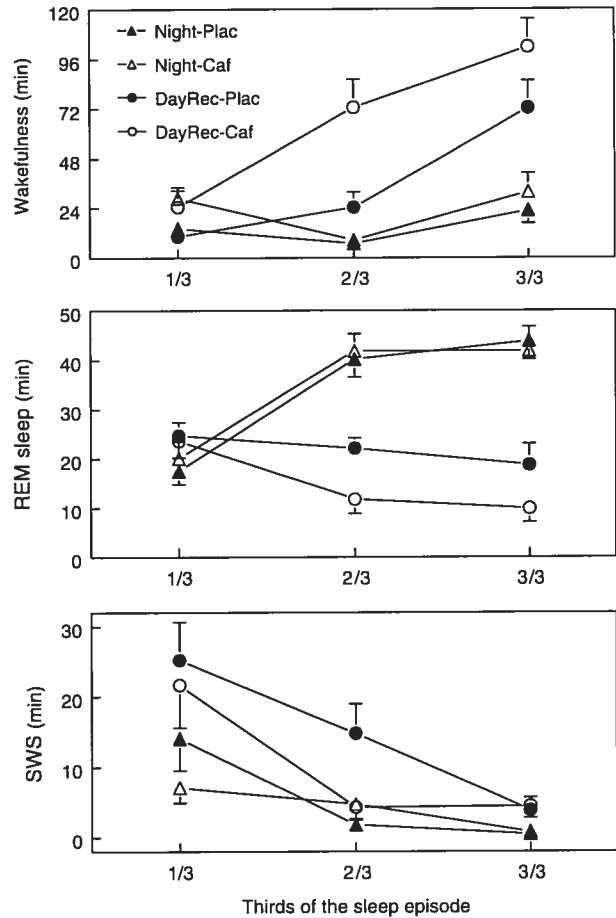
F and p-values for Group-by-condition ANOVAs are also presented.

<sup>a</sup>Sleep parameters that were log transformed before statistical analyses.



**Figure 3** Sleep efficiency, total sleep time and minutes (log) of REM sleep (mean and SEM) for the Night group and the DayRec group, in the placebo and the caffeine conditions.

$p < 0.001$ ), showing an increase of wakefulness in the caffeine condition in the DayRec group only ( $F(1,32) = 46.6$ ;  $p < 0.001$ ). The last third of the sleep episode showed a significant effect for group ( $F(1,32) = 19.2$ ;  $p = 0.001$ ) and condition ( $F(1,32) = 10.6$ ;  $p = 0.003$ ). Number of minutes of wakefulness in the last third of the sleep episode was higher in the caffeine condition compared to the placebo condition, and was higher in the DayRec group compared to the Night group. A significant interaction between group and condition ( $F(1,32) = 11.3$ ;  $p < 0.002$ ), and between group and third of the sleep episode ( $F(2,64) = 24.2$ ;  $p < 0.001$ ;  $\epsilon = 1$ ) was found for the number of minutes of REM sleep. Only the DayRec group showed a significant decrease of REM sleep following caffeine administration ( $F(1,32) = 21.2$ ;  $p < 0.001$ ). Also, the DayRec group showed less REM sleep than the Night group in the second third ( $F(1,32) = 43.5$ ;  $p < 0.001$ ) and last third ( $F(1,32) = 30.4$ ;  $p < 0.001$ ) of the sleep episode, but not in the first third. A significant interaction between group, condition, and part of the sleep episode was found for the number of minutes of SWS ( $F(2,64) = 4.4$ ;  $p = 0.02$ ;  $\epsilon = 0.82$ ). Simple effects showed that caffeine decreased the amount of SWS in the first third of the sleep episode ( $F(1,32) = 6.5$ ;  $p < 0.02$ ). In the second third of the sleep episode, there was a significant interaction between group and condition ( $F(1,32) = 9.9$ ;  $p < 0.004$ ), showing a decreased amount of SWS only in the DayRec group ( $F(1,32) = 11.8$ ;  $p < 0.002$ ). The last third of the sleep episode showed a significant effect for group ( $F(1,32) = 4.7$ ;  $p < 0.04$ ). Number of minutes of SWS was higher in the last third of the night in the DayRec group compared to the Night group.



**Figure 4** Number of minutes of wakefulness (top panel), REM sleep (middle panel) and SWS (lower panel) per third of the sleep period from sleep onset to lights on (mean and SEM), for the Night group and the DayRec group in the placebo and the caffeine conditions.

