

Université de Montréal

**La relation entre le niveau de testostérone et le sommeil  
chez les hommes**

par Christina Latreille

Département de psychologie  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en psychologie

Septembre 2017

© Christina Latreille, 2017

## Résumé

Les hommes montrent des modifications significatives du sommeil et du taux de testostérone au cours du vieillissement. La diminution de testostérone semble survenir au même moment que la diminution de la qualité du sommeil des hommes. De plus, la testostérone atteint un pic de concentration durant le sommeil et sa concentration diminue après le réveil. Cette étude a donc pour but d'évaluer la relation entre l'âge et le niveau de testostérone et les paramètres de sommeil chez les hommes, et de déterminer si les changements de testostérone peuvent expliquer en partie les effets de l'âge sur le sommeil. Une nuit de sommeil a été enregistrée chez 78 hommes âgés entre 20 et 66 ans ( $M = 36,90$  ans;  $ÉT = 16,10$ ) et une prise de sang permettant de mesurer le niveau de testostérone a été effectuée le matin. Les mesures polysomnographiques de sommeil, la puissance spectrale sur les bandes de fréquence de 0,6 à 32 Hz en sommeil lent et caractéristiques des oscillations lentes (OL) et des fuseaux ont été analysées. Des corrélations ont montré significativement moins de testostérone ( $r = -0,285$ ,  $p < 0,05$ ) avec l'âge. De plus, l'âge était associée à une durée de sommeil plus courte ( $r = -0,366$ ,  $p < 0,01$ ), une efficacité de sommeil plus faible ( $r = -0,382$ ,  $p < 0,01$ ), un plus grand pourcentage de sommeil de stade 1 ( $r = 0,444$ ,  $p < 0,0001$ ), un plus faible pourcentage de stade 3 ( $r = -0,409$ ,  $p < 0,0001$ ), plus de minutes passées en stade 1 ( $r = 0,300$ ,  $p < 0,01$ ), ainsi que moins de minutes passées en stade 3 ( $r = -0,490$ ,  $p < 0,0001$ ) et en sommeil paradoxal ( $r = -0,355$ ,  $p < 0,01$ ). L'âge était également associés à une plus faible densité et amplitude des OL ( $r = -0,514$ ,  $p < 0,0001$  et  $r = -0,685$ ,  $p < 0,0001$ , respectivement) et des fuseaux de sommeil ( $r = -0,381$ ,  $p < 0,01$  et  $r = -0,336$ ,  $p < 0,01$  respectivement). On notait également une puissance spectrale plus faible en sommeil lent dans les bandes de

fréquence delta, thêta et sigma avec l'âge ( $r > -0,491$  et  $p < 0,000$ ). Des corrélations partielles, contrôlant pour les effets d'âge, n'ont montré aucune association entre le niveau de testostérone et les variables polysomnographiques de sommeil, les caractéristiques des oscillations lentes et des fuseaux de sommeil ainsi que les puissances spectrales de l'EEG. En conclusion, bien que le niveau de testostérone et le sommeil changent de façon concomitante dès le milieu de l'âge adulte, le niveau de testostérone n'est pas associé aux caractéristiques du sommeil chez les hommes de cette tranche d'âge.

**Mots-clés** : testostérone, sommeil, vieillissement

## Abstract

Men show significant changes in sleep and testosterone levels as they age and there appears to be a concurrent age and testosterone-related decrease in quality of sleep. Additionally, testosterone reaches peak concentration during sleep and concentration levels decrease after waking up in the morning. This study aims to evaluate the relationship between age, testosterone levels and sleep in men and whether testosterone changes may partly explain the effects of age on sleep. A night of sleep was recorded among 78 men aged between 20 and 66 years ( $M = 36.90$  years,  $SD = 16.10$ ) and a blood sample was collected in the morning to measure testosterone level. Polysomnographic measures of sleep, spectral power in frequency bands from 0.6 to 32 Hz in non-paradoxical sleep, slow oscillations and spindles characteristics were analyzed. Correlations showed significantly less testosterone ( $r = -0.285$ ,  $p < 0.05$ ) with age. Furthermore, age was associated with shorter sleep duration ( $r = -0.366$ ,  $p < 0.01$ ), more minutes of wakefulness during sleep ( $r = 0.376$ ,  $p < 0.01$ ), lower sleep efficiency ( $r = -0.382$ ,  $p < 0.01$ ), higher percentage of stage 1 sleep ( $r = 0.444$ ,  $p < 0.0001$ ), lower percentage of stage 3 ( $r = -0.409$ ,  $p < 0.0001$ ), more minutes spent in stage 1 ( $r = 0.300$ ,  $p < 0.01$ ), less minutes spent in stage 3 ( $r = -0.490$ ,  $p < 0.0001$ ) and REM sleep ( $r = -0.355$ ,  $p < 0.01$ ). Age was also associated with a lower SO density and amplitude ( $r = -0.514$ ,  $p < 0.0001$  and  $r = -0.685$ ,  $p < 0.0001$ , respectively) and sleep spindles ( $r = -0.381$ ,  $p < 0.01$  and  $r = -0.336$ ,  $p < 0.01$  respectively). Moreover, lower spectral power in the delta, theta and sigma frequency bands in slow wave sleep was associated with age ( $r > -0.491$  et  $p < 0.000$ ). Partial correlations, controlling for the effects of age, showed no association between testosterone levels and polysomnographic variables, slow oscillation and spindle characteristics and EEG spectral power. In conclusion, although testosterone level and sleep parameters change at

similar times in men, testosterone level is not associated with sleep characteristics in men of this age.

**Keywords** : testosterone, sleep, aging

# Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>v</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>vii</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>viii</b>
<b>LISTE DES SIGLES</b> .....	<b>ix</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>x</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 – Contexte théorique</b> .....	<b>3</b>
1.1 Sommeil, architecture et oscillations .....	3
1.2 Sommeil et vieillissement .....	5
1.3 Testostérone et vieillissement .....	10
1.4 Testostérone et sommeil .....	13
<b>Chapitre 2 – Objectifs et hypothèses</b> .....	<b>17</b>
Objectifs.....	17
Hypothèses.....	17
Question exploratrice .....	18
<b>Chapitre 3 – Méthodologie</b> .....	<b>19</b>
3.1 Sujets.....	19
3.2 Déroulement de l'étude et enregistrements polysomnographiques .....	20
3.3 Analyses des données de sommeil .....	20
3.3.1 Analyses de l'EEG quantifié.....	21
3.3.1.1 Détection automatique des ondes lentes .....	21
3.3.1.2 Détection automatique des fuseaux .....	22
3.3.1.3 Analyse spectrale .....	22
3.4 Analyse hormonale .....	22
3.5 Analyses statistiques .....	23
<b>Chapitre 4 - Résultats</b> .....	<b>25</b>

4.1 Concentrations hormonales.....	25
4.2 Paramètres polysomnographiques .....	26
4.3 Testostérone et variables de sommeil .....	32
4.4 Division des sujets en deux sous-groupes d'âge.....	32
4.4.1 Concentration hormonale.....	32
4.4.2 Paramètres de sommeil .....	33
4.4.3 Testostérone et variables de sommeil .....	33
<b>Chapitre 5 - Discussion .....</b>	<b>34</b>
5.1 Discussion des résultats et explications .....	34
Sommeil/vieillessement.....	34
Testostérone/vieillessement.....	43
Testostérone/sommeil .....	45
5.2 Limites et forces de l'étude.....	48
5.3 Conclusion et pistes de recherches futures .....	50
<b>Bibliographie .....</b>	<b>53</b>
Annexe 1. Certificat éthique de la base de données.....	64

## Liste des tableaux

Tableau 1. Moyennes des variables polysomnographiques.

Tableau 2. Résultats des corrélations entre l'âge et l'analyse spectrale.



## Liste des figures

Figure 1.1. Exemple de tracé d'EEG chez un jeune adulte.

Figure 1.2. Hypnogrammes en fonction de l'âge.

Figure 1.3. EEG en fonction de l'âge.

Figure 1.4. Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez les hommes.

Figure 4.1. Relation entre l'âge et le niveau de testostérone (nmol/L).

Figure 4.2. Relations positives et significatives avec l'âge.

Figure 4.3. Relations négatives et significatives avec l'âge.

Figure 4.4. Relations significatives avec les OL et les fuseaux.

## Liste des sigles

CÉAMS : Centre d'études avancées en médecine du sommeil

## Liste des abréviations

AOL	Activité à onde lente
EEG	Électroencéphalographie
EMG	Électromyogramme
EOG	Électro-oculogramme
FIR	Finite impulse response
FSH	Hormone folliculo-stimulante; Follicle-stimulating hormone
GH	Hormone de croissance; Growth hormone
GnRH	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires; Gonadotropin-releasing hormone
Hz	Cycle par seconde; Hertz
IGF-I	Facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline ; Insulin-like growth factor-I
IMC	Indice de masse corporel
LH	Hormone lutéinisante; Luteinizing hormone
NSC	Noyau suprachiasmatique
N1	Sommeil de stade 1
N2	Sommeil de stade 2
N3	Sommeil de stade 3
ms	Milliseconde
μV	Microvolt
nmol/L	Nombre de nanomole par litre
OL	Oscillation lente; Onde lente

PSG	Polysomnographie
REM	Rapid-eye movement
RMS	Root mean square
SHBG	Globuline liant les hormones sexuelles; Sex hormones-binding
SL	Sommeil lent
SLP	Sommeil lent profond
SO	Slow oscillation
SP	Sommeil paradoxal

## **Introduction**

De nos jours, tout a besoin d'aller très vite, les gens veulent de l'instantané et de la performance. Avec cette mentalité, le sommeil semble être une perte de temps et les gens n'en font pas une priorité. En moyenne, un adulte a besoin de 8-9 heures de sommeil entre la vingtaine et la soixantaine et de 7 à 8 heures passé l'âge de 65 ans (National Sleep Foundation, 2016), ce qui représente environ le tiers d'une journée. Plusieurs études ont mis en évidence que le sommeil jouerait un rôle important dans plusieurs fonctions psychologiques et physiologiques. Entre autres, le manque de sommeil influencerait plusieurs fonctions incluant le système endocrinien, le système immunitaire, la régulation de l'humeur, la consolidation mnésique et la plasticité cérébrale ainsi que les capacités attentionnelles et de résolution de problèmes (Abel, Havekes, Saletin, & Walker, 2013; Besedovsky, Lange, & Born, 2012; Doran, Van Donge & Dinges, 2001; Linde & Bergström, 1992; Van Cauter & Tasali, 2011; Vandekerckhove & Cluydts, 2010; Walker, Liston, Hobson, & Stickgold, 2002; Yoo, Hu, Gujar, Jolesz, & Walker, 2007). De façon générale, le sommeil semble important pour une bonne santé physique et mentale.

De plus, contrairement à ce que l'on pourrait penser, le sommeil est un état dynamique, il change au cours de la même période de sommeil et il subit des changements tout au long de la vie. En effet, l'âge a un impact considérable sur le sommeil et son organisation. On observe une augmentation des plaintes de sommeil et de vigilance avec le vieillissement, qui peuvent être liées à des problèmes médicaux, à la prise de médication, aux psychopathologies ainsi qu'à l'augmentation des désordres de sommeil et des rythmes circadiens (Ancoli-Israel, 2005; Foley, Monjan, Brown, & Simonsick, 1995; Maggi et al., 1998). Toutefois, le sommeil subit

tout de même des changements chez les personnes en bonne santé n'ayant aucune plainte de sommeil. On note dès le milieu de l'âge adulte, une réduction de la durée de sommeil, une augmentation de l'éveil au cours de la nuit et du sommeil lent léger (stades 1 et 2) ainsi qu'une diminution de sommeil profond (stade 3) (Bliwise, 1993; Ohayon, Carskadon, Guilleminault, & Vitiello, 2004).

Il est reconnu que le cycle éveil-sommeil et les rythmes circadiens ont des effets important sur le système endocrinien, et vice-versa. La testostérone fait partie de ces hormones montrant un pic de concentration journalière durant la période de sommeil (Axelsson, Ingre, Akerstedt, & Holmbäck, 2005). De plus, tout comme le sommeil, le niveau de testostérone subit des changements avec l'âge (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Feldman et al., 2002; Harman, Metter, Tobin, Pearson, & Blackman, 2001; Luca et al., 2015; Morley et al., 1997). Cette étude a pour but d'évaluer la relation entre l'âge et le niveau de testostérone et les paramètres de sommeil chez les hommes, et de déterminer si les changements de testostérone peuvent expliquer en partie les effets de l'âge sur le sommeil.

# Chapitre 1 – Contexte théorique

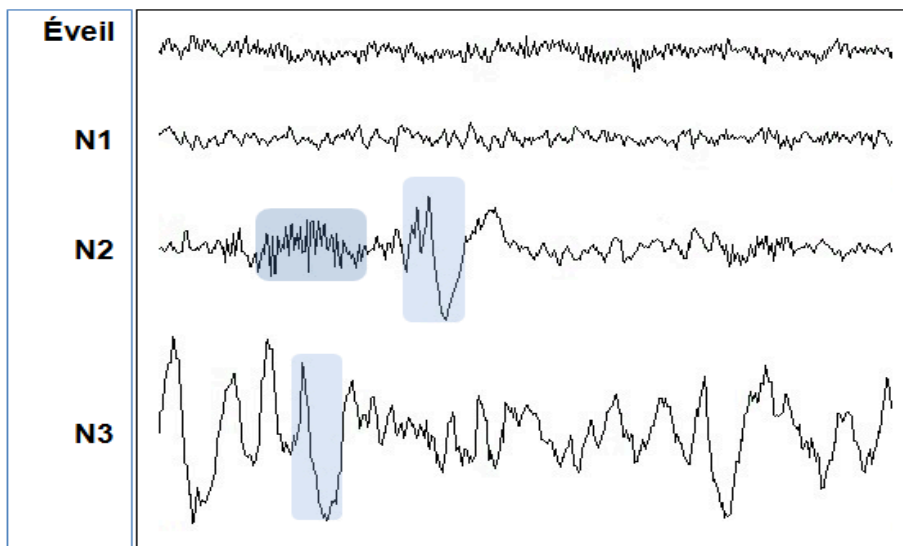
Ce chapitre contient quatre différentes sections. Tout d'abord, nous aborderons l'architecture et des oscillations du sommeil et les façons de mesurer la microstructure du sommeil. Ensuite, nous discuterons des modifications du sommeil et de la testostérone au cours du vieillissement. Finalement, nous discuterons de la relation entre les niveaux testostérone et le sommeil.

## 1.1 Sommeil, architecture et oscillations

Le sommeil est une fonction fondamentale et il n'est pas propre aux humains puisque l'ensemble des espèces animales dort (Cirelli & Tononi, 2008). Chez l'humain, les différents états de sommeil peuvent être définis grâce aux patrons spécifiques d'activité cérébrale détectés à l'aide de l'électroencéphalogramme (EEG), des mouvements oculaires mesurés par l'électrooculogramme (EOG) et de l'activité musculaire tonique mesurée par l'électromyogramme (EMG). Le sommeil présente deux états, soit le sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP) (Allada & Siegel, 2008). Le SP est caractérisé par des oscillations de plus haute fréquence (thêta : 4-8 Hz et alpha : 8-12 Hz) et de plus basse amplitude visibles à l'EEG tandis que le SL se caractérise par des oscillations de plus basse fréquence et de plus haute amplitude (de type thêta et delta : 0,5-4 Hz) (Vyazovskiy et al., 2009).

Le SL peut être divisé en trois stades (N1, N2 et N3) en fonction de la fréquence et de l'amplitude du signal EEG (Figure 1.1). Lors du stade N1, la fréquence du signal EEG ralentit et le tonus musculaire diminue comparativement à ce l'on observe à l'éveil. En N1, il y a une

diminution de l'activité alpha (8-12 Hz) et une augmentation de l'activité thêta (4-7 Hz). Pendant le second stade de sommeil (N2), la fréquence du signal EEG ralentit davantage et deux types d'oscillations propres à ce stade apparaissent, soit les fuseaux de sommeil et les complexes-K. Les fuseaux sont des trains d'ondes fusiformes de plus haute fréquence (11-16 Hz) d'une durée  $> 0,5$  sec, tandis que les complexes-K sont des événements de grande amplitude ( $> 75 \mu\text{V}$ ) et de basse fréquence ( $< 4$  Hz; delta) (Steriade, 2006). Le troisième stade de sommeil (N3) est caractérisé par une augmentation des ondes delta (plus de 20 % du tracé de EEG) et une diminution des fuseaux de sommeil. Les ondes delta en N3 sont semblables aux complexes-K se produisant en N2, à l'exception qu'elles ne se produisent pas de façon isolée, mais plutôt de manière récurrente (Iber, Ancoli-Israël, Chesson, & Quan, 2007).



**Figure 1.1. Exemple de tracé d'EEG chez un jeune adulte.** Un fuseau de sommeil et un complexe-K sont surlignés en stade N2. Une onde delta est surlignée en stade N3. **Reproduit de (Lafortune, 2014).**



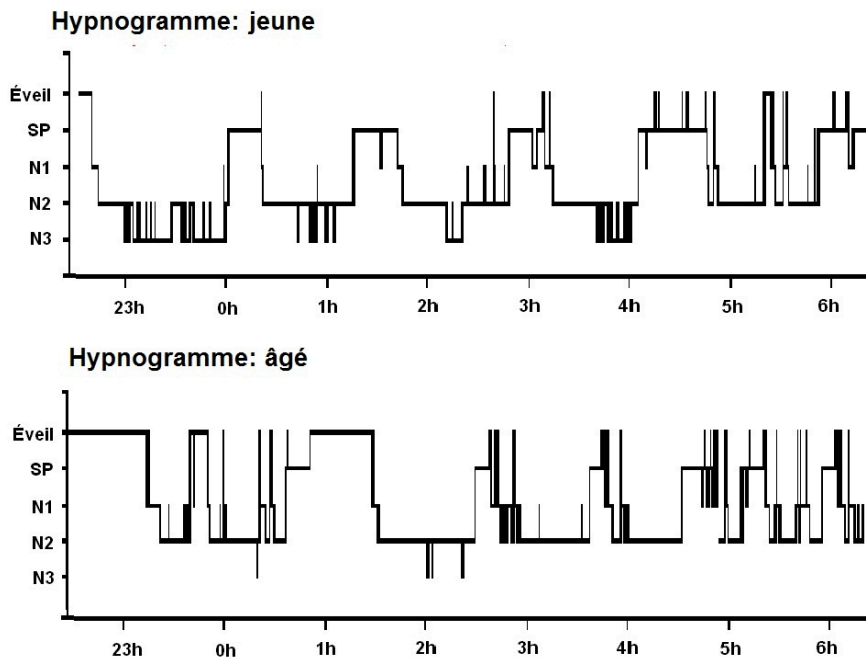
Le SP, quant à lui, est caractérisé par des mouvements oculaires rapides, une atonie musculaire ainsi que par des ondes EEG similaires à celles retrouvées durant l'éveil ou en N1 (Carskadon & Dement, 2005).

