

Université de Montréal

**Impact de l'âge sur les effets de la caféine sur la vigilance  
chez les sujets jeunes et d'âge moyen**

par

Valérie Dostie

Département de psychologie  
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des arts et des sciences  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor  
en Psychologie  
option Neuropsychologie

Juin 2012

© Valérie Dostie, 2012

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:

Impact de l'âge sur les effets de la caféine sur la vigilance  
chez les sujets jeunes et d'âge moyen

Présentée par :  
Valérie Dostie

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Antonio Zadra, président-rapporteur  
Julie Carrier, directrice de recherche  
Roger Godbout, membre du jury  
Joseph De Koninck, examinateur externe  
Stéphane Molotchnikoff, représentant du doyen de la FES

## Résumé

La grande disponibilité et les propriétés psychostimulantes de la caféine en font l'un des psychostimulants les plus consommés mondialement. Sa capacité à augmenter la vigilance serait reliée à son action antagoniste des récepteurs adénosinergiques. Le vieillissement s'accompagne de changements dans les mécanismes de régulation de la vigilance, y compris le système adénosinergique, qui pourraient moduler les effets de la caféine. Alors que plusieurs études ont investigué les impacts de la caféine sur la vigilance chez une population jeune, peu ont identifié les effets chez une population plus âgée. Deux protocoles expérimentaux pouvant distinguer les effets différentiels de la caféine selon l'âge ont été élaborés.

La première étude a évalué les effets de 200 mg de caféine sur la vigilance, comparée à un placebo, chez une population jeune et d'âge moyen lors d'une privation de sommeil de 25 heures. L'augmentation de la vigilance subjective et de la performance psychomotrice suite à l'administration de caféine est comparable dans les deux groupes d'âge. Or, des modifications de la puissance spectrale de certaines bandes de fréquences de l'EEG d'éveil suite à l'administration de la caféine sont spécifiques au groupe d'âge moyen.

Une deuxième étude a évalué les effets de 200 mg de caféine sur la vigilance, comparée à un placebo, chez des sujets jeunes et d'âge moyen consommateurs légers de caféine. La caféine n'a pas augmenté la vigilance subjective des consommateurs légers. Par ailleurs, la caféine a augmenté la performance psychomotrice de façon similaire dans les deux groupes d'âge. De plus, on remarque que la caféine induit des modifications de la puissance spectrale sur certaines bandes de fréquences à l'EEG chez le groupe d'âge moyen uniquement.

Ces travaux suggèrent tout d'abord que la caféine tend à augmenter la vigilance, peu importe le niveau basal d'alerte. De plus, malgré l'absence d'effet subjectif de la caféine sur la vigilance, les consommateurs légers de caféine montrent des effets sur les mesures

objectives de la vigilance. Bien que la caféine augmente la vigilance chez les deux groupes d'âge, la spécificité de certaines modifications relevées à l'EEG suggère une augmentation de la sensibilité à la caféine selon l'âge. Il est possible qu'il existe des changements du système adénoenergique au cours du vieillissement qui sous-tendent les effets différentiels de la caféine au cours du vieillissement.

**Mots-clés** : caféine, vigilance, vieillissement, cycle éveil-sommeil, adénosine

## Abstract

The availability and psychoactive properties of caffeine make it one of the most widely consumed behaviourally active substances in the world. The capacity of caffeine to increase vigilance relies on its antagonist action on adenosine receptors. Aging is associated with changes in the mechanisms regulating vigilance, possibly through changes in the adenosinergic system which could in turn affect the influence of caffeine. While extensive research identified the impacts of caffeine on vigilance in young populations, few studies have investigated the effects in an older population. Two experimental protocols which can highlight the differential effects of caffeine according to age were elaborated.

The first study estimated the effects of 200 mg of caffeine on vigilance, compared with a placebo, in young and middle-aged subjects during 25 hours of sleep deprivation. Caffeine increased subjective and psychomotor measures similarly in young and middle-aged subjects. However, modifications of the spectral power in some frequencies bands after caffeine ingestion were specific to the middle-aged group.

The second study focused on the effects of 200 mg of caffeine on vigilance, compared with a placebo, in young and middle-aged light caffeine consumers. Caffeine did not increase subjective alertness in light consumers but enhanced psychomotor performance similarly in both age groups. Furthermore, caffeine affected waking EEG spectral power in specific frequencies bands in the middle-aged group only.

In conclusion, these results suggest that caffeine enhance vigilance when basal level of alertness is either high or low. Furthermore, light consumers show effects of caffeine on subjective vigilance but not on objective measures. In spite of an increase of alertness in both age groups, some modifications found in the waking EEG of middle-aged subjects suggest a differential effect of caffeine depending on age. It is possible to hypothesize that changes in the adenosinergic system occur during aging and these changes could explain our results.

Keywords: Caffeine, vigilance, ageing, wake-sleep cycle, adenosine.

## Table des matières

Page d'identification du jury .....	i
Résumé et mots clés .....	ii
Abstracts and keywords .....	iv
Table des matières .....	v
Liste des tableaux .....	viii
Liste des figures .....	ix
Liste des abréviations .....	xi
Remerciements .....	xiv
Introduction .....	<u>1646</u>
1. La vigilance .....	<u>1747</u>
1.1 Définition et mesures de la vigilance .....	<u>1747</u>
1.2. La régulation de la vigilance : le modèle de régulation à deux ou à trois processus .....	<u>1949</u>
1.3 Substrats neuronaux de la vigilance .....	<u>3030</u>
2. Adénosine : molécule de l'homéostasie de l'éveil et du sommeil .....	<u>3333</u>
2.1 Adénosine : métabolisme, récepteurs et actions .....	<u>3333</u>
2.2 L'adénosine et l'homéostasie .....	<u>3535</u>
2.3 Modification du système adénoenergique avec l'âge .....	<u>3737</u>
3. Caféine et vigilance .....	<u>3939</u>
3.1 Évaluation des effets de la caféine .....	<u>4242</u>
3.2 Effets différentiels de la caféine selon le niveau de base .....	<u>4949</u>
3.3 Effets différentiels de la caféine selon les habitudes de consommation .....	<u>5252</u>
3.4. Les effets différentiels de la caféine selon l'âge .....	<u>5757</u>
4. Problématique et hypothèses .....	<u>6060</u>

Méthodologie .....	<del>6363</del>
1. Participants .....	<del>6363</del>
2. Matériel .....	<del>6565</del>
2.1 Agenda de sommeil .....	<del>6565</del>
2.2 Mesures salivaires de concentration de caféine .....	<del>6666</del>
2.3 L'enregistrement électroencéphalographique d'éveil (EEG).....	<del>6666</del>
2.4 Tâche psychomotrice de vigilance visuelle (PVT) .....	<del>6868</del>
2.5 Évaluation subjective de la vigilance .....	<del>6868</del>
3. Déroulement de la recherche .....	<del>6868</del>
3.1 Étude 1 : Administration de la caféine durant la nuit (N200-MOD) .....	<del>6969</del>
3.2 Étude 2 : Administration de la caféine en soirée (S200-LEG).....	<del>7171</del>
4. Analyses statistiques .....	<del>7272</del>
Résultats .....	<del>7474</del>
Étude 1 : Administration de la caféine durant la nuit chez les consommateurs modérés (N200-MOD) .....	<del>7474</del>
1.1 Variables descriptives .....	<del>7474</del>
1.2 Mesures salivaires de caféine .....	<del>7575</del>
1.3 Mesures de vigilance subjective (EVA).....	<del>7676</del>
1.4 Mesure de vigilance psychomotrice (PVT).....	<del>7777</del>
1.5 Analyse spectrale .....	<del>8181</del>
Étude 2 : Administration de la caféine durant la soirée chez les consommateurs légers (S200-LEG).....	<del>8585</del>
2.1 Variables descriptives .....	<del>8585</del>
2.2 Mesure salivaire de caféine .....	<del>8686</del>
2.3 Mesure de vigilance subjective .....	<del>8787</del>
2.4 Mesure de vigilance psychomotrice (PVT).....	<del>8888</del>
2.5 Analyse spectrale .....	<del>9090</del>
Discussion .....	<del>9696</del>