**DISCUSSION**

Caffeine lengthened sleep latency, increased the percentage of stage 1 sleep, and decreased the number of minutes of stage 2 sleep and of SWS similarly during daytime recovery sleep and nocturnal sleep. The effects of caffeine on such sleep variables have been reported in several studies (Drapeau et al, 2006; Karacan et al, 1976; Landolt et al, 1995). Our study further demonstrates that these effects were not modulated by differences in homeostatic sleep pressure and circadian phase between the two groups. Compared to habitual nocturnal sleep, sleep latency and minutes of stage 2 sleep were reduced and the percentage of SWS was enhanced during daytime recovery sleep, regardless of the condition (placebo or caffeine). These effects are in agreement with previous studies on daytime recovery sleep (Gaudreau et al, 2001; Weitzman and Kripke, 1981), and are explained by differences in homeostatic pressure and circadian phase between the two groups (Achermann et al, 1993; Dijk and Czeisler, 1994).

Importantly, caffeine decreased sleep efficiency more strongly when administered before daytime recovery sleep than before nocturnal sleep. In addition, caffeine reduced

total sleep time, the number of minutes of wakefulness, and both minutes and percentage of REM sleep only when administered before daytime recovery sleep. The more pronounced effects of caffeine on sleep at a time when the biological clock is sending an increasing waking signal were observed despite the fact that subjects were sleep deprived prior to daytime recovery sleep.

A nonlinear interaction of the circadian and the sleep-dependent components of sleep propensity has been reported in forced desynchrony studies (Dijk and Czeisler, 1994). These studies have shown that the last portion of a sleep episode (when homeostatic sleep pressure is low) is more vulnerable to a circadian phase of high wake propensity than is the beginning of a sleep episode (when homeostatic sleep pressure is high). In the present study, daytime recovery sleep episode occurred at a circadian time of increasing wake propensity. The higher amount of wakefulness observed during daytime recovery sleep compared to nocturnal sleep was more prominent at the end of the sleep episode. This is because as the daytime recovery sleep episode progressed, homeostatic sleep propensity decreased and circadian wake propensity increased, leading to more awakenings. Interestingly, the stronger effect of caffeine on the amount of wakefulness during daytime recovery sleep was observed after the first part of the sleep episode. This stronger increase of wakefulness in the DayRec group was accompanied by a reduction of total sleep time at the expense of REM sleep, while caffeine did not influence total sleep time or the amount of REM sleep in the Night group. The decrease of REM sleep in the DayRec group occurred after the first third of the night, when the increase of wakefulness by caffeine was more prominent. The stronger effects of caffeine on daytime recovery sleep compared to nocturnal sleep are probably modulated by the combined influence of increasing circadian wake propensity drive and the dissipation of homeostatic sleep pressure. Further studies using procedures where the number of hours of wakefulness before the sleep episode is kept constant over different circadian phases (eg the forced desynchrony protocol) will be necessary to evaluate the relative contribution of these two factors. One study using forced desynchrony have reported that sleep efficiency might be more affected by caffeine when melatonin secretion is low but complete analysis on sleep were not performed (Wyatt *et al.*, 2004).

The elevated homeostatic sleep pressure induced by sleep deprivation accounts for a higher amount of SWS in daytime recovery sleep compared to night time sleep (Achermann *et al.*, 1993; Gaudreau *et al.*, 2001). Caffeine reduced total amount of SWS in both groups, but more strongly in the second third of the sleep episode in the DayRec group compared to the Night group. The stimulant effects of caffeine on the central nervous system at doses obtained through normal human consumption are due to caffeine's ability to antagonize adenosine receptors (Fredholm *et al.*, 1999). Numerous reports have corroborated that adenosine is a neuromodulator that is involved in sleep regulation (Basheer *et al.*, 2000; Benington *et al.*, 1995; Porkka-Heiskanen *et al.*, 1997; Radulovacki *et al.*, 1982, 1985; Satoh *et al.*, 1996, 1999; Scammell *et al.*, 2001; Schwierin *et al.*, 1996; Strecker *et al.*, 2000; Ticho and Radulovacki, 1991;

Urade *et al.*, 2003). It has recently been proposed that in humans, caffeine mimics the effects of a reduction in sleep homeostasis during prolonged wakefulness (Landolt *et al.*, 2004). Recently, we suggested that the amount of SWS or homeostatic pressure during recovery daytime sleep is critical to 'override' the circadian waking signal (Gaudreau *et al.*, 2001). According to this hypothesis, the daytime circadian signal is more likely to disturb sleep as the homeostatic pressure during daytime recovery sleep is decreased. This interpretation is in line with a recent animal study showing an increase in the firing rate of the suprachiasmatic nucleus during EEG SWS deprivation (Deboer *et al.*, 2003). Accordingly, in our study, the reduction of SWS by caffeine administration was expected to increase the impact of the waking circadian signal on daytime sleep. Our results were consistent with that hypothesis and showed a steep increase in wakefulness in the caffeine condition compared to the placebo condition in the DayRec group, especially in the second third of the sleep episode when the difference in SWS between the two conditions was more prominent. As expected for the Night group, the reduction in SWS by caffeine had less impact on sleep consolidation parameters since sleep occurred at a time when the circadian waking signal was decreasing.