## **1.2 Sommeil et vieillissement**

En vieillissant, il y a davantage de plaintes subjectives à propos de la qualité du sommeil. Les personnes plus âgées rapportent un sommeil non-récupérateur et des éveils fréquents durant la nuit (Foley, Monjan, Brown, & Simonsick, 1995; Maggi et al., 1998). Ces plaintes peuvent être expliquées en partie par une augmentation des troubles de sommeil (par ex. : insomnie, apnées du sommeil, syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil, etc.) avec l'âge, ainsi que par des conditions médicales, les médicaments et les psychopathologies (Ancoli-Israel, 2005; Foley, Monjan, Brown, & Simonsick, 1995; Maggi et al., 1998). Toutefois, les plaintes subjectives du sommeil et de la vigilance sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes malgré le fait que la polysomnographie ne montre pas en général qu'elles ont un sommeil de moins bonne qualité. En fait, certaines études polysomnographiques montrent même moins de sommeil lent profond et plus de sommeil léger chez les hommes que chez les femmes (Unruh et al., 2008; Vitiello, Larsen, & Moe, 2004).

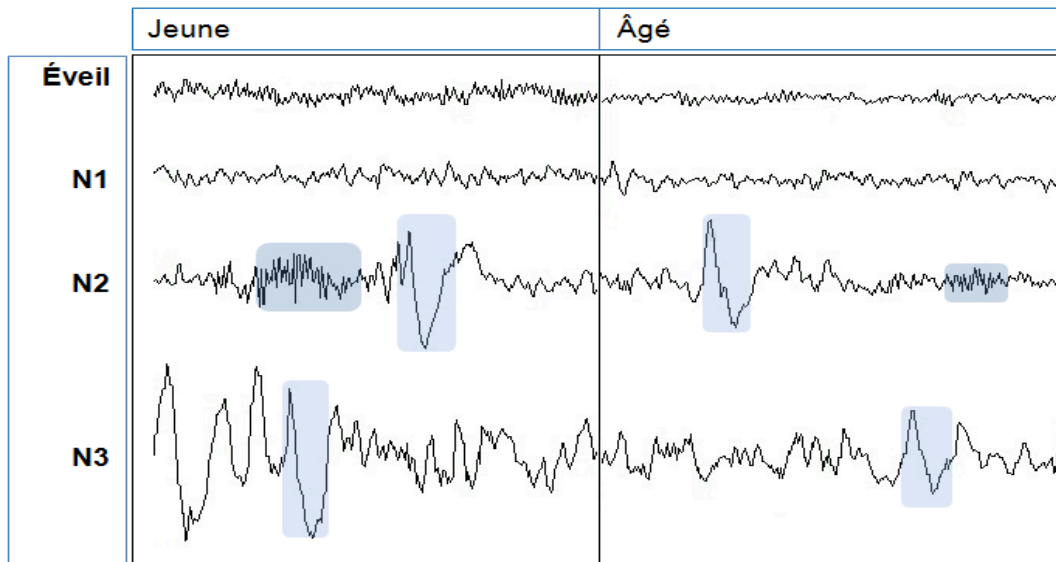
On observe tout de même des changements importants dans le sommeil au cours du vieillissement (Luca et al., 2015) chez les individus en bonne santé, sans troubles de sommeil et lorsque toutes conditions particulières pouvant affecter le sommeil sont contrôlées (Ohayon, Carskadon, Guilleminault, & Vitiello, 2004). En vieillissant, la durée de sommeil diminue et il

y a plus de micro-éveils (augmentation relative de la fréquence EEG par rapport à l'activité de base d'une durée comprise entre 3 et 10 secondes) et d'éveils au cours de la période de sommeil de nuit (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Conte et al., 2014; Maggi et al., 1998). On observe également une augmentation des stades 1 et 2 (sommeil lent léger) et une diminution du sommeil lent profond (SLP; stade 3) au cours du vieillissement (Bliwise, 1993; Landolt, Dijk, Achermann, & Borbély, 1996; Moraes et al., 2014) (voir Figure 1.2). Certains de ces changements, comme la diminution du SLP, débutent dès la trentaine (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997). À partir de l'âge de 30 ans, on peut également observer une diminution de la puissance spectrale en sommeil lent, et ce, particulièrement dans les bandes de fréquence en dessous de 16 Hz (Carrier, Land, Buysse, Kupfer & Monk, 2001; Landolt, Dijk, Achermann, & Borbély, 1996; Ehlers & Kupfer, 1989, 1997; Ehlers et al., 1998). À cet effet, une étude effectuée sur un grand échantillon de participants (1147 personnes) a montré que la puissance spectrale en sigma (14-14,75 Hz) diminuerait avec l'âge (Luca et al., 2015). De plus, la réduction de la puissance spectrale dans les basses fréquences à l'âge adulte est accompagnée d'une augmentation de la puissance spectrale dans les hautes fréquences (bêta; > 16 Hz) (Carrier et al., 2001; Larsen, Moe, Vitiello, & Prinz, 1995). Il semblerait également que les effets du vieillissement sur la puissance spectrale des bandes de fréquences delta, thêta, alpha et sigma en sommeil lent sont plus marqués dans les régions antérieures du cerveau et dans les régions plus postérieures (Landolt & Borbély, 2001; Robillard et al., 2010).



**Figure 1.2. Hypnogrammes en fonction de l'âge.** Exemples de l'hypnogramme d'une jeune personne (haut) et d'une personne âgée (bas). **Reproduit de (Lafortune, 2014).**

Par ailleurs, les OL subissent également des changements significatifs au cours de l'âge adulte. Une diminution de la densité (nombre OL par minute de SL) et de l'amplitude entre le pic négatif et positif (en uV) des OL se produit vers la quarantaine, spécialement dans les régions préfrontale/frontale du cerveau, où elles sont générées généralement (Carrier et al., 2009; Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001; Feinberg & Campbell, 2003; Massimini, Huber, Ferrarelli, Hill, & Tononi, 2004) (voir Figure 1.3). Comparativement aux jeunes, les OL des personnes d'âge moyen montrent de plus longues durées et des pentes moins abruptes entre les maximums positifs et négatifs de OL, et ce, même lorsque l'amplitude est contrôlée (Carrier et al., 2011). Ceci suggère que la synchronisation neuronale durant la transition entre les états d'hyperpolarisation (surface négative de l'EEG) et de dépolarisation (surface positive de l'EEG) est plus faible chez les gens d'âge moyen que chez les jeunes.



**Figure 1.3. EEG en fonction de l'âge.** Exemple de l'EEG d'une jeune personne (gauche) et d'une personne âgée (droite). Exemple d'un fuseau du sommeil en stade 2 (surligné) et d'une onde lente en stade 3 (surligné) en fonction de l'âge. **Reproduit de (Lafortune, 2014).**

Pour ce qui est des fuseaux du sommeil, ils subissent également des modifications à travers le processus normal de vieillissement et ce, dès le milieu de l'âge adulte (Martin et al., 2013). Les personnes plus âgées montrent une plus faible densité de fuseaux du sommeil. Les fuseaux de sommeil sont également plus courts et moins amples au cours du vieillissement (Crowley, Trinder, Kim, Carrington, & Colrain, 2002; Guazzeli et al., 1986; Nicolas, Petit, Rompre, & Montplaisir, 2001; Principe & Smith, 1982; Wei, Riel, Czeisler, & Dijk, 1999). Cependant, les effets de l'âge sur la fréquence des fuseaux sont moins consistants dans la littérature. Certaines études ont observé une légère augmentation de la fréquence des fuseaux avec l'âge (Crowley, Trinder, Kim, Carrington, & Colrain, 2002; Nicolas, Petit, Rompre, & Montplaisir, 2001; Principe & Smith, 1982) alors que d'autres n'ont pas montré de changement significatif au cours du vieillissement (Martin et al., 2013). De plus, la diminution

de la densité des fuseaux au cours du vieillissement semble plus importante dans les régions antérieures du cerveau comparativement aux régions postérieures (Martin et al., 2013). Une étude rapporte également que les jeunes personnes auraient des fuseaux de plus grande amplitude que les personnes d'âge moyen et que les personnes âgées, tandis que les personnes d'âge moyen et les personnes âgées montreraient une amplitude similaire (Martin et al., 2013) (voir Figure 3). Pour ce qui est de la durée des fuseaux, cette même étude a indiqué que les jeunes auraient de plus longs fuseaux que les personnes d'âge moyen et les personnes âgées, et ces deux derniers groupes ne montrent aucune différence significative entre eux. Toutefois, il faut considérer que dans cette étude la différence d'âge entre les jeunes (20-30 ans) et les personnes d'âge moyen (40-60 ans) est plus grande qu'entre les personnes d'âge moyen et les personnes âgées (60-70 ans). Il est donc possible que l'amplitude et la durée des fuseaux du sommeil continue de décliner à un âge plus avancé.

Enfin, plusieurs études ont rapporté une réduction du sommeil paradoxal avec l'âge bien que cet effet soit moins robuste et plus souvent observé après l'âge de 60 ans (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Horvath et al., 2015; Luca et al., 2015; Munch et al., 2004). Certaines études ont également montré que le vieillissement est associé à une diminution progressive des fréquences delta (1,25-4,5 Hz) et à une augmentation des hautes fréquences en sommeil paradoxal (Luca et al., 2015). Les résultats sur les effets de l'âge sur la latence au SP sont contradictoires, certaines études montrant une diminution de la latence au SP avec l'âge (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997) alors que d'autre montre une augmentation de la latence au SP avec l'âge (Moraes et al., 2014).

### 1.3 Testostérone et vieillissement

L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire régule la quantité de testostérone produite. Le processus de sécrétion de testostérone débute dans l'hypothalamus, qui relâche des hormones de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH; *gonadotropin-releasing hormone*) de manière pulsatile et stimule l'hypophyse antérieure afin de sécréter deux gonadotrophines, soit l'hormone lutéinisante (LH; *luteinizing hormone*) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH; *follicle-stimulating hormone*), qui, à leur tour, stimulent la sécrétion d'hormones sexuelles par les testicules. La LH stimule les cellules de Leydig afin de sécréter de la testostérone, de manière pulsatile, avec une boucle de rétroaction négative à l'hypothalamus afin de moduler la sécrétion de LH (McClure & Marshall, 1994) (voir Figure 1.4).

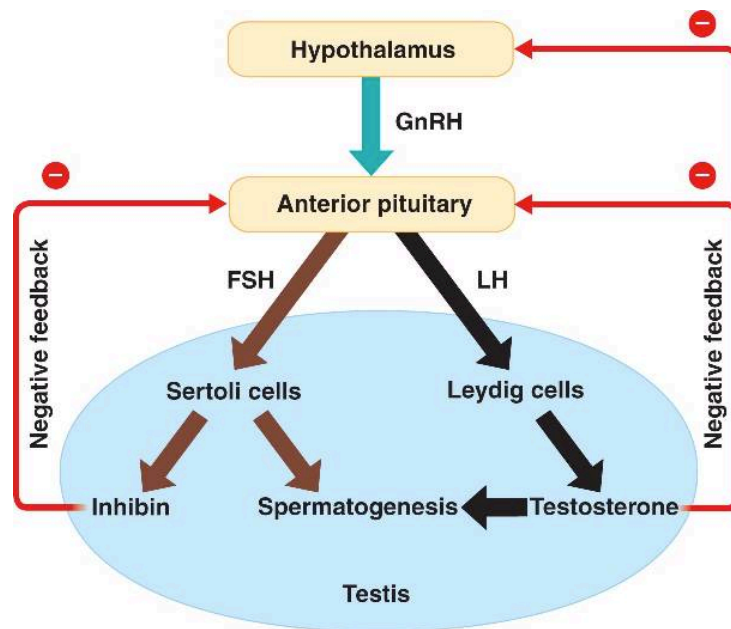


Figure 1.4. Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez les hommes. Reproduit de Pregworld, 2016 (<http://www.pregworld.org/which-male-hormone-inhibits-the-secretion-of-fsh/>).

Le niveau de testostérone des hommes diminue lentement et progressivement avec l'âge. Ce déclin de testostérone est souvent référé au terme « andropause », et il est plus graduel et modéré que le déclin en œstrogène chez les femmes durant la ménopause (Handelsman & Liu, 2005; Paul, Turek, & Kryger, 2008). En moyenne, les hommes subissent une diminution de 1-2 % de leur concentration de testostérone par année à partir de l'âge de 30-40 ans (Feldman et al., 2002; Harman, Metter, Tobin, Pearson, & Blackman, 2001; Morley et al., 1997). La raison de ce déclin en testostérone avec l'âge est multifactorielle. Premièrement, il y a des changements testiculaires primaires incluant une diminution de la capacité de sécrétion testiculaire des cellules de Leydig chez les hommes plus âgés comparativement aux jeunes hommes. Cette diminution de la réserve sécrétoire testiculaire semble impliquer une réduction du nombre de cellules de Leydig (Neaves, Johnson, & Petty, 1985; Neaves, Johnson, Porter, Parker, & Petty, 1984). Chez les hommes en santé de plus de 75 ans, le volume testiculaire moyen est réduit d'environ 30 % comparativement au volume testiculaire des jeunes hommes (Mahmoud et al., 2003). Deuxièmement, il y a une altération de la régulation neuroendocrinienne des cellules de Leydig avec un échec apparent des mécanismes de rétroaction à compenser pleinement (Kaufman & Vermeulen, 1997). Bien qu'il y ait une diminution de la production de testostérone par les testicules lorsque la gonadotrophine chorionique humaine est administrée, chez la plupart des hommes âgés, les changements majeurs semblent avoir lieu dans l'unité hypothalamo-hypophysaire (Hammar, 1985; Harman & Tsitouras, 1980). Il y a une baisse de la réponse hypophysaire à une faible dose de GnRH (Korenman et al., 1990). De plus, la sécrétion de GnRH devient plus chaotique avec le vieillissement, ce qui entraîne une altération de la production de LH (Keenan & Veldhuis, 2001). Tout en augmentant légèrement, le taux de LH a tendance à rester dans la

gamme normale, excepté chez les hommes très vieux chez qui une augmentation du taux de LH a été observée. Typiquement, la fréquence pulsatile de LH tend à rester stable avec l'âge alors que l'amplitude est réduite, ayant ainsi un impact négatif sur l'effet stimulant des cellules de Leydig (Veldhuis, Urban, Lizarralde, Johnson, & Iranmanesh, 1992). Finalement, il y a une augmentation indépendante de la capacité de liaison de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG; *sex hormones-binding globulin*), ce qui conduit à une baisse des niveaux de testostérone libre et biodisponible.

Le niveau de testostérone est également affecté par plusieurs facteurs physiologiques et liés au mode de vie de la personne. Il est démontré dans les études de jumeaux que l'hérédité joue un rôle important, puisque les gènes semblent déterminer 25-76 % de la variation totale de testostérone (Meikle, Bishop, Stringham, & West, 1986; Meikle, Stringham, Bishop, & West, 1988). L'accumulation de masse adipeuse a une importante détermination négative du niveau de testostérone total, et particulièrement l'adiposité abdominale (Couillard et al., 2000; Vermeulen, Goemaere, & Kaufman, 1999). Il y a également un impact du stress sur le niveau de testostérone. Le stress implique une suppression de l'axe gonadique en limitant la sécrétion de GnRH hypothalamique, ce qui entraîne un taux de testostérone inférieur (Aloi, Bergendahl, Iranmanesh, & Veldhuis, 1997). L'abus d'alcool est également associé à une baisse de testostérone, alors que le tabagisme est associé à des niveaux plus élevés de 5 à 15 % (Dai, Gutai, Kuller, Cauley, & MRFIT Research Group, 1988; Irwin, Dreyfus, Baird, Smith, & Schuckit, 1988).



Lorsque le taux de testostérone est inférieur à un point critique, cela résulte en un hypogonadisme, et certains troubles cliniques sont liés à ce manque de testostérone tels que les troubles métaboliques, la dysfonction érectile, l'augmentation de la graisse viscérale et la diminution de la densité osseuse (Bhasin et al., 2010; Gooren, 2003; Heaton, 2003). Ces conditions peuvent être stabilisées et contrôlées avec une thérapie de remplacement de testostérone, mais ce traitement en est encore à ses débuts et sa sécurité n'est pas bien établie jusqu'à maintenant.