1. Résumés des résultats de l'étude 1 : effets de la caféine au cours d'une privation de sommeil.....	<u>9696</u>
2. Résumés des résultats de l'étude 2 : Les effets de la caféine sur la vigilance chez les consommateurs légers de caféine.....	<u>9797</u>
3. Effet de la caféine sur la vigilance.....	<u>9898</u>
3.1 Vigilance subjective et patron de consommation de caféine.....	<u>9898</u>
3.2 Effet de la caféine sur la vigilance psychomotrice.....	<u>102102</u>
3.3 Effet de la caféine sur l'EEG d'éveil.....	<u>105105</u>
4. Effet différentiel de la caféine selon l'âge.....	<u>112112</u>
4.1 Effet différentiel de l'âge sur l'EEG, mais non sur les mesures de vigilance subjective ou psychomotrice.....	<u>112112</u>
4.2 Modifications du système adénoenergique au cours du vieillissement.....	<u>114114</u>
5. Recherches futures.....	<u>115115</u>
Conclusion.....	<u>117117</u>
Bibliographie.....	<u>118118</u>



## Liste des tableaux

Tableau I : Équivalence des doses rapportées en mg/kg.....	4242
Tableau II : Moyennes (et SD) pour l'âge, l'index de masse corporelle, les heures de lever et de coucher, la consommation de caféine et d'alcool pour les deux semaines précédant les séjours en laboratoire pour l'étude 1 N200-MOD.....	75
Tableau III : Résultats de l'ANOVA à mesures répétées effectuées afin de comparer la puissance spectrale de chacune des mini-bandes de 1 Hz entre 0 et 32 HZ entre les deux conditions expérimentales et les deux groupes d'âge. ....	82
Tableau IV : Moyennes (et déviations standard) pour l'âge, l'index de masse corporelle, les heures de lever et de coucher, la consommation de caféine et d'alcool pour les semaines avant les séjours en laboratoire pour l'étude S200-LEG.....	86
Tableau V: Résultats de l'ANOVA à mesures répétées effectuées afin de comparer la puissance spectrale de chacune des mini-bandes de 1 Hz entre 0 et 14 HZ entre les deux conditions expérimentales et les deux groupes d'âge. ....	91
Tableau VI: Résultats de l'ANOVA à mesures répétées effectuées afin de comparer la puissance spectrale de chacune des mini-bandes de 1 Hz entre 0 et 14 HZ entre les deux conditions expérimentales et les deux groupes d'âge. ....	92

## Liste des figures

Figure 1 : Temps d'administration des mesures de vigilance pour les études 1 et 2. ....	<u>6969</u>
Figure 2 : Concentration de caféine salivaire (moyennes et erreurs standard de la moyenne) avant et après l'administration de 200 mg caféine durant la nuit dans les deux groupes d'âge. ....	<u>7676</u>
Figure 3: Vigilance subjective (moyennes et erreur standard de la moyenne) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge. ....	<u>7777</u>
Figure 4 : Médiane (moyennes et erreurs standard de la moyenne) des temps de réaction au PVT avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge.....	<u>7979</u>
Figure 5: Nombre d'omissions au PVT (médianes et étendues) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge. ....	<u>8080</u>
Figure 6: Temps de réaction des 10% plus lent au PVT (moyennes et erreurs standard de la moyenne) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge.....	<u>8181</u>
Figure 7: Puissance spectrale de la condition caféine moins la condition placebo (moyennes et erreurs standard de la moyenne) pour les deux groupes d'âge. ....	<u>8484</u>
Figure 8: Concentration de caféine salivaire (moyennes et erreurs standard de la moyenne) avant et après l'administration de 200 mg de caféine durant la nuit dans les deux groupes d'âge. ....	<u>8787</u>
Figure 9: Vigilance subjective (moyennes et erreurs standard de la moyenne) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge. ....	<u>8888</u>
Figure 10 : Médiane des temps de réaction au PVT (moyennes et erreurs standard de la moyenne) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de nuit dans les deux groupes d'âge.....	<u>8989</u>

Figure 11 : Moyenne des temps de réaction des 10 % plus lent au PVT (moyenne et erreur standard) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge.....	<del>9090</del>
Figure 12: Puissance spectrale de la condition caféine moins la condition placebo pour les deux groupes d'âge. ....	<del>9595</del>

## Liste des abréviations

ADORA2A :	Abréviation du gène encodant le récepteur adénoenergique A2a
ADA :	Adénosine déaminase
ADK :	Adénosine kinase
AMPc:	Adénosine monophosphate cyclique
ANOVA :	Analyse de variance
ATP :	Adénosine triphosphate
DMH :	Noyau dorsomédian de l'hypothalamus
EEG :	Électroencéphalogramme
EMG :	Électromyogramme
EOG :	Électrooculogramme
ERP :	Enregistrement de potentiel évoqué
FSH:	Hormone folliculostimulante ( <i>Follicle Stimulating Hormone</i> )
HPLC :	Chromatographie en phase liquide à haute performance ( <i>High Performance Liquid Chromatography</i> )
Hz :	Hertz
KSS :	<i>Karolinska Sleepiness Scale</i>
LC :	Locus coeruleus
LCR:	Liquide céphalo-rachidien
LH :	Hormone luthéïnisante ( <i>Luteinizing Hormone</i> )
Mg:	Milligramme
MSLT:	Test multiple de latence au sommeil ( <i>Multiple Sleep Latency Test</i> )
PGD2:	Prostaglandine D2
POMS :	<i>Profile of Mood Scale</i>
Processus C:	Processus circadien
Processus S:	Processus homéostatique
Processus W:	Processus <i>wake</i>
PVT :	Test de vigilance psychomotrice ( <i>Psychomotor Vigilance test</i> )
RD :	Noyau du raphé dorsal
SNC :	Système nerveux central

SSS :	<i>Stanford Sleepiness Scale</i>
TMN :	Noyau tubéromamillaire
VAS :	Échelle analogique de vigilance ( <i>Visual Analog Scale</i> )
VPLO :	Noyau préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus

*Il n'y a pas de réussites faciles, ni d'échecs  
définitifs. Proust.*

## Remerciements

Il y a de nombreuses années que je rêve de terminer ma thèse, de partir, que j'attends la fin avec impatience...mais voilà, je suis sur le point de terminer ce voyage, et déjà la nostalgie me prend. En effet, ici s'achève une aventure qui s'était amorcée dans un temps où j'étais encore à cheval entre ma vie d'adolescente et mon entrée dans le monde des adultes. Ma vie suivait alors un chemin balisé, marqué de pas profonds, creusés par les nombreux passages de gens comme moi, qui ont suivi des choix que l'on croit devoir choisir, que l'on veut peut-être bien choisir, mais sans vraiment savoir ce que sont ces choix et leurs lots de conséquences bonnes ou mauvaises...J'avais la naïveté de l'enfant, mais le désir profond de grandir, de m'accomplir. Et surprise, j'ai quitté le sentier confortable de voie toute tracée et j'ai fait une traversée du désert malgré moi. Heureusement, j'ai croisé des gens généreux, prêts à tendre la main, le long de ma route. Et me voilà, adulte que je suis, qui veux leur rendre hommage.