In our study, subjects were instructed to stop using caffeine at noon. Since baseline salivary samples were collected at a later time in the DayRec group (during the night) than in the Night group (during the evening), more time elapsed since the last caffeine consumption in the DayRec group. This explains the lower caffeine levels in the DayRec group than in the Night group (Figure 2). Because of this, the difference at bedtime in caffeine levels between the caffeine and placebo conditions was more prominent in the DayRec group than in the Night group. However, we do not believe that this difference could explain the stronger effects of caffeine on sleep in the DayRec group. As shown in Figure 2, this difference decreased in the course of the sleep episode and the two groups showed at wake time the same difference in caffeine levels between the placebo and the caffeine conditions. This contrasts with the effects of caffeine on sleep parameters, which were similar in the two groups at the beginning of sleep but stronger in the DayRec group in the later parts of the sleep episode.

In conclusion, the effects of caffeine on sleep consolidation and REM sleep are more prominent when caffeine is consumed before daytime recovery sleep than before nocturnal sleep. The stronger effects of caffeine on daytime recovery sleep compared to nocturnal sleep are probably the consequence of the combined influence of increasing circadian wake propensity drive and the dissipation of homeostatic sleep pressure in the course of the sleep episode. We propose that the reduction of SWS by caffeine during daytime sleep increases the impact of the circadian wake signal on sleep. Recent studies have suggested that caffeine is a measure of choice to counteract the effects of sleep deprivation on alertness and performance (Beaumont *et al.*, 2005). Our results suggest that this recommendation should be made with cautious since using caffeine before sleeping at an abnormal circadian phase, such as during night work, might have more adverse consequences on sleep quality than before sleeping at a normal circadian time.

**ACKNOWLEDGEMENTS**

This research was supported by scholarships and grants from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ), and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). We thank Sonia Frenette (project coordinator), our technicians for day-to-day study management, and Valérie Mongrain, Catherine Beaulieu, and Hélène Blais for thoughtful comments on the manuscript.