## **1.4 Testostérone et sommeil**

Plusieurs études ont montré que la sécrétion de testostérone fluctue au cours de 24 heures avec un pic de concentration à peu près au moment du lever et une chute de concentration durant la journée (Albertsson-Wikland et al., 1997; Marrama et al., 1982; Plymate, Tenover, & Bremner, 1989). Les résultats d'une étude suggèrent que ces fluctuations ne dépendraient pas du système circadien mais seraient plutôt dépendantes du sommeil (Axelsson, Ingre, Akerstedt, & Holmbäck, 2005). Ces auteurs ont en effet démontré que la testostérone chez les jeunes hommes en santé atteint un pic de concentration durant le sommeil, peu importe que ce soit un épisode de sommeil diurne ou de nuit (Axelsson, Ingre, Akerstedt, & Holmbäck, 2005). De la même manière, le niveau de testostérone diminue après le réveil, que ce soit le jour ou la nuit. L'influence du sommeil sur la sécrétion de testostérone est également supportée par une étude imposant un cycle de sommeil ultra-rapide (7 minutes de sommeil/13 minutes éveillé) pendant 24 heures à un échantillon de jeunes hommes (Luboshitzky, Zabari, Shen-Orr, Herer, & Lavie, 2001). Dans ce type de protocole, on peut mesurer la cyclicité circadienne de la testostérone alors que les épisodes de sommeil et d'éveil

sont répartis également à travers les 24 heures. Comparativement à un groupe d'hommes ayant un seul épisode de sommeil nocturne, ceux ayant été soumis au cycle ultra-rapide de sommeil n'ont pas tous montré une augmentation de leur niveau de testostérone au cours de la nuit tel que le suggérerait une régulation circadienne de la testostérone. En fait, les hommes du groupe soumis au cycle ultra-rapide ayant montré une augmentation de testostérone au cours de la nuit avaient tous eu des périodes de sommeil paradoxal, comparativement à ceux n'ayant pas eu une augmentation de testostérone. Ces résultats supportent une relation entre le sommeil paradoxal et le niveau de testostérone. L'étude de Luboshitzky, Herer, Levi, Shen-Orr et Lavie (1999) vient également appuyer la relation entre la testostérone et le sommeil paradoxal puisqu'ils ont montré que le pic de concentration de testostérone nocturne surviendrait pratiquement en même temps que le premier épisode de sommeil paradoxal et se maintiendrait le reste de la nuit. Ces résultats sont également appuyés par des études animales qui ont montré que la privation de sommeil paradoxal diminue la testostérone chez les rats mâles (Andersen, Martins, D'Almeida, Bignotto, & Tufik, 2005; Oh, Kim, Jin, Kim, & Moon, 2012).

Chez l'être humain, plusieurs études supportent que la privation de sommeil diminue les concentrations de testostérone chez les jeunes hommes (Cote, McCormick, Geniole, Renn, & MacAulay, 2013; Leproult & Van Cauter, 2011; Schmid, Hallschmid, Jauch-Chara, Lehnert, & Schultes, 2012). Ainsi, comparativement à une nuit normale de sommeil, une privation d'une nuit complète de sommeil ainsi qu'une restriction de sommeil de 4-5 heures dans la deuxième moitié de la nuit (lorsque le sommeil paradoxal est plus proéminent) diminuent le niveau de testostérone durant la journée qui suit (Schmid, Hallschmid, Jauch-Chara, Lehnert, & Schultes, 2012). Toutefois, les études ont également démontré que le

niveau de testostérone durant le jour n'était pas affecté lors d'une privation partielle de sommeil durant la première moitié de la nuit (Schmid, Hallschmid, Jauch-Chara, Lehnert, & Schultes, 2012; Reynolds et al., 2012). Le moment de la privation de sommeil semble donc jouer un rôle plus important dans les concentrations de testostérone durant la journée, que la sévérité de la restriction de sommeil. D'autres chercheurs ont également observé un niveau plus faible de testostérone suite à une restriction chronique de sommeil (8 nuits consécutives de 5 heures de sommeil) comparativement à la condition reposée (10 heures de sommeil) (Leprout & Van Cauter, 2011). Des résultats récents (Arnal et al., 2016) ont montré que suite à 24 heures d'éveil continu, le niveau de testostérone était significativement plus faible que le niveau de référence matinal.

D'autres variables du sommeil semblent aussi liées à la testostérone chez l'homme. Une étude impliquant de jeunes hommes et des hommes âgés, ayant été soumis à une nuit d'enregistrements électroencéphalographique (EEG) et à de multiples prises de sang (2,0 ml à toutes les 2,5 minutes), a montré une relation entre l'augmentation de sécrétion de testostérone et l'approfondissement du sommeil chez les jeunes (Veldhuis, Iranmanesh, Godschalk, & Mulligan, 2000). Cependant, cette relation n'était pas retrouvée chez le groupe d'homme plus âgé (65 à 74 ans). Cette étude montre donc que chez les jeunes hommes, au fur-et-à-mesure que l'on avance en profondeur dans les stades de sommeil (stade 1 à 3), plus le niveau de testostérone est élevé. L'association entre le sommeil lent profond (SLP; stades 3 et 4) et la testostérone est également supportée par une étude dans laquelle Leibenluft et al. (1997) ont observé chez un groupe de jeunes hommes une diminution du temps passé en sommeil de stade 4 lorsqu'on induisait un état d'hypogonadisme au niveau de la testostérone. Ces auteurs

suggèrent que la testostérone pourrait moduler le SLP par la stimulation de prolactine (Narukawa et al., 1994), cette hormone ayant été positivement corrélée avec la puissance spectrale dans les fréquences delta et le nombre d'ondes delta par minute chez les hommes (Spiegel et al., 1995). Une autre étude examinant la relation entre le niveau de testostérone durant la nuit et l'architecture du sommeil a été effectuée chez un groupe de 67 hommes âgés entre 45 et 74 ans (Schiavi, White, & Mandeli, 1992). Dans cette étude, en contrôlant pour l'âge, un niveau plus bas de testostérone était associé à une moindre efficacité de sommeil (% de temps dormi sur le temps passé au lit), moins d'épisodes de sommeil paradoxal, plus de temps éveillé après le début du sommeil et une plus grande latence à la première période de sommeil paradoxal. Une étude de Penev (2007) sur des hommes âgés a également montré qu'une durée courte de sommeil était un prédicteur important et indépendant d'un faible niveau de testostérone le matin.

## **Chapitre 2 – Objectifs et hypothèses**

Certains résultats suggèrent que chez les hommes plus âgés une faible qualité du sommeil serait reliée à un niveau plus faible de testostérone mais la relation entre la diminution de testostérone et les changements du sommeil au cours du vieillissement reste à étudier. De plus, aucune étude n'a évalué la relation entre la testostérone et l'analyse quantifiée du sommeil au cours du vieillissement.

### **Objectifs**

Cette étude a comme objectif principal d'évaluer la relation entre la testostérone et le sommeil au cours du vieillissement. Dans un premier temps, nous évaluerons la relation entre l'âge et le niveau de testostérone et les paramètres de sommeil chez des hommes âgés entre 20 et 66 ans. Par la suite, nous déterminerons la relation entre le niveau de testostérone et l'ensemble des variables de sommeil en contrôlant pour les effets de l'âge. Pour les variables de sommeil montrant une relation significative avec le niveau de testostérone, nous testerons ensuite avec un modèle de médiation si les effets de l'âge sur la testostérone expliquent les changements observés sur le sommeil.

### **Hypothèses**

Nous prédisons que l'avancement en âge sera associé à un niveau moins élevé de testostérone ainsi qu'un sommeil plus fragmenté, un sommeil lent plus léger (plus de stades 1 et 2 et moins de SLP) et à moins de sommeil paradoxal. L'âge sera également associé à une diminution de la densité et de l'amplitude des ondes lentes, une diminution de la densité et de

l'amplitude des fuseaux du sommeil ainsi qu'à une diminution de la puissance spectrale des bandes de fréquence delta, thêta et sigma en sommeil non-paradoxal. Nous prédisons qu'en contrôlant pour les effets de l'âge, le niveau de testostérone sera positivement associé à l'efficacité de sommeil, la durée du SLP et du sommeil paradoxal, la puissance spectrale en delta en sommeil lent, ainsi qu'à la densité et l'amplitude des ondes lentes. Finalement, nous proposons que la concentration de testostérone aura un effet médiateur sur la relation entre l'âge et l'efficacité de sommeil, la durée du SLP et du sommeil paradoxal, la puissance spectrale en delta en sommeil lent et la densité et l'amplitude des ondes lentes.

## **Question exploratoire**

Puisque la littérature montre des changements dans les paramètres des fuseaux du sommeil et dans le niveau de testostérone avec l'âge, et que certaines fluctuations du niveau de testostérone au cours de 24 heures semblent se produire en même temps que des changements dans l'architecture du sommeil, nous voulons explorer la relation entre le niveau de testostérone et les différents paramètres des fuseaux du sommeil, soit la densité et l'amplitude. De plus, la littérature sur la testostérone et les fuseaux du sommeil est presque inexistante.

## Chapitre 3 – Méthodologie

### 3.1 Sujets

Les données hormonales et polysomnographiques de 78 hommes ( $M = 36,9$  ans;  $ÉT = 16,1$ ) ayant participé à sept différentes études au Centre d'études avancées en médecine du sommeil (CÉAMS) de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, entre 1999 et 2012, ont été analysées. Ces participants ont été recrutés à partir d'affiches et d'annonces placées dans les journaux. Un questionnaire fait maison et une entrevue ont été administrés aux participants pour exclure ceux utilisant de la médication pouvant affecter le cycle éveil/sommeil, ceux rapportant des problèmes de sommeil et ceux dormant moins de 7 heures (6 heures pour les personnes de plus de 40 ans) ou plus de 9 heures. Les sujets qui fumaient, consommaient plus de sept consommations d'alcool par semaine, avaient un indice de masse corporel (IMC) de plus de 28,5, montraient un historique de maladie neurologique ou psychiatrique, étaient des travailleurs de nuit ou bien avaient fait un voyage transmériidien dans les trois mois précédent l'étude ont également été exclus. Lors de l'enregistrement polysomnographique (PSG), une thermistance naso-buccale et des électrodes électromyogrammes (EMG) placées sur les jambes ont été utilisés afin de détecter la présence de troubles du sommeil. Les participants ayant montré un indice d'apnée et de l'hypopnée  $> 10$  par heure de sommeil ou un indice de mouvements périodiques des jambes  $> 15$  par heure de sommeil ont été exclus des analyses. Au total, 38 participants ont été exclus des analyses. Onze de ces participants avaient un indice d'apnée ou d'hypopnée au-dessus du seuil, 24 participants avaient un indice de mouvements périodiques des jambes au-dessus du seuil et trois de ces participants étaient au-dessus des seuils de ces deux critères. Le consentement écrit a été obtenu par tous les

participants et l'utilisation de la banque de données dans le cadre de ce projet a été approuvée par le Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal (Annexe 1).

### **3.2 Déroulement de l'étude et enregistrements polysomnographiques**

Les participants devaient arriver vers 19h au Centre d'études avancées en médecine du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, le temps de poser les électrodes, et ensuite ils allaient se coucher à leur heure habituelle de coucher. La pose des électrodes mesurant l'électroencéphalogramme (EEG) s'est fait selon le système international 10-20, utilisant un montage référentiel avec les oreilles liées. Trois électrodes EMG ont été placées sur le menton et deux électrodes électro-oculogramme (EOG) au niveau des yeux. La PSG a été enregistrée en utilisant un système d'amplificateurs Grass Model 15A54 (gain 10 000; bandpass 0,3-100 Hz). Les signaux ont été numérisés à un taux de 256 Hz utilisant un logiciel commercial (Harmonie, Stellate System). Un technicien réveillait les participants à leur heure habituelle de lever le lendemain matin et une prise de sang était prise environ une heure après le lever afin de doser la testostérone.

### **3.3 Analyses des données de sommeil**

Les stades de sommeil ont été scorés visuellement avec des époques de 30 secondes sur un écran d'ordinateur, selon les critères de l'*American Academy of Sleep Medicine* (AASM) (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). Les variables PSG suivantes seront évaluées : 1) latence au sommeil (le temps entre la fermeture des lumières et l'apparition de



deux époques consécutives de stade 1 ou une époque de n'importe quel autre stade de sommeil); 2) la durée du sommeil (le temps de l'endormissement au dernier réveil); 3) l'efficacité du sommeil (temps total de sommeil (de l'endormissement au réveil) sur la période totale de sommeil (période de la fermeture de la lumière jusqu'au lever) x 100); 4) le nombre d'éveils depuis le début du sommeil; 5) les pourcentages des stades 1, 2, 3, et de sommeil paradoxal; 6) les temps des stades 1, 2, 3 et de sommeil paradoxal (temps en minutes).

### **3.3.1 Analyses de l'EEG quantifié**

Les analyses de détection des OL et des fuseaux de sommeil ainsi que l'analyse spectrale en sommeil lent ont été effectuées sur les dérivations C3 et C4. Les artéfacts EEG sur C3 et C4 ont été détectés automatiquement et inspectés visuellement, pour être rejetés des analyses de l'EEG quantifié (Brunner et al., 1996).

#### **3.3.1.1 Détection automatique des ondes lentes**

L'EEG a été d'abord filtré entre 0,1 et 4,0 Hz à l'aide d'un filtre FIR (-3 dB). Les OL ont été ensuite détectées en SL (stades 2 et 3) sans artéfacts par un algorithme automatique selon les critères suivants : 1) pic négatif  $< -40 \mu\text{V}$ ; 2) amplitude pic-à-pic  $> 75 \mu\text{V}$ ; 3) durée de la composante négative  $> 125 \text{ ms}$  et  $< 1500 \text{ ms}$ ; et 4) durée de la composante positive  $< 1000 \text{ ms}$ . Les variables suivantes des OL ont été calculées pour tout le sommeil lent : 1) la densité des OL (nombre de OL par minute de sommeil lent); 2) l'amplitude des OL (différence en voltage entre le pic négatif et le pic positif) (en  $\mu\text{V}$ ).

### **3.3.1.2 Détection automatique des fuseaux**

Les fuseaux ont été automatiquement détectés en SL (stades 2 et 3). L'EEG a d'abord été filtré entre 11 à 15 Hz en utilisant un filtre FIR (-3 dB). La *Root Mean Square* (RMS) du signal filtré a été calculé à chaque 0,25 secondes (Martin et al., 2013). Un fuseau était identifié lorsqu'au moins deux points RMS consécutifs excédaient le 95e percentile des RMS en sommeil lent, rencontrant ainsi le critère de durée (0,5 seconde). Deux caractéristiques des fuseaux ont été analysées : 1) la densité des fuseaux (nombre de fuseaux par minute de stade) ; 2) l'amplitude pic-à-pic des fuseaux (différence entre l'amplitude maximale et l'amplitude minimale d'un signal) (en  $\mu\text{V}$ ).

### **3.3.1.3 Analyse spectrale**

Une analyse quantifiée de l'électroencéphalogramme a été effectuée en SL (stades 2 et 3) à l'aide d'un logiciel commercial (Harmonie Version 6.2b, Stellate Systems). Des transformées de Fourier rapides ont été exécutées sur l'ensemble des sections libres d'artefacts par mini-époques de 5 secondes pondérées par un filtre de type cosinus modifié (Harmonie), résultant en une résolution spectrale de 0,20 Hz. La puissance du signal a été calculée pour la bande de 0,6 à 1,0 Hz, et pour chaque bande de 1 Hz, de 1,0 à 32,0 Hz.

## **3.4 Analyse hormonale**

Le matin suivant la nuit d'enregistrement polysomnographique, une prise de sang et un échantillon d'urine ont été recueillis chez l'ensemble des participants dans l'heure qui suivait le réveil. Parmi les mesures endocrinologiques, le niveau de testostérone sanguin (nmol/L) a

été mesuré à l'aide d'une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques (Access Immunoessay Systems Testosterone). L'appareil utilisé pour l'analyse des données de testostérone est le DXI Beckman Coulter. Le seuil de quantification de cet appareil est de 0,35 nmol/L.

### **3.5 Analyses statistiques**

Une moyenne a été calculée avec les dérivations C3 et C4 pour les variables de fuseaux, d'oscillations lentes et d'analyse spectrale. Ensuite, la normalité des variables a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk et de la courbe normale de distribution des valeurs. Les variables qui ne montraient pas une distribution normale ont été transformées, à l'aide de la racine carrée et de la transformation logarithmique, afin de rendre la distribution plus normale (Tabachnick & Fidell, 2007).

Des analyses corrélationnelles ont alors été effectuées entre l'âge et le niveau de testostérone ainsi qu'entre l'âge et les variables polysomnographiques et d'analyse de l'EEG quantifié. De plus, des analyses corrélationnelles partielles contrôlées pour l'âge ont été faites afin d'évaluer la relation entre le niveau de testostérone et les mesures polysomnographiques de sommeil, les puissances spectrales ainsi que les caractéristique des OL et des fuseaux de sommeil. Aucune analyse de médiation n'a été effectuée en raison de l'absence de corrélation entre le niveau de testostérone et l'ensemble des variables polysomnographiques. Toutefois, puisque certaines études ont démontré des relations entre les niveaux de testostérone et le sommeil chez des participants jeunes seulement (Leibenluft et al., 1997; Veldhuis, Iranmanesh, Godschalk, & Mulligan, 2000) ou chez des participants âgés seulement (Penev,

2007; Schiavi, White, & Mandeli, 1992), d'autres analyses corrélationnelles ont été effectuées en divisant les participants en deux sous-groupes d'âge, soit un sous-groupe jeune (20-40 ans) et un sous-groupe plus âgé (41-66 ans) afin d'évaluer la possibilité que la relation entre la testostérone et la sommeil soit spécifique à un groupe d'âge particulier.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SPSS (IBM SPSS Statistics for Mac, Version 24).

## Chapitre 4 – Résultats

### 4.1 Concentrations hormonales

L'âge était corrélé négativement avec le niveau total de testostérone ( $r = -0,285$ ,  $p < 0,05$ ), les hommes plus âgés montrant des niveaux plus faibles de testostérone (voir Figure 4.1). Le niveau exact de testostérone sous lequel un hypogonadisme et des symptômes associés à des résultats négatifs sur la santé se produisent est inconnu (Bhasin & Basaria, 2011), mais il a été suggéré que les niveaux de moins de 7,0 nmol/L indiquent clairement un déficit androgénique (Lunenfeld, 2003). Seulement deux de nos sujets avaient un niveau de testostérone sous ce seuil. Le niveau de testostérone le plus faible était de 4,72 nmol/L et le plus élevé était de 37,60 nmol/L.