Tout d'abord, un grand merci à une femme perspicace, Julie de son prénom, qui m'a dit un jour que mon plus grand ennemi ne venait pas de l'extérieur...mais résidait en moi-même...Au fil des ans, je comprends de mieux en mieux la véracité de ces mots. Merci de ta grande écoute, car tu as été à la fois une confidente, une mère adoptive, et un modèle professionnel. C'est par toi également que j'ai pu forger, à coup de multiples versions, mon désir d'offrir le mieux de moi-même. Avec toi et grâce à toi, de nombreuses choses se sont accomplies...Tu n'auras raté qu'une seule chose : c'est peine perdue, mes présentations PowerPoint seront toujours laides à mourir...

Comment ne pas remercier Sonia et Hélène, patientes envers mes pitreries, avec qui j'ai pu rire et m'aérer les esprits quand la vapeur sortait de mes oreilles. Mais avant tout, je les remercie de m'avoir sauvé dans tellement de situations : ma recherche de fichiers ou d'informations que la mémoire d'éléphant de Sonia réussissait à me retrouver, d'avoir toléré mon incompréhension du fonctionnement d'Harmonie et au combien de fois répéter..., de m'avoir guidée dans les technicalités...merci de votre patience et de votre générosité.

Merci à Jean d'avoir tant de fois accueilli mon naufrage dans son bureau, totalement perdue et dépassée... Ton calme et tes explications généreuses m'ont permis de réduire ma peur des statistiques..et maintenant je fais presque des aussi beaux tableaux que toi..Merci à Gaétan, Dominique, Sébastien, Francine et Mireille de leur soutien.

Merci aux collègues et assistants de recherche pour leur aide et support (moral ou autres!): Rebecca, Marjolaine, Nicolas, Zoran, Ariane, Véronique, Catherine, Joanie, Caroline, Laurence, Annick, David. Merci à tous les sujets, d'avoir gentiment fourni leur temps pour ma recherche, sans eux, je ne pourrais remettre ma thèse dûment compléter.

Merci à mes amis, pour les joies et les peines partagées, les rires surtout et les soupers qui se terminent tôt le matin suivant...

Merci à ma famille, André, Lucie, Joanie et Alexandre. Je sais que cela n'a pas été toujours facile pour vous. Merci de votre réconfort, de votre constante présence, de votre amour. Merci de vos conseils, que je n'ai pas toujours suivis, mais qui était reçu comme un témoignage de votre amour pour moi, de votre sollicitude, de vos inquiétudes. Merci d'avoir tenu le gouvernail avec moi dans la tempête, et de m'avoir laissé entrevoir que bientôt, les eaux se calmeraient.

Et un grand merci à mon amour, Seb, qui a toujours gardé la foi en ma parole lorsque je lui répète, et ce depuis bientôt quatre ans, « qu'il ne me reste juste un an et demi là.. ». Merci de m'offrir un ordre dans mon chaos, un torse où je pose mes peines le soir, un regard attendri et compréhensif quand mes plus grandes peurs s'échappent de moi, des encouragements lorsque je doute de moi, une patience d'ange lorsque mon caractère latin explose et bien sûr, comme toi-même tu aimes à le penser...merci pour le porte-monnaie.

Et étrangement, merci à ceux qui ont mis des obstacles sur mon chemin, car sans eux, je n'aurais pas autant appris.....Je fermerai la porte avec un regard affectueux envers ses années qui m'ont construite. Un grand merci....



## Introduction

Les propriétés stimulantes et la disponibilité de la caféine en font le psychostimulant le plus consommé mondialement. Plusieurs études ont tenté d'établir les différents effets de la caféine sur les plans physiologiques et comportementaux. De fait, son effet modulateur sur les fonctions cognitives a été rapporté par Hollingworth dès 1912 et continue d'être un sujet d'étude (Deslandes et al., 2005). De plus, certaines données suggèrent que la caféine pourrait agir à l'encontre du déclin cognitif auquel la personne vieillissante se confronte (Riedel & Jolles, 1996; van Boxtel, Schmitt, Bosma, & Jolles, 2003; Prediger, Batista, & Takahashi, 2005). En effet, certaines observations tendent à corrélérer une consommation régulière de caféine avec une meilleure performance cognitive chez les sujets plus âgés (Jarvis, 1993; Hameleers et al., 2000). Or, alors que plusieurs études ont investigué les effets de la caféine sur la vigilance chez une population jeune, peu d'études ont tenté de caractériser les effets psychostimulants de la caféine au cours du vieillissement. Pourtant, en date du 1<sup>er</sup> juillet 2011, Statistique Canada estime l'âge médian de la population canadienne à 39,9 années. De plus, le nombre de personnes âgées de 65 ans et plus est estimé à 14, 4% de la population canadienne. Comme le cycle éveil/sommeil est marqué par des modifications importantes au cours vieillissement, les impacts d'un produit psychostimulant abondamment consommé tel que la caféine chez une population où l'on croit que les effets peuvent être possiblement plus importants doivent être établis.

Cette thèse a comme but premier de déterminer l'effet différentiel de la caféine sur la vigilance selon l'âge. Le choix de la population d'âge moyen comme sujet d'étude s'est fait puisque c'est à cet âge que s'amorcent les changements du cycle éveil/sommeil (Carrier & Monk, 1997) et que cette population a généralement une meilleure condition physique que les personnes âgées de plus de 65 ans ce qui peut, par conséquent, restreindre le nombre de variables confondantes. Par ailleurs, les quelques études menées sur les effets de la caféine sur la vigilance chez une population plus âgée concluent à des résultats ambigus, voire difficilement interprétables. Nous croyons que deux facteurs peuvent être à l'origine de ces divergences soit le niveau d'alerte basal des sujets et leurs patrons habituels de

consommation de caféine. Par conséquent, nous avons construit deux protocoles permettant de vérifier ces hypothèses. Dans cette thèse, nous présenterons une première étude qui a visé à évaluer la manière dont l'âge influence les effets de la caféine sur la vigilance dans une situation de privation de sommeil chez des consommateurs modérés de caféine. Une seconde étude a eu comme objectif de comparer les effets de la caféine chez les sujets jeunes et âgés consommateurs légers de caféine dans une situation n'impliquant pas de privation de sommeil.

Dans ce relevé de la littérature, nous présenterons tout d'abord une définition de la vigilance et des mesures les plus couramment utilisées afin de la quantifier. Nous aborderons ensuite les modèles les plus acceptés de régulation de l'éveil et les substrats neuronaux qui lui sont associés. Nous discuterons également des différents changements au cours du vieillissement qui peuvent expliquer les modifications observées sur le plan du cycle éveil/sommeil. Nous aborderons ensuite le sujet de la caféine en commençant par son métabolisme et ses mécanismes d'action. Nous poursuivrons par les différents effets de la caféine sur les mesures subjectives et objectives de la vigilance. Nous terminerons par une discussion des différentes variables telles que le niveau d'alerte basal, les habitudes de consommation et l'âge qui peuvent moduler les effets de la caféine sur la vigilance. La problématique et les hypothèses suivront ce dernier point.