**REFERENCES**

- Achermann P, Dijk D-J, Brunner DP, Borbély A (1993). A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Res Bull* 31: 97–113.
- Akerstedt T (1984). Work schedules and sleep. *Experientia* 40: 417–422.
- Alkaysi HN, Shiekh MS, el-Sayed YM (1988). High performance liquid chromatographic analysis of caffeine concentrations in plasma and saliva. *J Clin Pharm Ther* 13: 109–115.
- Barone JJ, Roberts HR (1996). Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 34: 119–129.
- Basheer R, Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW (2000). Adenosine as a biological signal mediating sleepiness following prolonged wakefulness. *Biol Signals Receptor* 9: 319–327.
- Beaumont M, Batéjat D, Coste O, Doireau P, Chauffard F, Enslin M et al (2005). Recovery after prolonged sleep deprivation: residual effects of slow-release caffeine on recovery sleep, sleepiness and cognitive functions. *Neuropsychobiology* 51: 16–27.
- Benington JH, Kodali SK, Heller HC (1995). Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Res* 692: 79–85.
- Bonnet MH, Arand DL (1996). Metabolic rate and the restorative function of sleep. *Physiol Behav* 59: 777–782.
- Borbély AA, Achermann P (2000). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. WB Saunders Company: Philadelphia. pp 377–390.
- Brezinova V (1974). Effects of caffeine on sleep: EEG study in late middle age people. *Br J Clin Pharmacol* 1: 203–208.
- Broughton RJ (1998). SCN controlled circadian arousal and the afternoon 'nap zone'. *Sleep Res Online* 1: 166–178.
- Daan S, Beersma DGM, Borbély AA (1984). Timing of human sleep: recovery process gated by circadian pacemaker. *Am J Physiol* 246: R161–R183.
- Deboer T, Vansteensel MJ, Détari L, Meijer JH (2003). Sleep states alter activity of suprachiasmatic nucleus neurons. *Nat Neurosci* 6: 1086–1090.
- Dijk DJ, Czeisler CA (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 166: 63–68.
- Drapeau C, Hamel-Hebert I, Robillard R, Selmaoui B, Filipini D, Carrier J (2006). Challenging sleep in aging: the effects of 200 mg of caffeine during the evening in young and middle-aged moderate caffeine consumers. *J Sleep Res* 15: 133–141.
- Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 51: 83–133.
- Gaudreau H, Morettini J, Lavoie HB, Carrier J (2001). Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiol Aging* 22: 461–468.
- Karacan I, Thornby JJ, Anch AM, Booth GH, Williams RL, Salis PJ (1976). Dose-related sleep disturbances induced by coffee and caffeine. *Clin Pharmacol Ther* 20: 682–689.
- Kelly TL, Mitler MM, Bonnet MH (1997). Sleep latency measures of caffeine effects during sleep deprivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 102: 397–400.
- LaJambe CM, Kamimori GH, Belenky G, Balkin TJ (2005). Caffeine effects on recovery sleep following 27 h total sleep deprivation. *Aviat Space Environ Med* 76: 108–113.
- Landolt HP, Dijk D-J, Gaus SE, Borbély AA (1995). Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology* 12: 229–238.
- Landolt HP, Rétey JV, Tönz K, Gottselig JM, Khatami R, Buckelmüller I et al (2004). Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology* 29: 1933–1939.
- Monk TH, Reynolds CFI, Kupfer DJ, Buysse DJ, Coble PA, Hayes AJ et al (1994). The Pittsburgh sleep diary. *J Sleep Res* 3: 111–120.
- Muehlbach MJ, Walsh JK (1995). The effects of caffeine on simulated night-shift work and subsequent daytime sleep. *Sleep* 18: 22–29.
- Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Bjorkum AA, Thakkar M, Greene RW, McCarley RW (1997). Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 276: 1265–1268.
- Radulovacki M (1985). Role of adenosine in sleep in rats. *Rev Clin Basic Pharmacol* 5: 327–339.
- Radulovacki M, Miletich RS, Green RD (1982). N<sup>6</sup> (1-phenylisopropyl) adenosine (1-PIA) increases slow-wave sleep (S<sub>2</sub>) and decreases wakefulness in rats. *Brain Res* 246: 178–180.
- Rechtschaffen A, Kales AA (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. National Institute of Neurological Diseases and Blindness: Bethesda, MD.
- Reyner LA, Horne JA (2000). Early morning driver sleepiness: effectiveness of 200 mg caffeine. *Psychophysiology* 37: 251–256.
- Satoh S, Matsumura H, Koike N, Tokunaga Y, Maeda T, Hayaishi O (1999). Region-dependent difference in the sleep-promoting potency of an adenosine A2a receptor agonist. *Eur J Neurosci* 11: 1587–1597.
- Satoh S, Matsumura H, Suzuki F, Hayaishi O (1996). Promotion of sleep mediated by the A2a-adenosine receptor and possible involvement of this receptor in the sleep induced by prostaglandin D2 in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 5980–5984.
- Scammell TE, Gerashchenko DY, Mochizuki T, McCarthy MT, Estabrooke IV, Sears CA et al (2001). An adenosine A2a agonist increases sleep and induces fos in ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience* 107: 653–663.
- Schwierin B, Borbély AA, Tobler I (1996). Effects of N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine and caffeine on sleep regulation in the rat. *Eur J Pharmacol* 300: 163–171.
- Strecker RE, Morairty S, Basheer R, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Dauphin LL et al (2000). Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res* 115: 183–204.
- Ticho SR, Radulovacki M (1991). Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 40: 33–40.
- Urade Y, Eguchi N, Qu WM, Sakata M, Huang ZL, Chen JF et al (2003). Sleep regulation in adenosine A2a receptor-deficient mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 61: S94–S96.
- Van Dongen HPA, Price NJ, Mullington JM, Szuba MP, Kapoor SC, Dinges DF (2001). Caffeine eliminates psychomotor vigilance deficits from sleep inertia. *Sleep* 24: 813–819.

- Walsh JK, Muehlbach MJ, Humm TM, Dickins QS, Sugerman JL, Schweitzer PK (1990). Effect of caffeine on physiological sleep tendency and ability to sustain wakefulness at night. *Psychopharmacology* 101: 271-273.
- Warburton DM (1995). Effects of caffeine on cognition and mood without caffeine abstinence. *Psychopharmacology* 119: 66-70.
- Weitzman ED, Kripke DF (1981). Experimental 12-h shift of the sleep-wake cycle in man: Effects on sleep and physiological rhythms. In: Johnson LC, Tepas DI, Colquhoun WP, Colligan MJ

- (eds). *Biological Rhythms, Sleep and Shift Work*. Spectrum Publishing: New York. pp 93-110.
- Wurts SW, Edgar DM (2000). Caffeine during sleep deprivation: sleep tendency and dynamics of recovery sleep in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 65: 155-162.
- Wyatt JK, Cajochen C, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk DJ (2004). Low-dose repeated caffeine administration for circadian-phase-dependent performance degradation during extended wakefulness. *Sleep* 27: 374-381.