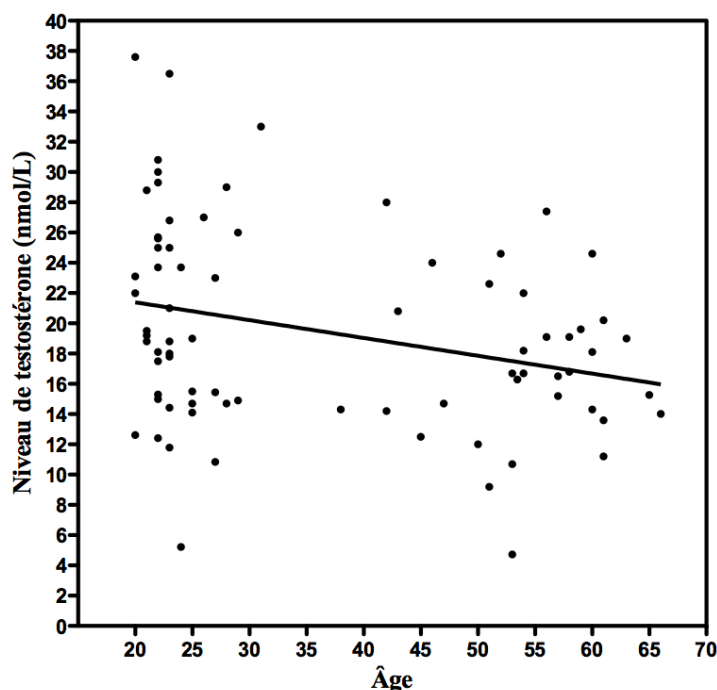


Figure 4.1. Relation entre l'âge et le niveau de testostérone (nmol/L).

## 4.2 Paramètres polysomnographiques

Le tableau 1 montre la moyenne (écart-types) des variables polysomnographiques pour l'ensemble de l'échantillon. Tel qu'attendu, l'âge était corrélé positivement au pourcentage de stade 1 ( $r = 0,444, p < 0,0001$ ) et au temps passé en stade 1 ( $r = 0,300, p < 0,01$ ) (voir Figure 4.2). Les résultats montrent également que l'âge est négativement et significativement corrélé à la durée du sommeil ( $r = -0,366, p < 0,01$ ), à l'efficacité de sommeil ( $r = -0,382, p < 0,01$ ), au pourcentage de stade 3 ( $r = -0,409, p < 0,0001$ ), au temps passé en stade 3 ( $r = -0,490, p < 0,0001$ ) et au temps passé en sommeil paradoxal ( $r = -0,355, p < 0,01$ ) (voir Figure 4.3). Cependant, aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre l'âge et le pourcentage ( $r = 0,154, p = 0,179$ ) et le temps ( $r = -0,169, p = 0,139$ ) de sommeil en stade 2 et le pourcentage en sommeil paradoxal ( $r = -0,147, p = 0,198$ ).

Tableau 1. Moyennes des variables polysomnographiques.

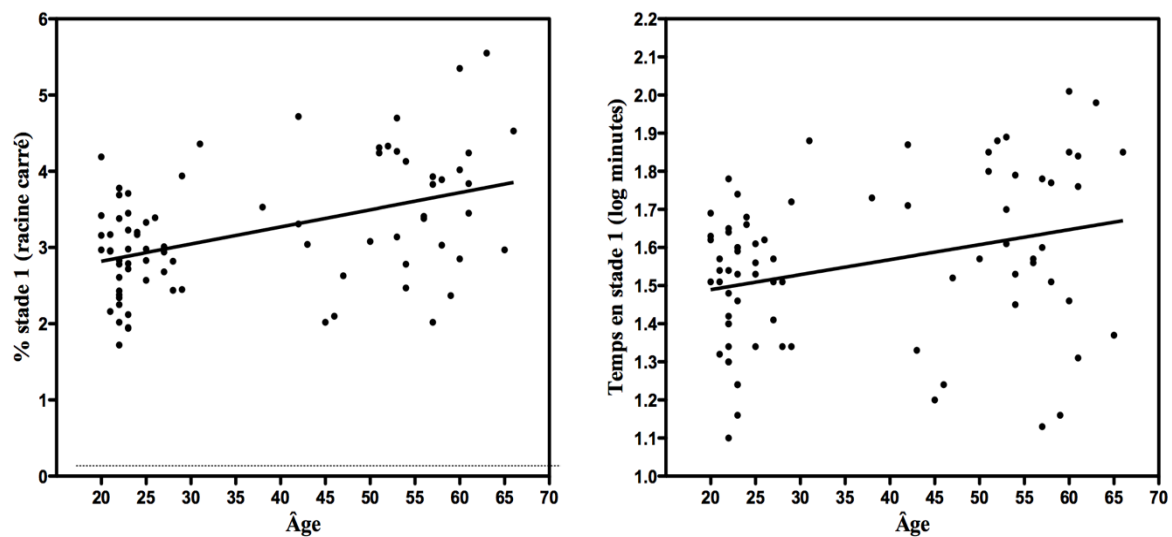
Variabes polysomnographique	Moyenne	Écart-type
Latence au sommeil (min)*	14,94	10,80
Durée du sommeil (min)	380,35	61,30
Nombre d'éveils*	28,54	15,02
Efficacité du sommeil (%)**	86,40	11,27
Stade 1 (min)*	40,37	19,56
Stade 1 (%)**	10,90	5,65
Stade 2 (min)	215,85	48,72
Stade 2 (%)	56,66	8,38
Stade 3 (min)**	51,83	32,53
Stade 3 (%)**	13,90	9,14
Sommeil paradoxal (min)	72,28	28,41

Sommeil paradoxal (%)	18,54	5,58
Densité OL (nb OL/min)**	6,04	3,49
Amplitude OL ( $\mu$ V)*	135,39	16,33
Densité Fuseaux (nb fuseaux/min)	3,11	0,24
Amplitude Fuseaux ( $\mu$ V)*	29,63	8,20
Activité totale 0.6 à 1 Hz *	97,66	135,92
Activité totale 1 à 2 Hz *	126,36	82,46
Activité totale 2 à 3 Hz *	43,54	20,29
Activité totale 3 à 4 Hz *	23,30	10,39
Activité totale 4 à 5 Hz *	12,98	4,52
Activité totale 5 à 6 Hz *	8,71	3,67
Activité totale 6 à 7 Hz *	7,34	3,66
Activité totale 7 à 8 Hz *	6,49	3,84
Activité totale 8 à 9 Hz *	5,08	2,87
Activité totale 9 à 10 Hz *	4,24	2,41
Activité totale 10 à 11 Hz *	3,72	2,23
Activité totale 11 à 12 Hz *	3,04	2,05
Activité totale 12 à 13 Hz *	2,99	1,65
Activité totale 13 à 14 Hz *	3,25	2,08
Activité totale 14 à 15 Hz *	1,78	1,12
Activité totale 15 à 16 Hz *	0,89	0,54
Activité totale 16 à 17 Hz *	0,58	0,31
Activité totale 17 à 18 Hz *	0,46	0,24
Activité totale 18 à 19 Hz *	0,39	0,21
Activité totale 19 à 20 Hz *	0,34	0,20
Activité totale 20 à 21 Hz *	0,30	0,20
Activité totale 21 à 22 Hz *	0,27	0,20
Activité totale 22 à 23 Hz *	0,23	0,17
Activité totale 23 à 24 Hz *	0,20	0,12
Activité totale 24 à 25 Hz *	0,17	0,09

Activité totale 25 à 26 Hz *	0,15	0,08
Activité totale 26 à 27 Hz *	0,13	0,06
Activité totale 27 à 28 Hz *	0,11	0,06
Activité totale 28 à 29 Hz *	0,10	0,05
Activité totale 29 à 30 Hz *	0,09	0,05
Activité totale 30 à 31 Hz *	0,07	0,04
Activité totale 31 à 32 Hz *	0,07	0,04

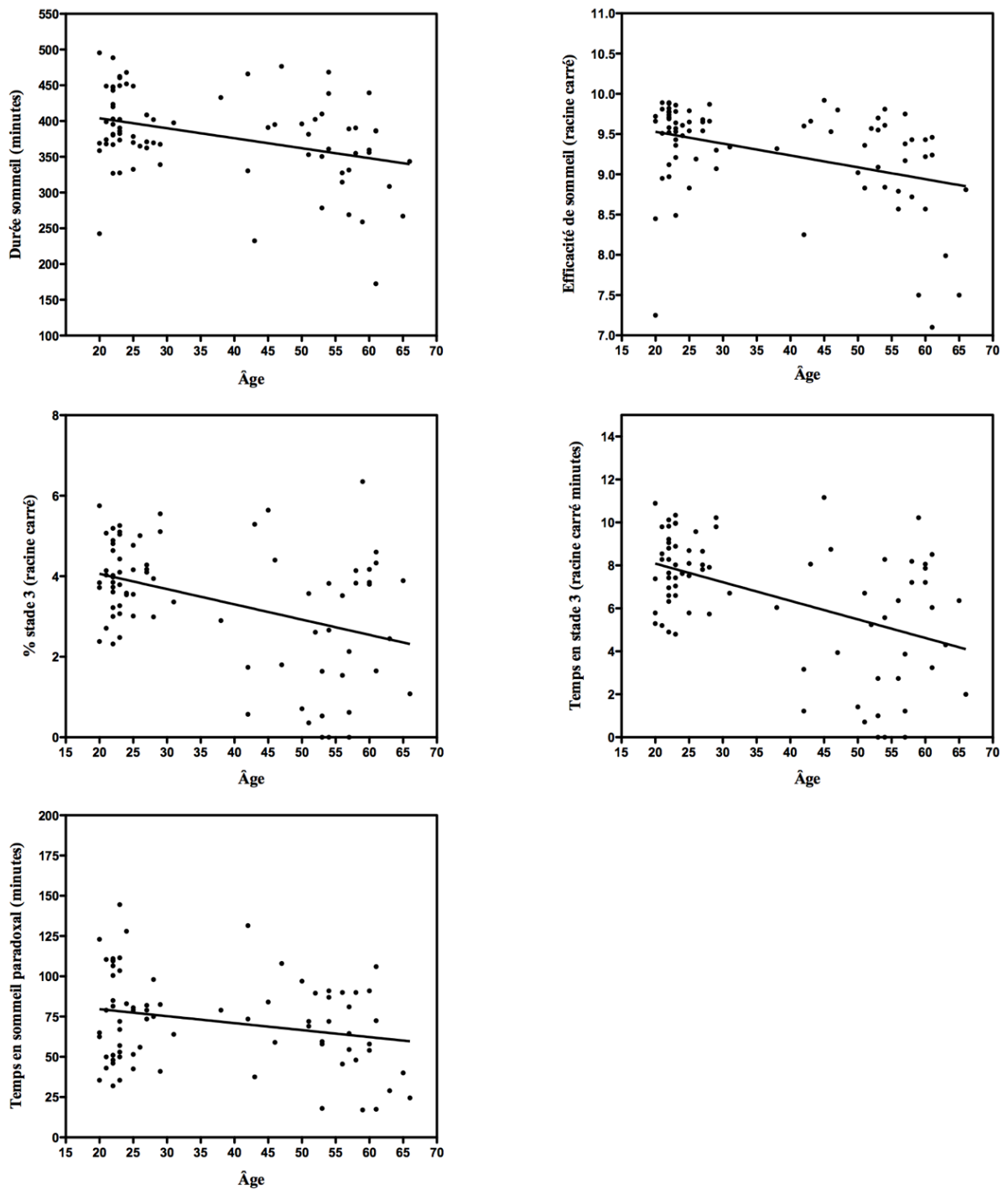
\* Transformation logarithmique effectuée avant les analyses. Les valeurs moyennes sont présentées sous leur unité d'origine.

\*\* Transformation racine carrée effectuée avant les analyses. Les valeurs moyennes sont présentées sous leur unité d'origine.



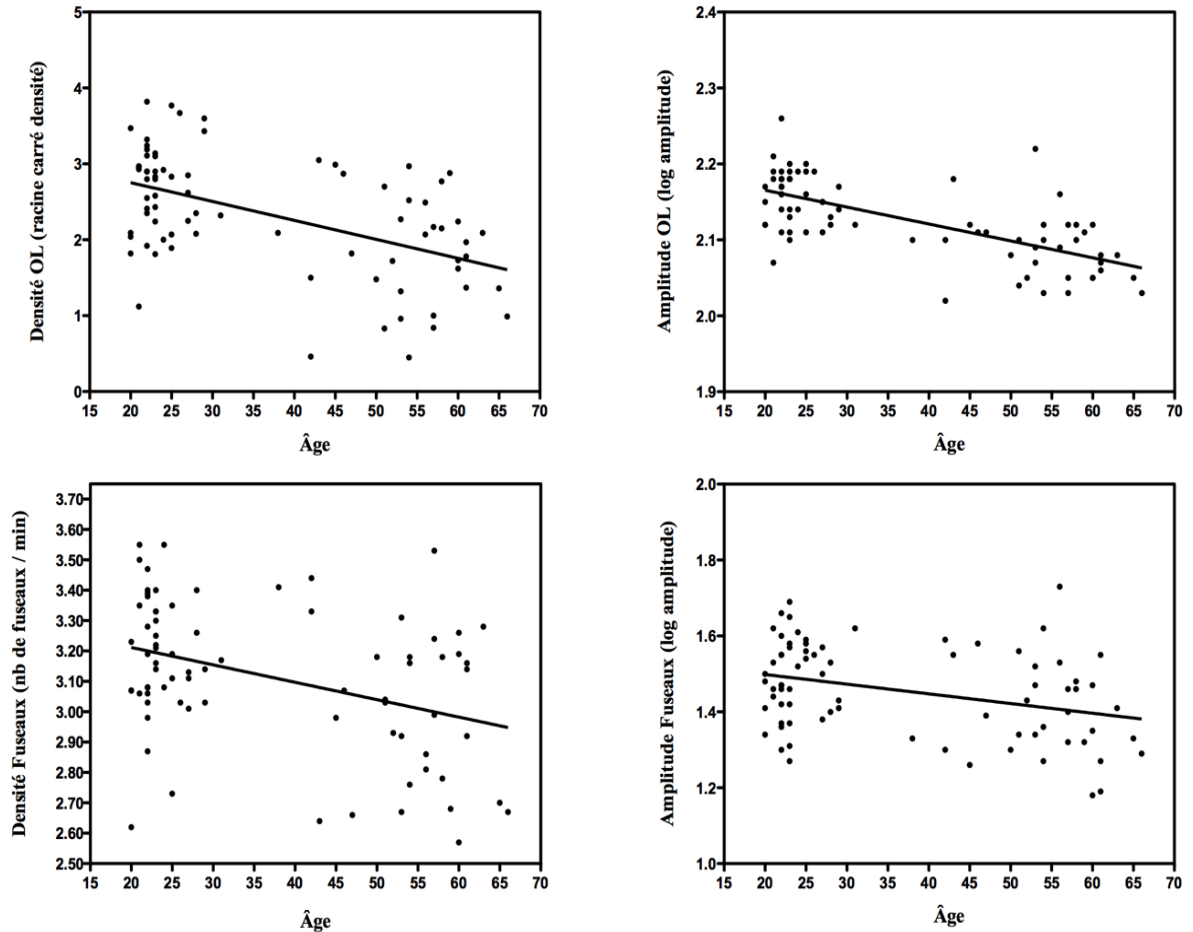
**Figure 4.2. Relations positives et significatives avec l'âge** (Relations entre l'âge et le pourcentage de stade 1 et entre l'âge et le temps passé en stade 1).





**Figure 4.3. Relations négatives et significatives avec l'âge** (Relations entre l'âge et la durée de sommeil, l'âge et l'efficacité de sommeil, l'âge et le pourcentage de stade 3, l'âge et le temps passée en stade 3 et entre l'âge et le temps passé en sommeil paradoxal).

L'augmentation en âge étaient également associées significativement à une densité et une amplitude plus basses des OL ( $r = -0,514, p < 0,0001$  et  $r = -0,685, p < 0,0001$ ) et des fuseaux de sommeil ( $r = -0,381, p < 0,01$ , et  $r = -0,336, p < 0,01$ ) (voir Figure 4.4).



**Figure 4.4. Relations significatives avec les OL et les fuseaux** (Relations entre l'âge et la densité des OL, l'âge et l'amplitude des OL, l'âge et la densité des fuseaux de sommeil et entre l'âge et l'amplitude des fuseaux).

Au niveau de l'analyse spectrale, les résultats montrent que la puissance spectrale diminue en vieillissant dans les bandes de fréquences delta, thêta et sigma (voir tableau 2). Aucune autre corrélation significative n'a été observée dans les autres bandes de fréquence.

Tableau 2. Résultats des corrélations entre l'âge et l'analyse spectrale

Bandes de fréquence	Corrélations ( $r$ )	Valeur de $p$
0.6 – 1 Hz	-0,491***	0,000
1 – 2 Hz	-0,482***	0,000
2 – 3 Hz	-0,278*	0,014
3 – 4 Hz	-0,307**	0,006
4 – 5 Hz	-0,132	0,250
5 – 6 Hz	-0,251*	0,027
6 – 7 Hz	-0,193	0,090
7 – 8 Hz	-0,109	0,344
8 – 9 Hz	0,002	0,986
9 – 10 Hz	0,092	0,425
10 – 11 Hz	0,122	0,286
11 – 12 Hz	-0,038	0,742
12 – 13 Hz	-0,316**	0,005
13 – 14 Hz	-0,321**	0,004
14 – 15 Hz	-0,080	0,488
15 – 16 Hz	0,040	0,730
16 – 17 Hz	0,037	0,746
17 – 18 Hz	0,033	0,773
18 – 19 Hz	0,038	0,743
19 – 20 Hz	0,069	0,601
20 – 21 Hz	0,086	0,457
21 – 22 Hz	0,106	0,356
22 – 23 Hz	0,116	0,312
23 – 24 Hz	0,105	0,359
24 – 25 Hz	0,064	0,577
25 – 26 Hz	0,001	0,992
26 – 27 Hz	-0,043	0,709

27 – 28 Hz	-0,051	0,660
28 – 29 Hz	-0,040	0,730
29 – 30 Hz	-0,043	0,706
30 – 31 Hz	-0,018	0,874
31 – 32 Hz	-0,021	0,855

\*\*\*  $p < 0,0001$ , \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$

### 4.3 Testostérone et variables de sommeil

Les corrélations partielles contrôlant pour l'âge n'ont montré aucune relation significative entre la testostérone et les variables polysomnographiques de sommeil, les caractéristiques des oscillations lentes et des fuseaux de sommeil ainsi que les puissances spectrales de l'EEG ( $r < 0,111$  et  $p > 0,286$ ).