## **1. La vigilance**

### **1.1 Définition et mesures de la vigilance**

La vigilance est définie comme un niveau d'activation d'un individu sur un continuum d'éveil et de sommeil (Coenen, 1998). Ce niveau d'activation influence la capacité de l'organisme à traiter l'information (Oken, Salinsky, & Elsas, 2006). Diverses tâches comportementales et cognitives ont été proposées afin de mesurer l'état de vigilance. Ainsi, plusieurs échelles permettent à l'individu d'estimer son niveau subjectif de vigilance. Parmi celles-ci, on trouve l'échelle analogique de vigilance ou *Vigilance Analog Scale*

(VAS) (McCormack, Horne, & Sheather, 1988). Cette échelle comprend typiquement une ligne de 10 centimètres où l'on retrouve aux deux extrémités les mots qui décrivent le maximum et le minimum de la dimension mesurée (le sentiment d'être extrêmement éveillé ou d'être extrêmement endormi). Les échelles subjectives de vigilance sont en générales très sensibles aux effets de privation de sommeil (Cajochen, Khalsa, Wyatt, Czeisler, & Dijk, 1999; Dijk, Duffy, & Czeisler, 1992; Dinges et al., 1997; Drapeau & Carrier, 2004).

Les temps de réaction à des tâches simples et répétitives sont utilisés couramment comme mesure objective de la vigilance. Un outil portatif permettant d'enregistrer le temps de réaction d'un individu à l'apparition d'un stimulus lumineux (temps de réaction simple), le test de vigilance psychomotrice (PVT pour *Psychomotor Vigilance Task*), a été développé par Dinges (Dinges & Powell, 1985). L'analyse des données recueillies par le PVT permet de déterminer la moyenne et la médiane des temps de réaction, la moyenne des temps de réaction des 10% plus lents et des 10% plus rapides, ainsi que le nombre d'omissions (comptabilisé par le nombre de réponses plus grand que 500 millisecondes). Cette tâche est particulièrement sensible aux variations de vigilance lors de privation de sommeil tout en minimisant les effets de pratique (Dinges & Powell, 1985).

L'analyse quantitative de l'électroencéphalogramme (EEG) est une autre mesure objective de l'état d'alerte (Miller & O'Callaghan, 2006). Durant l'éveil, l'EEG montre une activité désynchronisée composée d'ondes de hautes fréquences et de petites amplitudes (ondes bêta entre 14-30 Hz) qui sont sensiblement le reflet de notre activité cognitive, motrice et perceptuelle (Fuller, Gooley, & Saper, 2006). L'EEG d'un individu éveillé, immobile et les yeux fermés est caractérisé par une prédominance des ondes alpha située entre 8 et 12 Hz (Fuller et al., 2006). Plusieurs études ont montré que bien que la privation de sommeil augmente la puissance spectrale de plusieurs bandes de fréquences de l'EEG d'éveil, la puissance spectrale de bandes de fréquences thêta/alpha (5 à 9 Hz) était particulièrement sensible à celle-ci (Aeschbach et al., 1997; Cajochen, Foy R., & Dijk, 1999; Dumont, Macchi, Carrier, Lafrance, & Hébert, 1999; Drapeau & Carrier, 2004). On note aussi une corrélation négative entre la puissance spectrale en thêta/alpha et les mesures

subjectives et objectives de la vigilance telles que des tests de vigilance psychomotrice (Kaida, Akerstedt, Kecklund, Nilsson, & Axelsson, 2007) ou des tests de simulations de conduite automobile (Campagne, Pebayle, & Muzet, 2004).

Enfin, plusieurs études ont utilisé le Test itératif de latence d'endormissement (MSLT pour *Multiple sleep latency test*) afin d'évaluer la vigilance (Carskadon, 1994). La procédure implique que le sujet tente de s'endormir lorsqu'il est allongé dans un lit durant 20 minutes, et ce, dans un environnement sans lumière et où les stimuli externes sont réduits (Carskadon, 1994). Cette procédure est répétée à un intervalle de 2 heures durant tout un jour suivant une nuit normale d'enregistrement polysomnographique. La vigilance est mesurée selon la latence d'endormissement de l'individu. Une courte latence au sommeil est corrélée avec une diminution de la performance à des tests de vigilance subjective et objective tels que la simulation de conduite (Pizza, Contardi, Mostacci, Mondini, & Cirignotta, 2004). La latence au sommeil semble être influencée proportionnellement à la privation de sommeil précédant la procédure (Carskadon & Dement, 1981; Roehrs, Burduvali, Bonahoom, Drake, & Roth, 2003). Ainsi, plus l'individu est privé de sommeil, plus la latence au sommeil au MSLT est courte. De même, le niveau d'activation de l'individu semble également influencer la latence à l'endormissement (Bonnet & Arand, 1998). Ainsi, certaines études démontrent qu'un individu qui effectue une activité qui provoque une activation du système nerveux comme la marche quelques minutes avant le test MSLT a une latence au sommeil deux fois plus longue qu'un individu qui effectue une activité moins vigoureuse telle qu'écouter la télévision (Bonnet & Arand, 1998).

## **1.2. La régulation de la vigilance : le modèle de régulation à deux ou à trois processus**

Les modèles théoriques et mathématiques à deux ou trois processus sont certainement les plus acceptés afin de modéliser la régulation de la vigilance (Folkard, Akerstedt, MacDonald, Tucker, & Spencer, 1999; Jewett & Kronauer, 1999). Leur

utilisation est d'ailleurs de plus en plus étendue afin de prédire la variation de la vigilance et de la performance lors d'un éveil plus ou moins prolongé (Monk et al., 1997a; Aeschbach et al., 1999; Jewett & Kronauer, 1999; Cajochen, Wyatt, Czeisler, & Dijk, 2002; Van Dongen et al., 2007; Akerstedt, Connor, Gray, & Kecklund, 2008; Rajaraman, Gribok, Wesensten, Balkin, & Reifman, 2008; Robinson, Phillips, Fulcher, Puckeridge, & Roberts, 2011). Ce type de modèle propose que la régulation de la vigilance chez l'être humain soit régie par l'interaction de deux processus indépendants soit le processus circadien (C) et le processus homéostatique (S). Une troisième composante, le processus W (pour *wake*) est dérivé du processus S et est seulement présente immédiatement après le réveil (Jewett et al., 1999; Jewett & Kronauer, 1999).

### **1.2.1 Processus circadien (C), homéostatique (S) et *wake* (W)**

Le processus circadien contrôle la variation de la vigilance sur une période d'environ 24 heures. Ce rythme est généré par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, considérés comme l'oscillateur principal des rythmes circadiens (Rusak & Zucker, 1979; Mistlberger, 2005). Cet oscillateur est responsable de la cyclicité circadienne non seulement de la vigilance, mais aussi de plusieurs fonctions physiologiques telles que le cortisol, la mélatonine, l'hormone de croissance et la température corporelle. Comme ces fonctions sont régies par les afférences du système nerveux central (SNC), celles-ci peuvent être utilisées comme marqueurs de l'activité de l'oscillateur. Pour ce faire, la variable d'intérêt est mesurée à de fréquents intervalles afin d'obtenir la phase (son point maximal (acrophase) ou son point minimal (bathysphase) et son amplitude (point qui correspond à la moitié de la variation entre le point maximal et le point minimal de la variable) (Duffy & Dijk, 2002). Par exemple, lors de condition d'entraînement normal, l'acrophase du rythme de la température se situe habituellement en fin de soirée. Par la suite, elle diminue graduellement pour atteindre sa bathysphase vers la fin de la nuit pour augmenter à nouveau tout au long de la journée (Duffy & Dijk, 2002). La mélatonine est un autre marqueur de l'oscillateur principal fréquemment utilisé (Duffy et al., 2002). Celle-ci