### 4.4 Division des sujets en deux sous-groupes d'âge

Des analyses corrélationnelles additionnelles ont été effectuées afin d'évaluer la relation entre la testostérone et le sommeil en divisant les participants en deux sous-groupes d'âge: jeune (20-40 ans;  $N = 45$ ;  $M = 23,84$ ,  $ÉT = 3,43$ ) et âgé (41-66 ans;  $N = 33$ ;  $M = 54,70$ ,  $ÉT = 6,43$ ).

#### 4.4.1 Concentrations hormonales

Lorsque les sujets étaient divisés en deux sous-groupes d'âge, le niveau de testostérone n'était plus corrélé significativement à l'âge, et ce, dans les deux groupes ( $r < -0,135$ ;  $p > 0,378$ ).

#### **4.4.2 Paramètres de sommeil**

Chez les jeunes, aucune variable de sommeil polysomnographique n'était corrélée de manière significative avec l'âge. Toutefois, la corrélation entre l'âge et l'amplitude des OL se retrouvait tout près du seuil de 0,05 ( $r = -0,291$ ,  $p = 0,053$ ). Chez le sous-groupe plus âgé, on observait une augmentation de la latence au sommeil avec l'âge ( $r = 0,524$ ,  $p < 0,01$ ). De plus, l'âge était associé à une diminution du pourcentage de sommeil paradoxal ( $r = -0,391$ ,  $p < 0,05$ ), du temps total passé en sommeil paradoxal ( $r = -0,415$ ,  $p < 0,05$ ) et de l'efficacité de sommeil ( $r = -0,456$ ,  $p < 0,01$ ). Aucune corrélation significative n'a été observée dans le groupe plus âgé entre l'âge et les paramètres des OL, des fuseaux du sommeil et de la puissance spectrale entre 0,6 et 32 Hz.

#### **4.4.3 Testostérone et variables de sommeil**

Les corrélations partielles contrôlant pour l'âge n'ont montré aucune relation significative entre la testostérone et les variables polysomnographiques de sommeil, les caractéristiques des oscillations lentes et des fuseaux de sommeil ainsi que les puissances spectrales de l'EEG dans chacun des deux sous-groupes d'âge ( $r < 0,299$  et  $p > 0,066$ ). De plus, il n'y avait aucune relation significative entre le niveau de testostérone et les variables de sommeil, sans contrôler pour les effets de l'âge.

## **Chapitre 5 – Discussion**

Malgré le fait qu'une diminution du niveau de testostérone semble survenir pratiquement au même moment que les modifications dans la structure du sommeil chez les hommes, on connaît peu la relation qu'il y a entre ces variables. Cette étude avait donc comme objectif principal d'évaluer la relation entre la testostérone et le sommeil au cours du vieillissement. Dans un premier temps, nous avons évalué la relation entre l'âge et le niveau de testostérone et les paramètres de sommeil chez des hommes âgés entre 20 et 66 ans. Par la suite, nous avons tenté de déterminer la relation entre le niveau de testostérone et l'ensemble des variables de sommeil en contrôlant pour les effets de l'âge.

Dans cette section, les résultats seront discutés ainsi que les explications possibles de ces résultats. Ensuite, les limites et les forces de l'étude seront présentées. Enfin, des pistes de recherche future seront abordées et une conclusion terminera cette partie.

### **5.1 Discussion des résultats et explication**

#### **Sommeil/vieillessement**

Les résultats ont montré que chez des hommes en bonne santé physique et mentale, sans troubles de sommeil, le pourcentage de sommeil de stade 1 et le nombre de minutes passé en stade 1 augmentent avec l'âge. Les hommes ont donc une augmentation de sommeil léger en vieillissant. Nous avons également observé une diminution de la durée du sommeil, de son efficacité, du pourcentage de sommeil de stade 3, du nombre de minutes passé en stade 3 et en sommeil paradoxal avec l'âge. Pour ce qui est des autres paramètres de sommeil, il semblerait

que la densité et l'amplitude des OL et des fuseaux diminuent avec l'âge chez les hommes. Le nombre de OL et de fuseaux par minute de sommeil diminuent donc en vieillissant chez les hommes, ainsi que la différence entre le maximum et le minimum d'amplitude de ces deux paramètres de sommeil. Finalement, la puissance spectrale dans les bandes de fréquence 0,6-4 Hz, 5-6 Hz, 12-14 Hz diminuent également avec l'âge.

Nos résultats chez l'ensemble des sujets sont donc consistants avec les changements dans l'architecture du sommeil retrouvés dans la littérature sur le sommeil et le vieillissement (Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001; Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Gaudreau, Carrier, & Montplaisir, 2001; Harris, 2005; Luca et al., 2015), puisque, de manière générale, elle montre une augmentation du sommeil lent léger, une diminution du sommeil lent profond, une diminution du sommeil paradoxal, une diminution des ondes lentes et des fuseaux ainsi qu'une diminution de la puissance spectrale.

Lorsque l'on évalue la relation entre l'âge et le sommeil dans le groupe des participants jeunes et plus âgés séparément, aucune relation significative n'est ressortie des analyses effectuées dans le sous-groupe jeune. L'absence de corrélation dans le groupe jeune peut s'expliquer par le fait que les participants étaient pratiquement tous âgés dans la vingtaine ( $M = 23,84$ ,  $ÉT = 3,43$ ), et comme il a été vu précédemment, les changements dans les variables de sommeil se remarquent davantage à partir de la trentaine (Carrier, Land, Buysse, Kupfer & Monk, 2001; Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Landolt, Dijk, Achermann, & Borbély, 1996; Ehlers & Kupfer, 1989, 1997; Ehlers et al., 1998). Dans le sous-groupe âgé, on observe une augmentation de la latence au sommeil, une diminution du pourcentage et du temps passé

en sommeil paradoxal et une diminution de l'efficacité de sommeil avec l'âge, ce qui indique que ces variables de sommeil se modifient significativement entre la quarantaine et la fin de la soixantaine. Plusieurs de variables de sommeil ayant montré une corrélation significative avec l'âge dans le groupe entier n'ont pas montré de relation significative avec l'âge dans le groupe plus âgé. Ces résultats suggèrent que l'augmentation de sommeil léger, la diminution de sommeil profond, la diminution de l'amplitude et de la densité des fuseaux et des OL ainsi que la diminution de la puissance spectrale dans les bandes de fréquences delta, thêta, alpha et bêta au cours du vieillissement apparaissent entre la vingtaine et la quarantaine. Nos résultats supportent les études antérieures sur le décours temporel de changement du sommeil au cours de l'âge adulte (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Carrier et al., 2009; Luca et al., 2015; Martin et al., 2013).

Les modifications observées se produisant dans les paramètres du sommeil en vieillissant sembleraient être causés ou influencés par une multitude de facteurs, qui seront discutés dans cette section. Ceux-ci comprendraient, entre autres, l'altération du NSC, l'affaiblissement du signal circadien, des modifications de la régulation homéostatique et des changements dans la structure du cerveau. Tout d'abord, il est important de savoir que l'interaction entre les processus circadien et homéostatique régule le cycle éveil-sommeil (Borbély, 1982; Dijk & Czeisler, 1994). Les rythmes circadiens sont des processus fondamentaux représentant toute variation cyclique sur une période de 24 heures (p. ex. : température corporelle, mélatonine, vigilance, etc) (Turek, 2011). Le processus homéostatique, quant à lui, représente la propension au sommeil qui augmente avec le temps d'éveil et qui diminue avec le temps de sommeil (Borbély, 1982). La combinaison du



processus circadien et du processus homéostatique permet la consolidation de d'une période d'éveil d'environ 16 heures durant le jour et d'une période de sommeil d'environ 8 heures durant la nuit (Dijk & Czeisler, 1994). La propension circadienne à l'éveil augmente au cours de la journée et atteint son maximum avant l'heure du coucher, permettant ainsi de rester éveillé malgré l'augmentation de la pression homéostatique au sommeil. Pendant la nuit, la propension circadienne à l'éveil diminue et atteint son point minimal à la fin de la nuit, permettant de maintenir le sommeil malgré la diminution de la pression homéostatique.

Des changements dans la régulation du processus circadien pourraient expliquer certains effets de l'âge sur le sommeil. Une des méthodes permettant d'étudier les caractéristiques du signal émis par l'horloge biologique est la condition de routine constante. Cette méthode consiste à mesurer les fluctuations de certaines fonctions physiologique (e.g. température corporelle, mélatonine, cortisol) au cours du temps en gardant le participant éveillé pendant une période de 24 heures ou plus et ce, dans une position semi-couchée, afin de contrôler la posture, le niveau d'activité et l'état d'éveil/sommeil (Duffy & Dijk, 2002). Les éléments de l'environnement sont également gardés constant, tels que la température de la pièce, l'humidité et la lumière, ainsi que l'ingestion de nourriture et de fluide. Ce type de protocole permet ainsi d'éliminer les facteurs qui peuvent influencer les rythmes physiologiques.

Plusieurs études suggèrent que le signal circadien s'affaiblit au cours du vieillissement. Ainsi, des recherches ont rapporté une diminution de l'amplitude circadienne de plusieurs marqueurs du fonctionnement de l'horloge biologique tels que la mélatonine, la température

corporelle et la production d'urine (Cajochen, Münch, Knoblauch, Blatter, & Wirz-Justice, 2006; Czeisler et al., 1992; Dijk, Duffy, & Czeisler, 2000; Knoblauch et al., 2005; Duffy, Scheuermaier, & Loughlin, 2016; Münch et al., 2005). Ce déclin de l'amplitude circadienne peut être lié à une altération avec l'âge des fonctions du noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus, qui est reconnu comme étant l'horloge endogène principale contrôlant l'ensemble des rythmes circadiens (Hofman, 2000). Une diminution de l'amplitude circadienne de la propension à l'éveil et au sommeil est également notée au cours du vieillissement (Cajochen, Münch, Knoblauch, Blatter, & Wirz-Justice, 2006; Münch et al., 2005), ainsi qu'une diminution de la force de la modulation circadienne de l'amplitude, la durée et du nombre des fuseaux du sommeil (Wei, Riel, Czeisler, & Dijk, 1999). Une diminution de l'amplitude du signal émis par l'horloge biologique pourrait sous-tendre la capacité de maintenir un sommeil consolidé pendant la nuit et une période d'éveil consolidée tout au long de la journée. D'ailleurs, certaines études ont montré que les changements de l'amplitude des marqueurs circadiens sembleraient liés aux changements dans l'efficacité du sommeil, dans sa durée et dans le nombre d'éveils se produisant pendant la période de sommeil (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1996; Duffy, Scheuermaier, & Loughlin, 2016; Morris, Lack, & Barrett, 1990). Ces études ont, entre autres, montré que les changements dans l'amplitude du rythme de la température étaient corrélés à une diminution de l'efficacité du sommeil et au nombre d'éveils, et que la réduction de l'amplitude de la production d'urine pourrait être liée à l'augmentation du besoin d'uriner pendant la nuit et à l'interruption de la période de sommeil, pouvant ainsi expliquer l'augmentation des plaintes quant au sommeil avec l'âge.

D'autres études montrent également que les personnes âgées seraient plus sensibles à un désalignement de leur phase circadienne (Campbell & Dawson, 1992; Carrier et al., 2009; Gaudreau, Morettini, Lavoie, & Carrier, 2001; Moline et al., 1992). Les études montrent que les personnes âgées ainsi que les personnes d'âge moyen, comparativement aux jeunes, ont une plus grande diminution de leur durée de sommeil et de son efficacité lors d'une période de récupération durant le jour (Carrier et al., 2009; Gaudreau, Morettini, Lavoie, & Carrier, 2001). Ces études viennent appuyer les résultats d'une étude à protocole de désynchronie forcée de Dijk et ses collaborateurs (1999) qui montrent que cette différence entre les jeunes et les personnes âgées serait plus prononcée lorsque la période de sommeil se produirait quand la propension circadienne à l'éveil est plus élevée. Ces observations pourraient expliquer le fait que les personnes âgées ont plus d'éveils, et ce, particulièrement à la fin de la nuit lorsque la propension à l'éveil commence à augmenter.

Des changements dans le processus de régulation homéostatique du sommeil pourrait également expliquer certains effets de l'âge sur le sommeil. Le sommeil à ondes lentes et l'activité à ondes lentes (AOL; puissance spectrale entre 0,5 et 4,75 Hz) sont considérés comme étant des marqueurs de l'intensité du sommeil et du processus homéostatique (Achermann, Dijk, Brunner, & Borbély, 1993; Borbély & Achermann, 1999; Dijk, Beersma, & Daan, 1987), puisque ceux-ci varient en fonction de la durée de la période de sommeil et de la durée de l'éveil. En ce sens, une sieste durant le jour aura pour effet de diminuer l'AOL lors de la nuit suivante (Feinberg, Maloney, & March, 1992; Werth, Dijk, Achermann, & Borbély, 1996), tandis qu'une période d'éveil prolongée ou une privation de sommeil aura pour effet d'augmenter l'AOL lors de la période de sommeil subséquente (Dijk, Hayes, & Czeisler,

1993; Landolt, Dijk, Achermann, & Borbély, 1996). Avec l'âge, il semblerait y avoir une diminution du rebond de l'AOL et des OL suite à une privation de sommeil (Carrier et al., 2009; Gaudreau, Morettini, Lavoie, & Carrier, 2001; Münch et al., 2005), et ce particulièrement dans les régions frontales du cerveau (Münch et al., 2004). Il semblerait donc se produire une diminution de la réponse homéostatique du sommeil en vieillissant, expliquant ainsi la diminution de l'AOL (Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001; Gaudreau, Morettini, Lavoie, & Carrier, 2001; Landolt, Dijk, Achermann, & Borbély, 1996).

Une autre hypothèse concernant les modifications du sommeil est liée aux changements se produisant dans la structure du cerveau en vieillissant. Une étude indique que la densité et le volume de la matière grise et de certaines régions corticales du cortex préfrontal seraient fortement associées à l'amplitude et la densité des OL, chez des jeunes adultes (Saletin, van der Helm, & Walker, 2013). L'atrophie de ces régions corticales et de la matière grise prédit l'altération des caractéristiques des OL chez les personnes âgées. Par exemple, l'étude de Dubé et al. (2015) suggère, entre autres, que l'amincissement de la matière grise de certaines régions corticales compromettrait la génération et la propagation d'OL chez les personnes âgées, contribuant ainsi aux changements dans les OL liés à l'âge. Ces auteurs ont montré que l'amincissement cortical se produisant dans les cortex temporaux médian et frontal expliquerait les effets d'âge sur la densité des OL. L'étude de Mander et al. (2013) a également montré que la diminution du volume de la matière grise dans le cortex préfrontal médian était associée à une activité à onde lente réduite. Les résultats de cette étude suggèrent également qu'une altération de l'activité à onde lente chez les personnes âgées serait liée à une moins bonne consolidation mnésique, ce qui pourrait expliquer en partie le déclin

cognitif en vieillissant (Buckner, 2004), dont la difficulté de consolider de nouvelles informations en mémoire à long terme (Backhaus et al., 2007). D'autres auteurs mentionnent également que les modifications dans la matière grise se produisant avec l'âge réduirait l'activité synaptique dans le cerveau, pouvant ainsi nuire à la génération des OL (Lemaitre et al., 2012; Spruston, 2008). De plus, une autre étude a montré que le dépôt de bêta-amyloïde dans le cortex préfrontal, phénomène se produisant chez les personnes âgées, et ce, même chez celles en bonne santé, est associé à moins d'OL chez celles-ci (Mander et al., 2015). Il semblerait également que l'accumulation de bêta-amyloïde se ferait spécifiquement dans les régions corticales préfrontale latérale, cingulaire postérieure et précuneus (Buckner et al., 2005; Jack et al., 2010), qui sont des régions produisant des OL (Murphy et al., 2008).

Une réduction de la matière grise dans l'hippocampe serait également associée à une diminution de la densité des fuseaux du sommeil chez les personnes âgées (Fogel et al., 2016). La diminution des paramètres des fuseaux pourrait aussi être liée au fait qu'avec l'âge il y a un déclin des marqueurs du métabolisme du GABA (McGeer & McGeer, 1980) et les mécanismes GABAergiques seraient responsables de la génération des fuseaux (Contreras & Steriade, 1996; McCormick & Pape, 1990). De plus, puisque la mélatonine semblerait faire augmenter l'activité dans les bandes de fréquences 11-14 Hz (Dijk et al., 1995; Knoblauch, Martens, Wirz-Justice, Kräuchi, & Cajochen, 2003) et que le taux de mélatonine diminue avec l'âge, cela pourrait possiblement avoir un effet sur la quantité de fuseaux dans le vieillissement. On observe également un déclin du volume du thalamus avec l'avancement en âge, structure qui est impliquée dans la génération des fuseaux et qui jouerait un rôle dans l'attention (Smythies, 1997; Steriade & Timofeev, 2003). Un des rôles des fuseaux du

sommeil serait d'empêcher la transmission de signaux externes jusqu'au cortex, permettant ainsi d'inhiber la réponse corticale à une stimulation pendant le sommeil et de le protéger contre les perturbations (Dang-Vu et al., 2011; Schabus et al., 2012; Steriade, 2006). Les changements des fuseaux du sommeil pourraient donc possiblement expliquer en partie le fait que les personnes âgées ont des difficultés de maintien du sommeil, représenté par un sommeil plus fragmenté, car ils seraient plus sensibles aux stimulations externes. Les fuseaux sembleraient également avoir d'autres rôles, puisque chez les personnes âgées, la densité des fuseaux prédit de meilleures capacités d'apprentissage verbal, de meilleures capacités d'attention visuelle et de fluence verbale (Lafortune et al., 2014). De plus, les fuseaux sont associés à l'activation de plusieurs régions cérébrales impliquées dans la mémoire épisodique telles que l'hippocampe (Bergmann, Mölle, Diedrichs, Born, & Siebner, 2012), les lobes temporaux (Bergmann, Molle, Diedrichs, Born, & Siebner, 2012; Schabus et al., 2007) et le cortex préfrontal (Schabus et al., 2007).

Les études suggèrent que sommeil non-paradoxal jouerait un rôle dans la consolidation en mémoire de nouvelles informations suite à l'encodage de celles-ci (Diekelmann & Born, 2010). Ce rôle s'effectuerait à travers l'interaction de trois types d'oscillations dont les OL, les fuseaux du sommeil et les oscillations hippocampiques (Staresina et al., 2015). Comme il a été mentionné précédemment, l'altération des structures permettant la production des OL et des fuseaux en vieillissant entraînent une diminution de ces paramètres et ainsi une moins bonne capacité de consolidation mnésique avec l'âge. Certaines études ont démontré le rôle des OL et des fuseaux dans les fonctions cognitives grâce à la stimulation transcrânienne par courant alternatif (tDCS) durant le sommeil lent profond. En effet, l'application de tDCS avait pour

effet d'augmenter les OL et les fuseaux ainsi que la rétention en mémoire chez de jeunes adultes et des adultes plus âgés (Ladenbauer et al., 2016; Marshall, Helgadottir, Mölle, & Born, 2006; Westerberg et al., 2015). De plus, les perturbations du sommeil auraient un rôle dans la détérioration de la mémoire à long terme avec l'âge. Une étude a montré qu'un sommeil plus fragmenté, mesuré par le nombre de réveils durant une nuit, est corrélé négativement à la performance à une tâche de rappel différé chez les personnes âgées (Mary, Schreiner, & Peigneux, 2013). Il semblerait également que chez les personnes âgées la capacité de consolidation en mémoire d'une tâche visuospatiale serait liée au temps passé en sommeil paradoxal (Sonni & Spencer, 2015), temps qui semble diminuer avec l'âge selon nos résultats. Cette diminution de sommeil paradoxal avec l'âge serait également liée à la maladie d'Alzheimer (Gagnon, Petit, Latreille, & Montplaisir, 2008), qui est une maladie se produisant exclusivement chez les personnes âgées.

Plusieurs mécanismes semblent donc être impliqués dans les changements que subit le sommeil avec l'âge. On retrouve, entre autres, l'altération du NSC, l'affaiblissement du signal circadien, l'altération de la régulation homéostatique ainsi que plusieurs changements dans la structure du cerveau tels que l'amincissement cortical et l'accumulation de bêta-amyloïde, et ce, particulièrement dans les régions frontales.

## **Testostérone/vieillesse**

Les résultats ont montré que plus un homme avance en âge, plus le niveau de testostérone diminue. Ceci concorde bien avec ce que l'on retrouvait dans la littérature, stipulant que les hommes montrent un déclin lent et progressif de leur testostérone (Feldman et

al., 2002; Handelsman & Liu, 2005; Harman, Metter, Tobin, Pearson, & Blackman, 2001; Morley et al., 1997; Paul, Turek, & Kryger, 2008). Toutefois, les résultats pris séparément dans chacun des sous-groupes, jeune et âgé, ne montrent pas de relation significative. Ces derniers résultats peuvent possiblement être expliqués par le fait que, comme mentionné précédemment, le déclin du niveau de testostérone est lent et graduel et qu'il n'y a pas une grande variabilité intra-groupe, mais qu'à plus grande échelle la relation devient significative. De plus, pour ce qui est des participants dans le sous-groupe jeune, la moyenne d'âge était relativement basse ( $M = 23,84$ ,  $ÉT = 3,43$ ) pouvant ainsi expliquer la faible variabilité du niveau de testostérone avec l'âge pour ce groupe. Les études indiquent également que la diminution du niveau de testostérone débute plutôt entre 30 et 40 ans (Feldman et al., 2002; Harman, Metter, Tobin, Pearson, & Blackman, 2001; Morley et al., 1997). Nos résultats suggèrent que les effets d'âge sont plus prononcés entre la vingtaine et la quarantaine, qu'entre la quarantaine et la soixantaine.

Tel que mentionné précédemment, la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig est principalement régulée par l'hormone lutéinisante (LH) et avec l'âge on observe une diminution et une altération de ces cellules, provoquant ainsi une difficulté à répondre à la stimulation de cette gonadotrophine (Rubens, Dhont, & Vermeulen, 1974; Wespes & Schulman, 2002). De plus, des études sur les rats rapportent que cette altération de la sécrétion de LH serait le résultat d'une réduction de libération de GnRH provenant de l'hypothalamus (Bonavera, Swerdloff, Sinha Hakim, Lue, & Wang, 1998; Gruenewald, Naai, Marck, & Matsumoto, 2000). Le vieillissement altère également le niveau de plusieurs facteurs biologiques affectant la stéroïdogénèse, et par le fait même les cellules de Leydig et la



production de testostérone. Il y a, entre autres, une augmentation de cytokine (Chung, Kim, Kim, & Yu, 2001; Morley & Baumgartner, 2004) et une augmentation d'hormone de croissance (GH) et de facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline (IGF-I) (Waters, Yau, Montoya, & Baumgartner, 2003) résultant en une capacité de sécrétion atténuée lorsque ces facteurs sont combinés (Wang, O'Shaughnessy, Chubb, Robaire, & Hardy, 2003; Wang & Stocco, 2005). L'ensemble de ces facteurs semble suggérer une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire lié à l'âge chez les hommes, contribuant ainsi à un déclin de testostérone.

## **Testostérone/sommeil**

Nos résultats quant à la relation entre le niveau de testostérone et le sommeil sont toutefois moins concluants. Aucune relation significative n'a été relevée entre la testostérone et les variables polysomnographiques de sommeil, les caractéristiques des oscillations lentes et des fuseaux de sommeil ainsi que les puissances spectrales de l'EEG. La latence au sommeil a montré la plus grande corrélation avec le niveau de testostérone en contrôlant pour l'âge ( $r = 0,111$ ). Pour obtenir une puissance de 80 %, avec un niveau alpha de 5 %, il aurait fallu 634 participants à notre étude pour montrer une corrélation significative entre la latence au sommeil et le niveau de testostérone en contrôlant pour l'âge, ce qui suggère une taille d'effet marginale (Cohen, 1988).

Nos résultats ne concordent pas avec l'étude de Penev (2007), dans laquelle des résultats significatifs ont été rapportés entre le niveau de testostérone et les variables de

sommeil. Cette étude montre, entre autres, qu'une plus courte durée de sommeil serait un prédicteur d'un faible niveau de testostérone au réveil, chez des sujets âgés entre 64 et 74 ans. Il s'agit de la seule étude démontrant des résultats significatifs et utilisant la même méthodologie que dans notre étude, soit l'enregistrement polysomnographique en laboratoire et la prise d'un échantillon sanguin le matin. Notre échantillon diffère cependant légèrement puisqu'il est moins âgé et comporte des participants avec une meilleure qualité de sommeil selon le *Pittsburg Sleep Quality Index* (PSQI) avec des scores se situant entre 0 et 6, comparativement à Penev qui excluait seulement les participants avec un score au-dessus de 10. De plus, dans l'étude de Penev (2007), le critère d'exclusion des participants concernant l'indice d'apnée et d'hypopnée était moins sévère (> 15 par heure de sommeil) que dans notre étude (> 10 par heure de sommeil). Il est connu que le syndrome d'apnée affecte les niveaux d'androgènes, dont la testostérone (Schiavi, White, & Mandeli, 1992). En effet, il semblerait qu'un niveau plus faible de testostérone serait associé à un index plus élevé d'apnée et d'hypopnée (Barrett-Connor et al., 2008) ainsi que chez les hommes ayant de l'apnée du sommeil obstructive (Bercea, Mihaescu, Cojocaru, & Bjorvatn, 2015; Li et al., 2016; Luboshitzky et al., 2002). Il est également important de noter que dans notre étude, les participants ayant un indice de mouvements des jambes supérieur à 15 par heure de sommeil étaient exclus des analyses, contrairement à l'étude de Penev, dans laquelle cette information n'était pas mentionnée. Pour ces raisons, il se pourrait donc que notre échantillon diffère de celui de Penev, tant au niveau de sa qualité du sommeil que dans sa variabilité du niveau de testostérone, pouvant ainsi expliquer les différences dans les résultats. D'autres études devront tester la relation entre la testostérone et le sommeil dans des populations plus élargies afin d'en apprendre davantage.

D'autres études mesurant le niveau de testostérone le matin ont rapporté que des niveaux élevés de testostérone sont associés à de plus longues durées de sommeil (Auyeung et al., 2015; Goh & Tong, 2010). Toutefois, ces études diffèrent de la nôtre puisqu'il n'y avait pas de nuit d'enregistrement polysomnographique. Il s'agissait plutôt de questionnaires auto-rapportés concernant le sommeil des participants, ne permettant pas des analyses quantifiées du sommeil. De plus, le questionnaire utilisé pour la variable sommeil dans l'étude de Goh et Tong (2010) n'était pas validé et il ne mesurait que la durée subjective du sommeil durant la nuit. Notre échantillon différait également de ces deux études puisque celles-ci étaient uniquement constituées de personnes d'origine chinoise. À cet effet, certaines études rapportent des niveaux de testostérone significativement différents entre certains groupes ethniques (Heald et al., 2003; Rohrmann et al., 2007) ou bien une évolution différente du niveau de testostérone avec l'âge dépendamment de l'appartenance à un groupe ethnique (Hu, Odedina, Reams, Lissaker, & Xu, 2015). Il se pourrait donc que les résultats obtenus dans notre étude diffèrent en raison de la diversité de notre échantillon qui était majoritairement composé de caucasiens.

Les autres études démontrant une association entre les stades de sommeil et la testostérone sont, pour la plupart, des études qui collectaient plusieurs échantillons sanguins durant la nuit, et ce, à de multiples reprises (Luboshitzky, Herer, Levi, Shen-Orr, & Lavie, 1999; Luboshitzky, Shen-Orr, & Herer, 2003; Luboshitzky, Zabari, Shen-Orr, Herer, & Lavie, 2001; Schiavi, White, & Mandeli, 1992; Veldhuis, Iranmanesh, Godschalk, & Mulligan, 2000). Le fait d'effectuer de nombreuses prises de sang au courant de la nuit pourrait

possiblement permettre d'observer la dynamique entre les niveaux de testostérone et les changements de l'architecture du sommeil au cours de la période de sommeil. Les autres études suggérant des relations significatives avec la testostérone sont des études de privation et de restriction de sommeil (Arnal et al., 2016; Cote, McCormick, Geniole, Renn, & MacAulay, 2013; Leproult & Van Cauter, 2011; Reynolds et al., 2012; Schmid, Hallschmid, Jauch-Chara, Lehnert, & Schultes, 2012). Ce type de recherche permet de voir l'impact du sommeil sur la testostérone en comparant deux conditions expérimentales, avec et sans restriction de sommeil chez les mêmes individus. Bien qu'une privation de sommeil semble affecter la testostérone chez un même individu, nos résultats indiquent que les différences inter-individuelles dans les niveaux de testostérone ne sont pas liées aux caractéristiques du sommeil. Il est possible que dans les protocoles de privation de sommeil, d'autres systèmes physiologiques soient affectés et diminuent la testostérone. Par exemple, il est reconnu que le cortisol est lié au sommeil (Van Cauter, Leproult & Plat, 2000; Vgontzas & Chrousos, 2002) et que le niveau de testostérone subirait des fluctuations en fonction du niveau de cortisol (Andersen, Martin, D'Almeida, Bignotto & Tufik, 2005). On rapporte, entre autres, que le niveau de cortisol serait inversement relié au sommeil lent profond (Otte et al., 2005) et qu'une diminution de testostérone serait corrélée à l'augmentation de cortisol. Il est donc possible que les variations du niveau de cortisol provoqué par le protocole de privation de sommeil affectent le niveau de testostérone.

## **5.2 Limites et forces de l'étude**

Cette étude comporte des faiblesses ainsi que des forces. Tout d'abord, une des limites est le fait qu'il n'y a pas eu de nuit d'habitation avant la nuit d'enregistrement des données de

sommeil. Normalement, la première nuit en laboratoire est utilisée comme nuit d'habitation afin de permettre aux participants de se familiariser avec leur environnement. Un environnement nouveau, tel que le laboratoire, peut être un élément de stress et cela peut avoir affecté la qualité et la distribution des stades de sommeil des participants (Åkerstedt, Kecklund, & Axelsson, 2007). Un second stressor pouvant avoir affecté les données polysomnographiques est le fait qu'il y avait une prise de sang au réveil de la nuit d'enregistrement. Pour certains participants, ces deux stressors peuvent avoir eu davantage d'impact sur la qualité de sommeil. Toutefois, la variabilité retrouvée dans les données polysomnographiques et dans les données hormonales pourrait refléter les différences retrouvées dans la population générale pour ces deux aspects. Une seconde limite de cette étude est le fait que nos données hormonales reposent seulement sur une seule mesure du niveau de testostérone effectuée dans l'heure qui suivait le réveil des participants. Afin d'éliminer cette limite, il faudrait reproduire l'étude en effectuant diverses prises de sang au cours de la nuit de sommeil, et même quelques jours avant la nuit expérimentale. Il faudrait également considérer le fait qu'une étude de type longitudinal pourrait être plus appropriée afin d'évaluer si les effets de l'âge sur le sommeil s'expliquent par les changements des niveaux de testostérone. Ce type d'étude serait idéal pour étudier les effets d'âge puisqu'il évaluerait le changement des variables de sommeil sur le même groupe d'individus sur une longue période de temps.

Parmi les forces de cette étude, il y a le fait que nous avons évalué la relation entre la testostérone et l'analyse quantifiée du sommeil au cours du vieillissement, ce qui, à notre connaissance, n'avait jamais été fait. Ceci amène donc une nouvelle avenue

électrophysiologique afin de comprendre l'interaction entre les hormones sexuelles et la régulation globale du sommeil. Une seconde force de l'étude est la taille de notre échantillon qui est tout de même élevé, comparativement à la majorité des études antérieures. De plus, grâce aux tests et aux questionnaires administrés à nos participants, nous avons un échantillon d'hommes en très bonne santé physique et mentale, ce qui nous permet d'éliminer les causes de maladies, les troubles de sommeil et de santé mentale qui auraient pu affecter nos données polysomnographiques.

### **5.3 Conclusion et pistes de recherches futures**

Cette étude avait comme objectif principal d'évaluer la relation entre la testostérone et le sommeil au cours du vieillissement chez les hommes. En plus de cet objectif, nous voulions également évaluer la relation entre l'âge et le niveau de testostérone et les paramètres de sommeil. Les résultats montrent qu'avec l'âge les hommes subissent une diminution de leur concentration de testostérone ainsi qu'une diminution de la qualité de leur sommeil. Cependant, le niveau de testostérone n'est pas associé aux caractéristiques du sommeil pour cette tranche d'âge d'hommes. On ne peut donc pas conclure que la diminution de testostérone liée à l'âge contribue à la détérioration du sommeil avec l'âge chez les hommes.

Dans le futur, il serait intéressant de reproduire cette étude, avec plusieurs prises de sang, du coucher jusqu'au réveil, afin de vérifier la relation entre le niveau de testostérone et les paramètres de sommeil à divers moments durant la nuit de sommeil. Il serait également pertinent d'étudier la relation entre le sommeil et les autres hormones liées à la testostérone, telles que la LH, la GH et la SHBG puisqu'elles ont un impact sur le niveau de testostérone

chez l'homme comme il a été mentionné précédemment. De plus, la production d'une étude avec privation de sommeil permettrait un second portrait sur la relation entre la testostérone et l'ensemble des paramètres de sommeil, d'autant plus que de nombreuses personnes sont chroniquement privées de sommeil dans notre société en raison de leur mode de vie, des troubles de sommeil et du travail de nuit. Un faible niveau de testostérone et un sommeil réduit augmentent les risques de mortalité (Kripke, Garfinkel, Wingard, Klauber, & Marler, 2002; Shores, Smith, Forsberg, Anawalt, & Matsumoto, 2012), c'est pourquoi davantage de recherches sont nécessaires afin d'explorer la relation entre le niveau de testostérone et le sommeil, et l'utilisation d'un protocole avec privation ou restriction de sommeil permettrait d'avoir une meilleure connaissance de l'impact d'un sommeil restreint sur le niveau hormonal.

Dans un champ élargi, il pourrait être pertinent d'étudier davantage les différences sexuelles dans les modifications du sommeil et leurs relations avec les hormones sexuelles, puisque, tout comme les hommes, les femmes subissent une diminution de certaines hormones sexuelles, telle que l'œstradiol (Carcaillon et al., 2012), et leur sommeil subit également des modifications. Ces modifications semblent toutefois être différentes de celles des hommes. Plusieurs études rapportent que le sommeil des hommes se détériorait plus rapidement que celui des femmes (Unruh et al., 2008). Principalement, on rapporte une détérioration plus importante du sommeil lent profond chez les hommes (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Fukuda et al., 1999; Luca et al., 2015) ainsi qu'une moindre efficacité de sommeil, et ces phénomènes seraient d'autant plus constants chez les personnes âgées (Fukuda et al., 1999; Hume, Van, & Watson, 1998). Quant aux mesures d'analyse spectrale, il semblerait que les femmes auraient davantage d'AOL que les hommes (Armitage, Hoffmann, Trivedi, &

Rush, 2000; Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001). Les femmes sembleraient avoir un plus haut niveau de synchronisation neuronale lors des OL, suggéré par une plus grande amplitude des OL avec une pente plus abrupte et une fréquence plus rapide (Carrier et al., 2011). Quant aux fuseaux du sommeil, l'étude de Martin et al., (2013) suggère qu'il y aurait un effet de l'âge plus important chez les hommes que chez les femmes, et ce, d'autant plus à un âge avancé. Il semblerait donc que les hommes et les femmes ne vieillissent pas au même rythme et de la même manière, d'où l'importance de comprendre ces différences sexuelles, afin de mieux saisir les causes des perturbations du sommeil et de mieux comprendre les conséquences potentielles sur la santé des hommes et des femmes, d'autant plus que, jusqu'à présent, peu d'études ont été effectuées sur la relation entre le sommeil et les niveaux hormonaux des femmes.