est sécrétée par la glande pinéale lorsque l'horloge interne envoie le signal de propension au sommeil ou aussi appelé début de la nuit subjective. Parce que la lumière supprime la sécrétion de la mélatonine (Lewy, Wehr, Goodwin, Newsome, & Markey, 1980; Zeitzer, Dijk, Kronauer, Brown, & Czeisler, 2000), celle-ci n'est sécrétée que la nuit (Dijk, Shanahan, Duffy, Ronda, & Czeisler, 1997; Duffy et al., 2002). L'acrophase du rythme de la mélatonine coïncide approximativement avec la bathysphase de la température (Arendt 2006). Lorsque mesurée en isolation temporelle (situation exempte de tous indices environnementaux pouvant induire une rythmicité), la période endogène de l'oscillateur circadien chez l'être humain est légèrement plus longue que 24 heures, soit 24.18 heures en moyenne, la période étant défini comme le temps nécessaire au rythme d'effectuer un cycle complet (Czeisler et al., 1999; Dijk, Duffy, & Czeisler, 2000). Un mécanisme de synchronisation avec les indices environnementaux tels que le cycle lumière/obscurité maintient une rythmicité de 24 heures de nos diverses fonctions physiologiques (Czeisler et al., 1999; Hiddinga, Beersma, & van den Hoofdakker, 1997)

En plus du processus circadien, la vigilance est également sous l'influence d'un processus homéostatique (Daan, Beersma, & Borbély, 1984; Johnson et al., 1992). Le processus S se définit comme une diminution de la vigilance avec l'accumulation en nombre d'heures d'éveil et une récupération de celle-ci au cours de la nuit (Johnson et al., 1992; Dijk et al., 1992; Jewett & Kronauer, 1999). Le processus W, dérivé du processus S, représente l'augmentation rapide de la vigilance au réveil. Cette augmentation est décrite par un modèle exponentiel d'une très courte durée (Jewett et al., 1999). Ce processus découle du fait que les individus vivent une certaine somnolence au réveil, appelée « inertie de sommeil », malgré la dissipation du besoin de dormir. L'inertie du sommeil reste présente durant les deux premières heures suivant le réveil, affectant du même coup la vigilance subjective et les performances cognitives, et se dissipe par la suite de manière asymptotique (Jewett et al., 1999).

L'interaction entre les processus C et S assure un niveau de vigilance optimal et relativement constant au cours d'un épisode d'éveil normal de 16 heures (temps d'éveil

correspondant à une journée « normale » de 24 heures avec 8 heures de sommeil) (Dijk et al., 1992; Van Dongen & Dinges, 2003). En effet, la diminution de la vigilance due à une accumulation graduelle de la pression homéostatique est contrecarrée par un signal circadien d'éveil élevé en fin de journée. Le signal d'éveil du processus circadien s'affaiblit par la suite afin de permettre à l'organisme d'amorcer un épisode de sommeil (Cajochen et al., 2002).

Plusieurs types de protocoles expérimentaux ont été développés afin de comprendre quels processus régulent la vigilance, de quelles manières ceux-ci l'influencent et quelle est la magnitude de leurs impacts. Deux types de protocoles utilisés afin de modéliser la régulation de la vigilance seront décrits dans les sections suivantes. Les résultats issus de ces protocoles qui ont contribué à l'élaboration des modèles de régulation de la vigilance seront également abordés.

### **1.2.2 Protocole de désynchronisation forcée**

Dans les études de désynchronisation forcée, l'individu est placé en isolation temporelle. Il doit également adopter un cycle éveil-sommeil très différent de 24 heures et qui se retrouve en dehors de la capacité de synchronisation de l'oscillateur circadien. En effet, même si l'oscillateur circadien peut synchroniser son activité sur des périodes différentes de 24 heures, il ne peut le faire si la période diffère trop significativement de sa période endogène (Wever, 1979). Dans une situation où les périodes d'éveil et de sommeil sont en dehors de sa capacité de synchronisation, l'oscillateur circadien adopte sa période endogène.

Ainsi, lors de protocoles de désynchronisation forcée, certains chercheurs ont demandé à leurs sujets d'adopter pendant plusieurs semaines un cycle d'éveil-sommeil de 28 heures (19.77 heures d'éveil-9.33 heures de sommeil) (Johnson et al., 1992; Dijk et al., 1992; Dijk & Czeisler, 1994; Dijk & Czeisler, 1995; Czeisler & Khalsa, 2000; Cajochen, Zeitzer, Czeisler, & Dijk, 2000) ou de 20 heures (13.20 heures d'éveil et 6.4 heures de sommeil) (Wyatt, Ritz-Dececco, Powell, Dinges, & Czeisler, 1999). Dans ces conditions,

l'oscillateur ne peut suivre la période imposée du cycle éveil-sommeil (ex. 28 heures) et il adoptera alors sa période endogène (24,18 heures en moyenne). Grâce à la désynchronisation entre la période endogène de l'oscillateur et le cycle éveil/sommeil qui est imposé, des épisodes d'éveil et de sommeil sont alors initiés à toutes les phases du cycle circadien endogène. On peut ainsi évaluer l'impact du processus C sur la vigilance en comparant la variation de la vigilance selon différents moments circadiens en gardant une même quantité d'éveil antérieur (une pression homéostatique relativement similaire) (Jewett & Kronauer, 1999). Il est également possible d'évaluer l'effet du processus S sur la vigilance en évaluant l'effet du nombre d'heures d'éveil antérieur pour un même moment circadien. Lors de ces expériences, il est possible de mesurer indirectement l'activité de l'oscillateur circadien à l'aide des fonctions physiologiques qu'il régit tel que la variation de température. Dans le but de quantifier la vigilance, diverses mesures subjectives, telles que la VAS, et objectives, telles que des tests cognitifs ou le PVT, sont utilisés.

En somme, ces études ont pu démontrer que la vigilance variait fortement avec la phase circadienne. Ainsi, la propension circadienne à l'éveil diminue sur la partie descendante de la courbe thermique et elle atteint son nadir près du minimum thermique (Wyatt et al., 1999; Wright Jr, Hull, & Czeisler, 2002). Ces résultats nous permettent de comprendre que dans des conditions normales, la propension circadienne à l'éveil commence donc à diminuer en fin de soirée et atteint son point minimal quelques heures avant le lever habituel. La propension circadienne à l'éveil remonte ensuite sur la partie ascendante de la courbe de la température pour atteindre son point maximal à l'acrophase de la courbe de température (Johnson et al., 1992; Dijk et al., 1992; Wyatt et al., 1999; Wright Jr et al., 2002). La propension circadienne maximale à l'éveil se situe donc dans des conditions normales environ deux heures avant le coucher. Cette zone spécifique où la propension circadienne à l'éveil est la plus élevée se nomme « zone de maintien de l'éveil » (Dijk & Czeisler, 1994; Dijk & Czeisler, 1995; Czeisler & Khalsa, 2000; Cajochen et al., 2000).



Les résultats observés lors des protocoles de désynchronisation forcée supportent l'hypothèse qu'un processus homéostatique, indépendant du processus circadien, semble occasionner une baisse de la vigilance avec l'accumulation d'heures en éveil. Ainsi, lors d'un protocole de désynchronisation forcée de 28 heures, Dijk et collaborateurs (1992) ont observé qu'une accumulation du temps d'éveil d'environ 18 heures, donc proche d'un éveil normal de 16 heures, occasionnait une diminution de performance, et ce, peu importe le moment circadien. Des résultats similaires ont été obtenus lors de seconds protocoles de désynchronisation forcée de 28 heures (Wright Jr et al., 2002) et de 20 heures (Wyatt et al., 1999).

En plus de fournir de l'information concernant l'impact individuel des processus C et S sur la vigilance, les études de désynchronisation forcée ont aussi démontré que l'interaction entre ces deux processus était non linéaire (Jewett & Kronauer, 1999). En effet, il s'avère que la force d'impact du processus C sur la vigilance est dépendante du nombre d'heures d'éveil antérieur. Ainsi, la vigilance est peu influencée par l'oscillateur circadien au réveil, lorsque la pression homéostatique est faible alors qu'elle est très influencée par l'oscillateur circadien lorsque la pression homéostatique est élevée. En d'autres termes, au réveil nous sommes relativement vigilants peu importe le moment circadien alors que privé de sommeil notre niveau de vigilance variera beaucoup en fonction du moment circadien (Johnson et al., 1992; Dijk et al., 1992; Jewett & Kronauer, 1999).

### **1.2.3 Protocole de routine constante**

Les protocoles de routine constante sont un autre type de protocoles qui permettent d'illustrer l'interaction des processus de régulation circadiens et homéostatiques sur la vigilance. Dans les protocoles de routine constante, les sujets restent éveillés sur une période d'au moins 24 heures afin de permettre à l'oscillateur circadien de compléter un cycle complet de son rythme endogène. Lors de ces expériences, les conditions environnementales (lumière et température ambiante) et comportementales (collation à

intervalle régulier, position semi-recourbée, absence de cycle éveil/sommeil) sont contrôlées et restent constantes. Ainsi, le retrait de toutes les conditions externes pouvant procurer une rythmicité à l'organisme peut permettre l'observation de la contribution de l'oscillateur circadien à la variation cyclique de la vigilance (Duffy & Dijk, 2002). En plus de mesurer l'impact du processus C sur la vigilance, ce protocole peut également donner des indices sur l'impact d'une accumulation importante du processus homéostatique sur la variable d'intérêt.

Ainsi, dans une expérimentation incluant un protocole de routine constante de 40 heures, Dijk et collaborateurs (1992) ont pu observer que la vigilance subjective et la performance à des tâches cognitives (calcul mental et tâche de mémoire) augmentent durant les trois premières heures suivant l'éveil. Ces résultats peuvent être interprétés comme conséquents à l'influence du processus W, où une certaine inertie de sommeil se dissipe graduellement au cours des premières heures d'éveil. De plus, ces auteurs ont observé que la vigilance reste relativement constante lors des premières 16 heures d'éveil (Johnson et al., 1992; Dijk et al., 1992). Par exemple, la performance des sujets à des mesures de vigilance ne suit pas la courbe de température; c'est-à-dire ils performent de la même manière au minimum qu'au maximum thermique. Cette relative constance de la vigilance peut être interprétée comme la conséquence de l'action du processus C qui contrecarre l'accumulation du processus S. Par contre, lorsque le temps d'éveil dépasse les 16 heures et que le signal circadien d'éveil s'atténue, la vigilance décline graduellement (Johnson et al., 1992; Dijk et al., 1992) pour atteindre un point minimal à la fin de la nuit lors que le signal circadien à l'éveil est à son point minimal. D'autres études utilisant les protocoles de routine constante ont également corroboré qu'une accumulation d'heures en éveil était suivie d'une diminution de la vigilance mesurée par des tests cognitifs (Monk et al., 1997a) ou par une augmentation de la puissance spectrale dans les bandes de fréquences thêta et de bas alpha (5 à 9 Hz) lors de EEG d'éveil (Dumont et al., 1999; Aeschbach et al., 1997; Aeschbach et al., 1999; Cajochen et al., 1999; Drapeau & Carrier, 2004).

Dijk et collaborateurs (1992) ont également observé que lorsque l'éveil dépasse les 16 heures, la performance des sujets semblent aller de concert avec la variation de la courbe thermique. Ainsi, la performance des sujets diminue jusqu'au nadir de la température pour ensuite augmenter lorsque la température augmente au cours de la journée sans toutefois atteindre le niveau élevé de vigilance de la journée précédente vu l'augmentation de la pression homéostatique. D'autres chercheurs (Babkoff, Mikulincer, Caspy, Kempinski, & Sing, 1988) ont obtenu des résultats similaires lors d'une routine constante de 72 heures, soit que les performances des sujets à des tâches de mémoire suivaient le rythme de la courbe de température suite à 16 heures d'éveil. Ainsi, les auteurs de ces études concluent que la vigilance subit également l'influence d'un processus circadien endogène similaire à celui qui contrôle la température, principalement lorsque l'éveil est diminué par une pression homéostatique élevée.

En somme, les protocoles de désynchronisation forcée et de routine constante ont pu offrir des appuis afin de construire les modèles de régulation de la vigilance à deux ou trois processus. Ces modèles peuvent nous servir d'assise afin d'extrapoler comment des variables comme l'âge ou une substance pharmacologique pourraient jouer sur l'un des processus et ainsi intervenir dans la modulation de la vigilance.

#### **1.2.4 Effets du vieillissement sur la régulation homéostatique et circadienne de la vigilance**

Alors que certaines études montrent peu ou pas de différences selon l'âge dans la régulation de la vigilance par les processus circadiens et homéostatiques (Drapeau & Carrier, 2004; Urrila, Stenuit, Huhdankoski, Kerkhofs, & Porkka-Heiskanen, 2007), d'autres appuient l'hypothèse que le vieillissement modifierait les processus homéostatiques et circadiens et conséquemment la vigilance (Blatter et al., 2006; Cajochen, Munch, Knoblauch, Blatter, & Wirz-Justice, 2006; Adam, Retey, Khatami, & Landolt, 2006; Duffy, Willson, Wang, & Czeisler, 2009). Trois hypothèses ont été proposées afin d'expliquer l'action de l'âge sur la régulation de la vigilance.

Une première hypothèse propose que le vieillissement occasionne une réduction de la force du signal circadien. Ainsi, cette réduction aurait comme conséquence un signal circadien d'éveil moins élevé le jour et un signal de sommeil moins important la nuit chez les âgés comparativement aux jeunes. La réduction de la force du signal circadien d'éveil implique une réduction de l'amplitude de la rythmicité circadienne de la vigilance. L'hypothèse de l'affaiblissement du signal est appuyée indirectement par certaines études montrant une diminution avec l'âge de l'amplitude de plusieurs rythmes circadiens telles la température corporelle et la sécrétion de la mélatonine et du cortisol (van Coevorden et al., 1991; Czeisler et al., 1992; Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1996; Dijk, Duffy, Riel, Shanahan, & Czeisler, 1999; Munch et al., 2005). Au niveau de la vigilance, certaines études démontrent une plus grande occurrence de siestes diurnes chez les âgées, ce qui pourrait traduire un signal d'éveil moins élevé le jour (Buysse et al., 1992; Monk & Kupfer, 2000). Munch et collaborateurs ont également observé que des sujets plus âgés (57-74 ans) avaient davantage de facilité à dormir dans la zone de maintien de l'éveil que des sujets plus jeunes (20-31ans) lors d'un protocole de désynchronisation forcée d'une durée de 40 heures où des cycles de 75 minutes d'éveil et 150 minutes de sommeil étaient effectués. Ainsi, ces résultats pourraient être expliqués par une diminution de la force de signal circadien d'éveil chez les âgés (Munch et al., 2005).