## Bibliographie

- Abel, T., Havekes, R., Saletin, J. M., & Walker, M. P. (2013). Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Current biology*, 23(17), R774-R788.
- Achermann, P., Dijk, D.J., Brunner, D.P. & Borbély, A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Research. Bulletin.*, 31(1), 97–113.
- Åkerstedt, T., Kecklund, G., & Axelsson, J. (2007). Impaired sleep after bedtime stress and worries. *Biological Psychology*, 76(3), 170-173.
- Albertsson-Wikland, K., Rosberg, S., Lannering, B., Dunkel, L., Selstam, G., & Norjavaara, E. (1997). Twenty-Four-Hour Profiles of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, Testosterone, and Estradiol Levels: A Semilongitudinal Study throughout Puberty in Healthy Boys. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(2), 541-549.
- Allada, R., & Siegel, J. M. (2008). Unearthing the phylogenetic roots of sleep. *Current biology*, 18(5), R670-R679.
- Aloi, J. A., Bergendahl, M., Iranmanesh, A., & Veldhuis, J. D. (1997). Pulsatile intravenous gonadotropin-releasing hormone administration averts fasting-induced hypogonadotropism and hypoandrogenemia in healthy, normal weight men 1. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(5), 1543-1548.
- Ancoli-Israel, S. (2005). Sleep and aging: prevalence of disturbed sleep and treatment considerations in older adults. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 24-30.
- Andersen, M. L., Martins, P. J. F., D'Almeida, V., Bignotto, M., & Tufik, S. (2005). Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. *Journal of Sleep Research*, 14(1), 83-90.
- Armitage, R., Hoffmann, R., Trivedi, M., & Rush, A. J. (2000). Slow-wave activity in NREM sleep: sex and age effects in depressed outpatients and healthy controls. *Psychiatry Research*, 95(3), 201-213.
- Arnal, P. J., Drogou, C., Sauvet, F., Regnaud, J., Dispersyn, G., Faraut, B., ... Chennaoui, M. (2016). Effect of sleep extension on the subsequent testosterone, cortisol and prolactin responses to total sleep deprivation and recovery. *Journal of Neuroendocrinology*, 28(2).
- Auyeung, T. W., Kwok, T., Leung, J., Lee, J. S., Ohlsson, C., Vandenput, L., ... Woo, J. (2015). Sleep duration and disturbances were associated with testosterone level, muscle

- mass, and muscle strength – a cross-sectional study in 1274 older men. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(7), 630.e1-630.e6.
- Axelsson, J., Ingre, M., Åkerstedt, T., & Holmbäck, U. (2005). Effects of acutely displaced sleep on testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4530-4535.
- Barett-Connor, E., Dam, T.-T., Stone, K., Harrison, S. L., Redline, S., & Orwoll, E. (2008). The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(7), 2602-2609.
- Bercea, R. M., Mihaescu, T., Cojocaru, C., & Bjorvatn, B. (2015). Fatigue and serum testosterone in obstructive sleep apnea patients. *The Clinical Respiratory Journal*, 9(3), 342-349.
- Bergmann, T. O., Molle, M., Diedrichs, J., Born, J., & Siebner, H. R. (2012). Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *Neuroimage*, 59(3), 2733-2742.
- Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 463(1), 121-137.
- Bhasin, S., & Basaria, S. (2011). Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Practice Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(2), 251-270.
- Bhasin, S., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., Matsumoto, A. M., Snyder, P. J., Swerdloff, R. S., & Montori, V. M. (2010). Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 2536-2559.
- Bliwise, D. L. (1993). Sleep in normal aging and dementia. *Sleep*, 16(1), 40-81.
- Bonavera, J. J., Swerdloff, R. S., Sinha Hakim, A. P., Lue, Y. H., & Wang, C. (1998). Aging results in attenuated gonadotropin releasing hormone-luteinizing hormone axis responsiveness to glutamate receptor agonist N-methyl-D-aspartate. *Journal of Neuroendocrinology*, 10, 93-99.
- Borbély, A. A. (1982). A two model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195-204.
- Borbély, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms*, 14(6), 559-570.
- Brunner, D. P., Vasko, R. C., Detka, C. S., Monahan, J. P., Reynolds III, C. F., & Kupfer, D. J. (1996). Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *Journal of Sleep Research*, 5(3), 155-164.

- Backhaus, J., Born, J., Hoeckesfeld, R., Fokuhl, S., Hohagen, F., & Junghanns, K. (2007). Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with decline in slow wave sleep. *Learning & Memory, 14*(5), 336-341.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron, 44*(1), 195-208.
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience, 25*(34), 7709-7717.
- Cajochen, C., Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., & Wirz-ustice, A. (2006). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiology International, 23*(1-2), 461-474.
- Caporro, M., Haneef, Z., Yeh, H. J., Lenartowicz, A., Buttinelli, C., Parvizi, J., & Stern, J. (2012). Functional MRI of sleep spindles and K-complexes. *Clinical Neurophysiology, 123*(2), 303-309.
- Carcaillon, L., Garcia-Garcia, F. L., Tresquerres, J. A., Gutiérrez Avila, G., Kireev, R., & Rodriguez-Mañas, L. (2012). Higher levels of endogenous estradiol are associated with frailty in postmenopausal women from the Toledo study for healthy aging. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97*(8), 2898-2906.
- 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), 232-242.
- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1996). Inducing a 6-h phase advance in the elderly: effects on sleep and temperature rhythms. *Journal of Sleep Research, 5*, 99-105.
- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20–59y). *Journal of Sleep Research, 6*(4), 230-237.
- Carrier, J., Monk, T. H., Reynolds, C. F., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1999). Are age differences in sleep due to phase differences in the output of the circadian timing system?. *Chronobiology International, 16*(1), 79-91.
- Carrier, J., Paquet, J., Fernandez-Bolanos, M., Girouard, L., Roy, J., Selmaoui, B., & Filipini, D. (2009). Effects of caffeine on daytime recovery sleep: a double challenge to the sleep–wake cycle in aging. *Sleep Medicine, 10*(9), 1016-1024.

- Carrier, J., Paquet, J., Morettini, J., & Touchette, É. (2002). Phase advance of sleep and temperature circadian rhythms in the middle years of life in humans. *Neuroscience letters*, 320(1), 1-4.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., ... Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, 33(4), 758-766.
- Chung, H. Y., Kim, H. J., Kim, J. W., & Yu, B. P. (2001). The inflammation hypothesis of aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 928(1), 327-335.
- Cirelli, C., & Tononi, G. (2008). Is sleep essential? *PLoS biology*, 6(8), e216.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural sciences* (2<sup>e</sup> éd.). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Conte, F., Arzilli, C., Errico, B. M., Giganti, F., Iovino, D., & Ficca, G. (2014). Sleep Measures Expressing 'Functional Uncertainty' in Elderlies' Sleep. *Gerontology*, 60(5), 448-457.
- Contreras, D., & Steriade, M. (1996). Spindle oscillation in cats: the role of corticothalamic feedback in a thalamically generated rhythm. *The Journal of Physiology*, 490(1), 159-179.
- Cote, K. A., McCormick, C. M., Geniole, S. N., Renn, R. P., & MacAulay, S. D. (2013). Sleep deprivation lowers reactive aggression and testosterone in men. *Biological Psychology*, 92(2), 249-256.
- Couillard, C., Gagnon, J., Bergeron, J., Leon, A. S., Rao, D. C., Skinner, J. S., ... Bouchard, C. (2000). Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE family study 1. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(3), 1026-1031.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., & Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology*, 113(10), 1615-1622.
- Czeisler, C. A., Dumont, M., Duffy, J. F., Steinberg, J. D., Richardson, G. S., Brown, E. N., ... Ronda, J. M. (1992). Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *The lancet*, 340(8825), 933-936.
- Dai, W. S., Gutai, J. P., Kuller, L. H., Cauley, J. A., & MRFIT Research Group. (1988). Cigarette smoking and serum sex hormones in men. *American Journal of Epidemiology*, 128(4), 796-805.

- Dang-Vu, T. T., Bonjean, M., Schabus, M., Boly, M., Darsaud, A., Desseilles, M., ... Maquet, P. (2011). Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(37), 15438-15443.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 114-126.
- Dijk, D. J., Beersma, D.G., & 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., & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosciences Letters*, *166*, 63-68.
- Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2000). Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International*, *17*(3), 285-311.
- 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. *The Journal of Physiology*, *516*(2), 611-627.
- Dijk, D. J., Hayes, B., & Czeisler, C. A. (1993). Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. *Brain Research*, *626*(1-2), 190-199.
- Dijk, D. J., Roth, C., Landolt, H. P., Werth, E., Aeppli, M., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1995). Melatonin effect on daytime sleep in men: suppression of EEG low frequency activity and enhancement of spindle frequency activity. *Neuroscience Letters*, *201*(1), 13-16.
- Doran, S. M., Van Dongen, H. P. A., & Dinges, D. F. (2001). Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Archives italiennes de biologie*, *139*(3), 253-267.
- Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J.-F., Doyon, J., ... Carrier, J. (2015). Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *Journal of Neurosciences*, *35*, 7795-7807.
- Duffy, J. F., & Dijk, D. J. (2002). Getting through to circadian oscillators: why use constant routines?. *Journal of Biological Rhythms*, *17*(1), 4-13.

- Duffy, J. F., Dijk, D. J., Klerman, E. B., & Czeisler, C. A. (1998). Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 275(5), R1478-R1487.
- Duffy, J. F., Scheuermaier, K., & Loughlin, K. R. (2016). Age-related sleep disruption and reduction in the circadian rhythm of urine output: contribution to nocturia?. *Current Aging Science*, 9(1), 34-43.
- Ehlers, C. L., & Kupfer, D. J. (1989). Effects of age on delta and REM sleep parameters. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72(2), 118-125.
- Ehlers, C., & Kupfer, D. (1997). Slow-wave sleep: do young adult men and women age differently?. *Journal of Sleep Research*, 6(3), 211-215.
- Ehlers, C. L., Kupfer, D. J., Buysse, D. J., Cluss, P. A., Miewald, J. M., Bisson, E. F., & Grochocinski, V. J. (1998). The Pittsburgh study of normal sleep in young adults: focus on the relationship between waking and sleeping EEG spectral patterns. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(3), 199-205.
- Feinberg, I., & Campbell, I. G. (2003). Kinetics of non-rapid eye movement delta production across sleep and waking in young and elderly normal subjects: theoretical implications. *Sleep-New York Then Westchester*, 26(2), 192-200.
- Feinberg, I., Maloney, T., & March, J. D. (1992). Precise conservation of NREM period 1 (NREMP1) delta across naps and nocturnal sleep: implications for REM latency and NREM/REM alternation. *Sleep*, 15(5), 400-403.
- Feldman, H. A., Longcope, C., Derby, C. A., Johannes, C. B., Araujo, A. B., Coviello, A. D., ... McKinlay, J. B. (2002). Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 589-598.
- Fogel, S., Vien, C., Kami, A., Benali, H., Carrier, J., & Doyon, J. (2016). Sleep spindles: A physiological marker of age-related changes in grey matter in brain regions supporting motor skill memory consolidation. *Neurobiology of Aging*, 49, 154-164.
- Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S., & Simonsick, E. M. (1995). Sleep complaints among elderly persons: an epidemiology study of three communities. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*, 18(6), 425-432.
- Fukuda, N., Honma, H., Kohsaka, M., Kobayashi, R., Sakakibara, S., Kohsaka, S., & Koyama, T. (1999). Gender difference of slow wave sleep in middle aged and elderly subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53(2), 151-153.

- Gagnon, J.-F., Petit, D., Latreille, V., & Montplaisir, J. (2008). Neurobiology of sleep disturbances in neurodegenerative disorders. *Current Pharmaceutical Design*, *14*(32), 3430-3445.
- Gaudreau, H., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *Journal of Sleep Research*, *10*(3), 165-172.
- Gaudreau, H., Morettini, J., Lavoie, H. B., & Carrier, J. (2001). Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiology of Aging*, *22*, 461-468.
- Goel, N., Kim, H., & Lao, R. P. (2005). Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiology International*, *22*(5), 905-915.
- Goh, V. H., & Tong, T. Y. (2010). Sleep, sex steroid hormones, sexual activities, and aging in Asian men. *Journal of Andrology*, *31*(2), 131-137.
- Gooren, L. (2003). Androgen deficiency in the aging male: benefits and risks of androgen supplementation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *85*(2), 349-355.
- Gruenewald, D. A., Naai, M. A., Marck, B. T., & Matsumoto, A. M. (2000). Age-related decrease in hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression, but not pituitary responsiveness to GnRH, in the male Brown Norway rat. *Journal of Andrology*, *21*, 72-84.
- Guazzelli, M., Feinberg, I., Aminoff, M., Fein, G., Floyd, T. C., & Maggini, C. (1986). Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *63*(6), 526-539.
- Hammar, M. (1985). Impaired in vitro testicular endocrine function in elderly men. *Andrologia*, *17*(5), 444-449.
- Handelsman, D. J., & Liu, P. Y. (2005). Andropause: intervention, prevention, rejuvenation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *16*(2), 39-45.
- Harman, S. M., Metter, E. J., Tobin, J. D., Pearson, J., & Blackman, M. R. (2001). Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(2), 724-731.
- Harman, S. M., & Tsitouras, P. D. (1980). Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *51*(1), 35-40.

- Harris, C. D. (2005). Neurophysiology of sleep and wakefulness. *Respiratory Care Clinics of North America*, 11(4), 567-586.
- Heald, A. H., Ivison, F., Anderson, S. G., Cruickshank, K., Laing, I., & Gibson, J. M. (2003). Significant ethnic variation in total and free testosterone concentration. *Clinical Endocrinology*, 58(3), 262-266.
- Heaton, J. P. (2003). Hormones treatments and preventive strategies in the aging male: whom and when to treat? *Reviews in Urology*, 5(suppl 1), S16-21.
- Hofman, M. A. (2000). The human circadian clock and aging. *Chronobiology International*, 17(3), 245-259.
- Horvath, A., Szucs, A., Montana, X., Lanquart, J. P., Hubain, P., Flamand, M., ... Loas, G. (2015). Individual differences in sleep macrostructure: effects of anxiety, depression, aging and gender. *Official Journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 17(3), 146-156.
- Hu, H., Odedina, F. T., Reams, R. R., Lissaker, C. T., & Xu, X. (2015). Racial differences in age-related variations of testosterone levels among US males: potential implications for prostate cancer and personalized medication. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*, 2(1), 69-76.
- Hughes, E. J., Bond, J., Svrckova, P., Makropoulos, A., Ball, G., Sharp, D. J., ... Counsell, S. J. (2012). Regional changes in thalamus shape and volume with increasing age. *Neuroimage*, 63(3), 1134-1142.
- Hume, K. I., Van, F., & Watson, A. (1998). A field study of age and gender differences in habitual adult sleep. *Journal of Sleep Research*, 7(2), 85-94.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., & Quan, S. F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Irwin, M., Dreyfus, E., Baird, S., Smith, T. L., & Schuckit, M. (1988). Testosterone in chronic alcoholic men. *British Journal of Addiction*, 83(8), 949-953.
- Jack, C. R. Jr., Knopman, D. S., Jaquist, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(11), 119-128.
- Kaufman, J. M., & Vermeulen, A. (1997). Declining function in elderly men. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 11(2), 289-309.
- Keenan, D. M., & Veldhuis, J. D. (2001). Hypothesis testing of the aging male gonadal axis via a biomathematical construct. *American Journal of Physiology-Regulatory*,



*Integrative and Comparative Physiology*, 280(6), R1755-R1771.

- Knoblauch, V., Martens, W., Wirz-Justice, A., Kräuchi, K., & Cajochen, C. (2003). Regional differences in the circadian modulation of human sleep spindle characteristics. *European Journal of Neurosciences*, 18(1), 155-163.
- Knoblauch, V., Munch, M., Blatter, K., Martens, W. L., Schroder, C., Schnitzler, C., ... Cajochen, C. (2005). Age-related changes in the circadian modulation of sleep-spindle frequency during nap sleep. *Sleep*, 28(9), 1093-1101.
- Korenman, S. G., Morley, J. E., Mooradian, A. D., Davis, S. S., Kaiser, F. E., Silver, A. J., ... Garza, D. (1990). Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71(4), 963-969.
- Kripke, D. F., Garfinkel, L., Wingard, D. L., Klauber, M. R., & Marler, M. R. (2002). Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Archives of General Psychiatry*, 59, 131-136.
- Ladenbauer, J., Külzow, N., Passmann, S., Antonenko, D., Grittner, U., Tamm, S., & Flöel, A. (2016). Brain stimulation during an afternoon naps boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults. *Neuroimage*, 142, 311-323.
- Lafortune, M. (2014). *Les ondes en sommeil lent au cours du vieillissement normal: marqueurs du processus homéostatique et de la cognition* (Thèse de doctorat). Accessible par ProQuest Dissertations & Theses. (3634968)
- Lafortune, M., Gagnon, J.-F., Martin, N., Latreille, V., Dubé, J., Bouchard, M., ... Carrier, J. (2014). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *Journal of Sleep Research*, 23(2), 159-167.
- Landolt, H. P., & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, 112(2), 369-377.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Research*, 738(2), 205-212.
- 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.
- Latta, F., Leproult, R., Tasali, E., Hofmann, E., & Van Cauter, E. (2005). Sex differences in delta and alpha EEG activities in healthy older adults. *Sleep*, 28(12), 1525-1534.