Or, d'autres études réfutent toutefois l'hypothèse d'une diminution du signal circadien. Ainsi, la diminution de l'amplitude de la courbe de sécrétion de la mélatonine, qui aurait pu être un indicateur d'une diminution de la force du processus circadien, n'a pu être observée lors de certaines études (Zeitler et al., 1999; Dijk et al., 2000). De même, Buysse et collaborateurs (2005) ont soumis 17 personnes âgées ( $m=76$ ,  $S.D=5$ ) et 19 jeunes adultes ( $m=23,2$ ,  $S.D=2,6$ ) à un protocole de désynchronisation forcée de 60 heures incluant un cycle éveil-sommeil de 90 minutes où 60 minutes étaient consacrées à l'éveil et 30 minutes au sommeil. Ces auteurs ont noté une moins grande amplitude du rythme circadien de la vigilance subjective chez les sujets âgés comparativement aux jeunes. Toutefois, comme l'amplitude de la température entre les deux groupes d'âge ne différait

pas, les auteurs ne concluent pas en une diminution de la capacité de l'oscillateur à générer des signaux d'éveil et de sommeil (diminution de la force du signal circadien). En effet, les auteurs expliquent plutôt leurs résultats comme une diminution de la capacité de l'organisme à traduire le signal circadien de l'oscillateur afin de moduler la vigilance subjective et la performance (Buysse, Monk, Carrier, & Begley, 2005). De plus, Buysse et collaborateurs (1993) ont élaboré un protocole de routine constante de 60 heures où les sujets suivaient leur rythme éveil-sommeil habituel lors des premières 24 heures puis un éveil continu de 36 heures était amorcé. En plus d'un enregistrement continu de l'EEG, la vigilance subjective était recueillie à 10 moments soit à chaque trois heures dès 12h00 le premier jour d'expérimentation jusqu'à 21h00 le lendemain. Un groupe de jeunes (21-28 ans) et de sujets âgés (80-86 ans) étaient comparés. Les résultats démontrent que les niveaux élevés et faibles de vigilance se retrouvaient aux mêmes moments circadiens pour les deux groupes d'âge et donc démontraient un patron circadien semblable. Toutefois, le groupe âgé démontrait une moins grande occurrence de sommeil non désiré et une moins grande augmentation monotonique des épisodes de sommeil au cours des 36 heures que le groupe jeune. Les auteurs expliquent les différences dues à l'âge non pas par une diminution de la force du signal, puisqu'aucun changement dans la modulation circadienne de la vigilance n'a été observé, mais par un changement au niveau de la régulation homéostatique (Buysse et al., 1993).

Or, peu d'études ont porté sur la modification du processus homéostatique avec l'âge et de ses effets sur la régulation de la vigilance. Blätter et ses collaborateurs (2006) ont comparé la performance à une tâche de PVT d'un groupe de jeunes (20-31 ans) et de personnes âgées (57-74 ans) lors de deux conditions de pression homéostatique (légère et élevée) présentées dans un ordre contrebalancé. Les deux protocoles comportaient une nuit d'adaptation, une nuit de base et une nuit soit de privation de sommeil (pour un total de 40 heures d'éveil) pour la condition de pression homéostatique élevée ou une alternance de 10 cycles de siestes (75 minutes) et d'éveil (150 minutes) pour la condition de légère pression homéostatique. Les données indiquent que pour un même moment circadien et sous une

pression homéostatique plus élevée, les âgés avaient une moindre diminution des temps de réaction que les plus jeunes, suggérant une moins grande accumulation de pression homéostatique. De même, Adam et ses collaborateurs (2006) ont soumis un groupe d'hommes âgés (61-70 ans) et un groupe d'hommes jeunes (21-31 ans) lors d'un protocole de 40 heures de privation de sommeil. Des mesures de vigilance subjective et psychomotrice (PVT) étaient échantillonnées à des intervalles de trois heures. Les résultats indiquent que suite à 19 heures d'éveil, les performances des jeunes sont davantage affectées que le groupe âgé pour un même moment circadien. Subjectivement, le groupe des jeunes ressent davantage de fatigue que le groupe des âgés suite à 19 heures d'éveil et pour un même moment circadien. Stenuit et Kerkhofs (Stenuit & Kerkhofs, 2008) ont également observé que des femmes plus âgées (55-65 ans) avaient moins d'endormissement au MSLT, moins d'omissions au PVT et une plus grande vigilance subjective au cours d'un protocole de trois nuits de restriction à quatre heures de sommeil comparées à un groupe de jeunes femmes (20-30 ans). Une étude récente de Duffy et collaborateurs (2009) supporte également l'hypothèse que les personnes plus âgées sont moins sensibles à une privation de sommeil. Utilisant des mesures de vigilance subjective, d'EEG d'éveil et de PVT au cours d'une privation de 26 heures, les auteurs concluent que les jeunes étaient davantage à risque de tomber endormi, démontraient des temps de réaction plus lents et s'évaluaient davantage somnolents que les personnes de 65 à 76 ans et ce, à tous les moments échantillonnés après les 16 heures d'éveil normal.

Toutefois, certaines études réfutent l'hypothèse d'une modification de la force du processus homéostatique avec l'âge. Drapeau et collaborateurs (2004) ont ainsi comparé le décours temporel de la vigilance subjective et de la puissance spectrale de l'EEG à l'éveil chez un groupe de jeunes (20-30 ans) et de personnes d'âge moyen (40-60 ans) lors d'une période de 25 heures consécutives d'éveil. Les résultats obtenus démontrent qu'une accumulation de l'éveil provoque chez les deux groupes d'âge une augmentation comparable de la puissance spectrale en  $\theta$ /alpha ainsi qu'une dégradation similaire de la vigilance subjective. Lors d'une privation de sommeil de 40 heures, Urrila et ses

collaborateurs (2007) ont également observé une dégradation similaire de la vigilance subjective et de la performance au PVT chez les jeunes femmes (19-30 ans) et les femmes plus âgées (60-68 ans). Ainsi, les résultats de ces deux études supportent plutôt que l'âge ne modifie pas la sensibilité de la vigilance à l'accumulation de l'éveil.

### **1.3 Substrats neuronaux de la vigilance**

Les différentes structures du cerveau ainsi que les systèmes de neurotransmetteurs qui sous-tendent le système d'éveil et de sommeil sont hautement interconnectés avec la vigilance (Oken et al., 2006). En effet, notre état d'éveil est sous l'influence de réseaux ascendants provenant du tronc cérébral vers le cortex qui stimulent l'activation corticale et de réseaux descendants qui stimulent à leur tour la moelle épinière afin d'amorcer la motricité et l'activité tonique musculaire (Fuller et al., 2006; Jones, 2008). Classiquement, le système responsable de l'éveil était dénommé « système réticulo-activateur ascendant », concept proposé par Moruzzi et Magoun (1949) (cité dans (Miller & O'Callaghan, 2006)). Ces scientifiques proposaient qu'un système diffus de neurones ascendants provenant de la formation réticulée fût responsable des états de conscience.

L'implication de la formation réticulée dans le système d'éveil est maintenant bien reconnue (Jones, 2008; Szymusiak & McGinty, 2008; Fuller et al., 2006; Saper, Scammell, & Lu, 2005). La formation réticulée, du mot latin *reticulum* qui veut dire réseau, est un amas de noyaux et de projections situées dans le tronc cérébral. Elle reçoit des projections, en outre, de toutes les modalités sensorielles et joue un rôle dans diverses fonctions telles que le tonus musculaire et les fonctions autonomiques (Wang, 2009). Or, certaines recherches ont permis de mettre à jour l'implication dans le système d'éveil de nombreux groupes de neurones en dehors de la formation réticulée qui se projettent dans le thalamus et le prosencéphale basal, deux structures importantes qui modulent l'activation et la désynchronisation du cerveau (Saper et al., 2005).