- Leibenluft, E., Schmidt, P. J., Turner, E. H., Danaceau, M. A., Ashman, S. B., Wehr, T. A., & Rubinow, D. R. (1997). Effects of leuprolide-induced hypogonadism and testosterone replacement on sleep, melatonin, and prolactin secretion in men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *82*(10), 3203-3207.
- Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiology of Aging*, *33*(3), e1-e9.
- Leproult, R., & Van Cauter, E. (2011). Effect of 1 week of sleep restriction on testosterone levels in young healthy men. *Jama*, *305*(21), 2173-2174.
- Li, Z., Tang, T., Wu, W., Gu, L., Du, J., Zhao, T., ... Qin, G. (2016). Efficacy of nasal continuous positive airway pressure on patients with OSA with erectile dysfunction and low sex hormone levels. *Respiratory Medicine*, *119*, 130-134.
- Linde, L., & Bergström, M. (1992). The effect of one night without sleep on problem-solving and immediate recall. *Psychological Research*, *54*(2), 127-136.
- Luboshitzky, R., Aviv, A., Hefetz, A., Herer, P., Shen-Orr, Z., Lavie, L., & Lavie, P. (2002). Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *87*(7), 3394-3398.
- Luboshitzky, R., Herer, P., Levi, M., Shen-Orr, Z. I. L. A., & Lavie, P. (1999). Relationship between rapid eye movement sleep and testosterone secretion in normal men. *Journal of Andrology*, *20*(6), 731-737.
- Luboshitzky, R., Shen-Orr, Z., & Herer, P. (2003). Middle-aged men secrete less testosterone at night than young healthy men. *Journal of Endocrinology & Metabolism*, *88*(7), 3160-3166.
- Luboshitzky, R., Zabari, Z., Shen-Orr, Z., Herer, P., & Lavie, P. (2001). Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(3), 1134-1139.
- Luca, G., Haba Rubio, J., Andries, D., Tobback, N., Vollenweider, P., Waeber, G., ... Tafti, M. (2015). Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Annals of medicine*, *47*(6), 482-491.
- Lunenfeld, B. (2003). Androgen therapy in the aging male. *World Journal of Urology*, *21*(5), 292-305.
- Maggi, S., Langlois, J. A., Minicuci, N., Grigoletto, F., Pavan, M., Foley, D. J., & Enzi, G. (1998). Sleep complaints in community-dwelling older persons: prevalence, associated factors, and reported causes. *Journal of the American Geriatrics Society*, *46*(2), 161-168.

- Mahmoud, A. M., Goemaere, S., El-Garem, Y., Van Pottelbergh, I., Comhaire, F. H., & Kaufman, J. M. (2003). Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(1), 179-184.
- Mander, B. A., Marks, S. M., Vogel, J. W., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Ancoli-Israel, S., ... Walker, M. P. (2015).  $\beta$ -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature Neuroscience*, *18*(7), 1051-1057.
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., ... Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature Neuroscience*, *16*, 357-364.
- Marrama, P., Carani, C., Baraghini, G. F., Volpe, A., Zini, D., Celani, M. F., & Montanini, V. (1982). Circadian rhythm of testosterone and prolactin in the ageing. *Maturitas*, *4*(2), 131-138.
- Marshall, L., Helgadottir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, *444*, 610-613.
- Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., ... Carrier, J. (2013). Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiology of Aging*, *34*(2), 468-476.
- Mary, A., Schreiner, S., & Peigneux, P. (2013). Accelerated long-term forgetting in aging and intra-sleep awakenings. *Frontiers in Psychology*, *4*(750), 1-11.
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S., & Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *The Journal of Neuroscience*, *24*(31), 6862-6870.
- McClure, R. D., & Marshall, L. (1994). Endocrinologic sexual dysfunction. *Sexual dysfunction: A Neuro-Medical Approach*. Armonk, NY: Futura Publishing Co, 245-273.
- McCormick, D. A., & Pape, H. C. (1990). Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurone. *Journal of Physiology*, *431*, 291-318.
- McGeer, E. G., & McGeer, P. L. (1980). Aging and neurotransmitter systems. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, *23*, 305-314.
- Meikle, A. W., Bishop, D. T., Stringham, J. D., & West, D. W. (1986). Quantitating genetic and nongenetic factors that determine plasma sex steroid variation in normal male twins. *Metabolism*, *35*(12), 1090-1095.

- Meikle, A. W., Stringham, J. D., Bishop, D. T., & West, D. W. (1988). Quantitating genetic and nongenetic factors influencing androgen production and clearance rates in men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(1), 104-109.
- Miller, C. M., Rindfleisch, T. C., Fisman, M., Hristovski, D., Shin, D., Roseblat, G., ... Strohl, K. P. (2012). A closed literature-based discovery technique finds a mechanistic link between hypogonadism and diminished sleep quality in aging men. *Sleep*, 35(2), 279-285.
- Monk, T. H., Buysse, D. J., Carrier, J., & Kupfer, D. J. (2000). Inducing jet lag in older people: directional asymmetry. *Journal of Sleep Research*, 9, 101-116.
- Monk, T. H., Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Kupfer, D. J., & Houck, P. R. (1995). Circadian temperature rhythms of older people. *Experimental Gerontology*, 30(5), 455-474.
- Moraes, W., Piovezan, R., Poyares, D., Bittencourt, L. R., Santos-Silva, R., & Tufik, S. (2014). Effects of aging on sleep structure throughout adulthood: a population-based study. *Sleep Medicine*, 15(4), 401-409.
- Morris, M., Lack, L., & Barrett, L. (1990). The effect of sleep/wake state on nocturnal melatonin excretion. *Journal of Pineal Research*, 9(2), 133-138.
- Morley, J. E., & Baumgartner, R. N. (2004). Cytokine-related aging process. *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(9), M924-M929.
- Morley, J. E., Kaiser, F. E., Perry, H. M., Patrick, P., Morley, P. M., Stauber, P. M., ... Garry, P. J. (1997). Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism*, 46(4), 410-413.
- Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schröder, C., Schnitzler, C., Kräuchi, K., ... Cajochen, C. (2004). The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *European Journal of Neuroscience*, 20, 1402-1410.
- Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schröder, C., Schnitzler, C., Kräuchi, K., ... Cajochen, C. (2005). Age-related attenuation of the evening circadian arousal signal in humans. *Neurobiology of aging*, 26(9), 1307-1319.
- Murphy, M., Riedner, B. A., Huber, R., Massimini, M., Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2008). Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(5), 1608-1613.
- Narukawa, S., Kanzaki, H., Inoue, T., Imai, K., Higuchi, T., Hatayama, H., ... Mori, T. (1994). Androgens induce prolactin production by human endometrial stromal cells in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 78(1), 165-168.

- Neaves, W. B., Johnson, L., & Petty, C. S. (1985). Age-related change in numbers of other interstitial cells in testes of adult men: evidence bearing on the fate of Leydig cells lost with increasing age. *Biology of Reproduction*, *33*(1), 259-269.
- Neaves, W. B., Johnson, L., Porter, J. C., Parker JR, C. R., & Petty, C. S. (1984). Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *59*(4), 756-763.
- Nicolas, A., Petit, D., Rompre, S., & Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*, *112*(3), 521-527.
- Oh, M. M., Kim, J. W., Jin, M. H., Kim, J. J., & Moon, D. G. (2012). Influence of paradoxical sleep deprivation and sleep recovery on testosterone level in rats of different ages. *Asian Journal of Andrology*, *14*(2), 330-4.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of Quantitative Sleep Parameters from Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255-1273.
- Otte, C., Lenoci, M., Metzler, T., Yehuda, R., Marmar, C. R., & Neylan, T. C. (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sleep in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, *30*(6), 1173-1180.
- Paul, K. N., Turek, F. W., & Kryger, M. H. (2008). Influence of sex on sleep regulatory mechanisms. *Journal of Women's Health*, *17*(7), 1201-1208.
- Penev, P. D. (2007). Association between sleep and morning testosterone levels in older men. *Sleep*, *30*(4), 427.
- Plymate, S. R., Tenover, J. S., & Bremner, W. J. (1989). Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *Journal of Andrology*, *10*(5), 366-371.
- Principe, J. C., & Smith, J. R. (1982). Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep*, *5*(1), 73-84.
- Reynolds, A. C., Dorrian, J., Liu, P. Y., Van Dongen, H. P., Wittert, G. A., Harmer, L. J., & Banks, S. (2012). Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. *PloS one*, *7*(7), e41218.
- Robillard, R., Massicotte-Marque, J., Kawinska, A., Paquet, J., Frenette, S., & Carrier, J. (2010). Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women. *Journal of Sleep Research*, *19*(3), 455-465.

- Rohrmann, S., Nelson, W. G., Rifai, N., Brown, T. R., Dobs, A., Kanarek, N., ... Platz, E. A. (2007). Serum estrogen, but not testosterone, levels differ between black and white men in a nationally representative sample of Americans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(7), 2519-2525.
- Rubens, R., Dhont, M., & Vermeulen, A. (1974). Further studies on Leydig cell function in old age. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 39(1), 40-45.
- Saletin, J. M., van der Helm, E., & Walker, M. P. (2013). Structural brain correlates of human sleep oscillations. *Neuroimage*, 83, 658-668.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., ... Maquet, P. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(32), 13164-13169.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Heib, D. P., Boly, M., Desseilles, M., Vanderwalle, G., ... Maquet, P. (2012). The fate of incoming stimuli during NREM sleep is determined by spindles and the phase of the slow oscillation. *Frontiers in Neurology*, 3, 1-11.
- Schiavi, R. C., White, D., & Mandeli, J. (1992). Pituitary-gonadal function during sleep in healthy aging men. *Psychoneuroendocrinology*, 17(6), 599-609.
- Schmid, S. M., Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., Lehnert, H., & Schultes, B. (2012). Sleep timing may modulate the effect of sleep loss on testosterone. *Clinical endocrinology*, 77(5), 749-754.
- Shores, M. M., Smith, N. L., Forsberg, C. W., Anawalt, B. D., & Matsumoto, A. M. (2012). Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97, 2050-2058.
- Smythies, J. (1997). The functional neuroanatomy of awareness: with a focus on the role of various anatomical systems in the control of intermodal attention. *Consciousness and Cognition*, 6(4), 455-481.
- Sonni, A., & Spencer, R. M. C. (2015). Sleep protects memories from interference in older adults. *Neurobiology of Aging*, 36(11), 2272-2281.
- Spiegel, K., Luthringer, R., Follenius, M., Schaltenbrand, N., Macher, J. P., Muzet, A., & Brandenberger, G. (1995). Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. *Sleep*, 18(7), 543-548.
- Spruston, N. (2008). Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 206-221.

- Staresina, B. P., Bergmann, T. O., Bonnefond, M., van der Meij, R., Jensen, O., Deuker, L., Elger, C. E., ... Fell, J. (2015). Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, *18*(11), 1679-1686.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, *137*(4), 1087-1106.
- Steriade, M., & Timofeev, I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron*, *37*(4), 563-576.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). *Using multivariate statistics (5<sup>th</sup> Ed.)*. Boston, MA: Allyn & Bacon.
- Turek, F. W. (2011). Chronobiology. Dans M. H. Kryger, T. Roth et W. C. Dement (Eds), *Principles and Practice of Sleep Medicine (5<sup>th</sup>)*. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Unruh, M. L., Redline, S., An, M. W., Buysse, D. J., Nieto, F. J., Yeh, J. L., & Newman, A. B. (2008). Subjective and objective sleep quality and aging in the sleep heart health study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *56*(7), 1218-1227.
- Van Cauter, E., Leproult, R., & Plat, L. (2000). Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *Journal of the American Medical Association*, *284*(7), 861-868.
- Van Cauter, E., & Tasali, E. (2011). Endocrine physiology in relation to sleep and sleep disturbances. Dans M. H. Kryger, T. Roth and W. C. Dement (Eds), *Principles and Practice of Sleep Medicine (5<sup>th</sup>)*. St-Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Vandekerckhove, M. & Cluydts, R. (2010). The emotional brain and sleep: an intimate relationship. *Sleep Medicine Reviews*, *14*(4), 219-226.
- Veldhuis, J. D., Iranmanesh, A., Godschalk, M., & Mulligan, T. (2000). Older Men Manifest Multifold Synchrony Disruption of Reproductive Neurohormone Outflow 1. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *85*(4), 1477-1486.
- Veldhuis, J. D., Urban, R. J., Lizarralde, G., Johnson, M. L., & Iranmanesh, A. (1992). Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *75*(3), 707-713.
- Vermeulen, A., Goemaere, S., & Kaufman, J. M. (1999). Sex hormones, body composition and aging. *The Aging Male*, *2*(1), 8-15.

- Vgontzas, A. N., & Chrousos, G. P. (2002). Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 31(1), 15-36.
- Vitiello, M. V., Larsen, L. H., & Moe, K. E. (2004). Age-related sleep change gender and estrogen effects on the subjective-objective sleep quality relationships of healthy, noncomplaining older men and women. *Journal of Psychomatic Research*, 56, 503-510.
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Lazimy, Y. M., Faraguna, U., Esser, S. K., Williams, J. C., ... Tononi, G. (2009). Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron*, 63(6), 865-878.
- Walker, M. P., Liston, C., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Cognitive flexibility across the sleepwake cycle : REM-sleep enhancement of anagram problem solving. *Cognitive Brain Research*, 14(3), 317-324.
- Wang, G. M., O'Shaughnessy, P. J., Chubb, C., Robaire, B., & Hardy, M. P. (2003). Effects of insulin-like growth factor I on steroidogenic enzyme expression levels in mouse leydig cells. *Endocrinology*, 144(11), 5058-5064.
- Wang, X., & Stocco, D. M. (2005). The decline in testosterone biosynthesis during male aging : a consequence of multiple alterations. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 238(1), 1-7.
- Waters, D. L., Yau, C. L., Montoya, G. D., & Baumgartner, R. N. (2003). Serum sex hormones, IGF-1 and IGFBP3 exert a sexually dimorphic effect on lean body mass in aging. *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(7), M648-M652.
- Wei, H. G., Riel, E., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience Letters*, 260(1), 29-32.
- Werth, E., Dijk, D. J., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1996). Dynamics of the sleep EEG after an early evening nap: experimental data and simulations. *The American Journal of Physiology*, 271(3), R501-R510.
- Wespes, E., & Schulman, C. C. (2002). Male andropause: myth, reality, and treatment. *International Journal of Impotence Research*, 14, 93-98.
- Westerberg, C. E., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M., Marshall, L., Zee, P. C., & Paller, K. A. (2015). Memory improvement via slow-oscillatory stimulation during sleep in older adults. *Neurobiology of Aging*, 36(9), 2577-2586.
- Yoo, S.-S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature Neuroscience*, 10(3), 385-392.



# Annexe 1 : certificat éthique de la base de données

Centre intégré  
universitaire de santé  
et de services sociaux  
du Nord-de-  
l'île-de-Montréal

Québec

## APPROBATION D'UNE BANQUE

NO DE DOSSIER DU CÉR 2017-1313 (BQ)

**TITRE :** Banque de données associées au programme de recherche du laboratoire de Dre Julie Carrier (BDJC).  
- *Demande d'évaluation de la banque, en date du 6 avril 2016*  
- *Cadre de gestion de la banque, Banque de données associées au programme de recherche du laboratoire de Dre Julie Carrier (BDJC), en date du 6 avril 2016*

**LIEU :** Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'île-de Montréal - Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM), 5400 boul. Gouin Ouest, Montréal (Québec) H4J 1C5

**CHERCHEUR(S) :** Julie Carrier, Ph. D.

**PROVENANCE DES FONDS :** Fonds de la chercheuse (Dre Julie Carrier), IRSC, FRQ-S

**PROBLÉMATIQUE et OBJECTIF :** Étude à long terme du cycle éveil-sommeil et des rythmes biologiques sur la population générale afin de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent le vieillissement.

**TYPE DE RECHERCHE :** Banque, volet neuro-imagerie, dossiers

**NOMBRE DE SUJETS RECRUTÉS À L'HSCM :** NA

**CONSÉQUENCES ÉTHIQUES :** Liberté de participer : oui    Consentement éclairé : oui  
Confidentialité : oui    Liberté d'en sortir sans contrainte : oui

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT :**

Requis : non

**CADRE DE GESTION DE LA BANQUE** Requis : oui (version en date du 25 mai 2016 – approuvée)

**DATE FINALE DE L'APPROBATION DE LA BANQUE** 6 juin 2016

**DATE DE L'ÉTUDE PAR LE COMITÉ :** Le 25 mai 2016 (séance plénière)

- 29 juin 2016 (Modification au cadre de gestion de la banque, version 3, en date du 20 juin 2016. Demande d'aide pour traitement des données. Demande de transfert de données, chercheuse externe, projet Dre Rebecca Robillard, Ph. D. «Detailed analysis of sleep physiology in mental disorders ». Lettre d'appui de la chercheuse principale, en date du 20 juin 2016) (évaluation comité restreint)

**MEMBRES DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE ET DE L'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ**

**AVIS APPROUVÉ SELON LE PROCESSUS D'ÉVALUATION ACCÉLÉRÉE PAR:**

**FAVORABLE :**

M. Guy Beaugard, personne spécialisée en éthique  
Dre Chantal Lambert, scientifique non médecin, présidente  
Mme Marie-France Thibaudeau, scientifique non médecin, vice-présidente  
**Membres du comité :**  
Me Marie Boivin, juriste  
Mme Henriette Bourassa, membre non affilié représentant la collectivité  
Mme Isabelle Larouche, scientifique non-médecin  
Mme Andrée Leboeuf, membre non affilié représentant la collectivité  
Mme Jadranka Spahija, scientifique non-médecin  
Dr Yvan Pelletier, scientifique médecin  
Dr Marcio Stürmer, scientifique médecin

*Marie-F. Thibaudeau*

Marie-France Thibaudeau

**N.B. :** Le Comité d'éthique de la recherche de l'HSCM poursuit ses activités en accord avec *Les bonnes pratiques cliniques (Santé Canada) et tous les règlements applicables*

Cette approbation est valable pour une période d'un an seulement. Une demande de renouvellement doit être faite après cette période.