Ainsi, deux branches principales du système d'éveil, appelé système- activateur-ascendant, ont pour origine la formation réticulée mésencéphalique. Une première branche

dite dorsale comprend les neurones cholinergiques mésopontins du tegmentum (noyaux pédonculopontins et latérodorsaux du tegmentum) qui se projettent par la suite au niveau du thalamus. Une deuxième branche dite ventrale a comme origine une série de groupe de neurones monoaminergiques tels que des neurones noradrénergiques (locus coeruleus), dopaminergiques (substance noire et aire tegmentale ventrale), sérotoninergiques (noyaux dorsaux et médian du raphé) et histaminiques (noyaux tubéromamillaires). Ces groupes de neurones activent par la suite l'hypothalamus latéral, le prosencéphale basal, et enfin le cortex (Jones, 2008; Szymusiak & McGinty, 2008; Stenberg, 2007; Fuller et al., 2006; Saper et al., 2005). Cette branche ventrale reçoit également des projections de l'hypothalamus latéral via des neurones qui transmettent de l'orexine (aussi appelée hypocrétine). Les neurones orexinergiques sont actifs durant l'éveil et augmentent la fréquence de décharges des noyaux tuberomammillaires (TMN), du locus coeruleus (LC) et du raphé dorsal (RD). Ce groupe de neurones orexinergiques joue le rôle de stabilisateur de l'éveil et assure ainsi à l'organisme un état d'éveil continu. De fait, un manque d'orexine chez les souris occasionne des symptômes de narcolepsie, une pathologie occasionnant une instabilité au niveau des états de conscience (endormissement diurne soudain) et une cataplexie (Saper et al., 2005; Jones, 2008; Szymusiak & McGinty, 2008; Stenberg, 2007; Fuller et al., 2006).

Le passage de l'éveil au sommeil et vice versa se fait grâce à un circuit appelé « flip flop switch » (Saper et al., 2005). Ainsi, lors de l'éveil, les neurones du TMN, du LC et RD inhibent les neurones responsables du sommeil, dont ceux du noyau préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus (VPLO). De même, l'activité des neurones de l'éveil amorce graduellement l'activation d'un système d'auto-inhibition. Ainsi, plus les neurones responsables de l'éveil sont actifs, plus leur propre inhibition s'accumule. Lorsque le système d'éveil atteint l'inhibition complète, le système « flip » ou bascule en sommeil. Par la suite, lors du sommeil, les neurones responsables de l'éveil sont inhibés par une série de structures neuronales notamment par le VPLO. Tout comme le système d'éveil, les neurones responsables du sommeil activent un système d'auto-inhibition. Ainsi, l'activité



du VPLO augmente graduellement sa propre inhibition jusqu'à l'atteinte de l'inhibition complète. L'organisme « flop » ou bascule par la suite en éveil. (Saper et al., 2005; Fuller et al., 2006; Szymusiak & McGinty, 2008; Stenberg, 2007).

Les mécanismes exacts qui permettent une désinhibition complète des neurones responsables de l'éveil ou du sommeil sont encore au stade de spéculation. Toutefois, il semble que la transition entre les deux états de conscience soit sous la régulation de processus homéostatique et circadien (Saper et al., 2005; Fuller et al., 2006).

### **1.3.1 Les processus C et S comme modulateurs du système activateur ascendant.**

Les processus C et S participeraient également à l'activation ou à l'inhibition de notre système activateur ascendant d'éveil. De fait, les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (processus C) utilisent plusieurs voies de projection afin de réguler diverses fonctions telles que la sécrétion du cortisol et de la mélatonine ou certains comportements comme le besoin de se nourrir. En outre, et ce, dans le but de réguler les comportements d'éveil et de sommeil, l'oscillateur circadien envoie des projections au niveau des noyaux dorsomédian de l'hypothalamus (DMH) via la zone subparaventriculaire (Saper et al., 2005; Fuller et al., 2006). En retour, le DMH envoie également des projections au niveau de l'hypothalamus latéral et au VPLO qui régulent tous deux l'éveil et le sommeil (Chou et al., 2003).

Certaines littératures proposent que l'existence d'une diversité de projections provenant des SNC vers les systèmes activateurs ascendants puisse permettre à l'organisme d'intégrer une multitude d'informations temporelles provenant de l'environnement. Cette intégration pourrait aider l'organisme à orchestrer l'ordre d'apparition des comportements afin de préserver son adaptation à son milieu (Fuller et al., 2006). Ainsi, l'oscillateur circadien participerait à désinhiber le système d'éveil et de sommeil au moment opportun en transmettant les signaux provenant des divers indices environnementaux (tel que la lumière) au DMH. Le DMH pourrait par la suite désinhiber complètement les neurones

d'éveil ou de sommeil et ainsi faire basculer l'organisme dans l'état de conscience approprié selon les indices relevés (Saper et al., 2005; Fuller et al., 2006).

Le système activateur ascendant subirait également l'influence d'un processus homéostatique. Cette influence homéostatique serait le résultat de l'accumulation d'une « molécule du sommeil ». Cette molécule agirait en tant que promoteurs de l'activité des neurones responsables du sommeil et occasionnerait du même coup une diminution de l'activité des neurones responsables de l'éveil. Ce processus homéostatique contribuerait donc à faire basculer l'organisme en sommeil. L'adénosine est une des candidates suggérées comme « molécule du sommeil ».

## **2. Adénosine : molécule de l'homéostasie de l'éveil et du sommeil**

La recherche des mécanismes qui sous-tend l'éveil et le sommeil a vu éclore une panoplie de mécanismes hypothétiques autre que la contribution simple des substrats physiologiques. Ainsi, l'hypothèse que l'éveil et le sommeil soient régulés également par des mécanismes humoraux est née il y a quelques milliers d'années alors que l'on croyait que des « vapeurs » étaient à l'origine de notre endormissement (Opp, 2004). Ce concept a évolué sous différentes formes et a obtenu ses premiers appuis théoriques en 1909 par l'équipe de Kuniomi Ishimori. Ces chercheurs ont observé que l'injection du liquide céphalo-rachidien (LCR) de chiens privés de sommeil à des chiens non privés de sommeil occasionnait un endormissement chez ces derniers (Opp, 2004). Ces résultats font partie des fondements de la recherche scientifique de la « molécule du sommeil ».

### **2.1 Adénosine : métabolisme, récepteurs et actions**

L'adénosine, une purine nucléotide, fait partie des molécules qui pourraient sous-tendre la régulation homéostatique du cycle éveil-sommeil (pour une revue, voir (Basheer, Strecker, Thakkar, & McCarley, 2004)). L'adénosine intra et extracellulaire est le produit de la dégradation de l'adénosine triphosphate (ATP) (Fredholm, 2007). Grâce au travail de transporteurs et d'enzymes, la concentration d'adénosine extracellulaire est le reflet de la

concentration intracellulaire (Strecker et al., 2000; Fredholm, 2007; Bjorness, Kelly, Gao, Poffenberger, & Greene, 2009). La clairance de la molécule se fait par l'adénosine déaminase (ADA), davantage abondante dans les astrocytes, et l'adénosine kinase (ADK), plus présente au niveau des neurones (Fredholm, 2007).

La sécrétion endogène de l'adénosine a un effet sur de nombreux systèmes et organes tels que le système cardiaque et les artères coronaires (Olah & Stiles, 1992). Au niveau du système nerveux central, l'adénosine extracellulaire agit en outre comme neuromodulateur. Les effets de l'adénosine sont effectifs via quatre sous-types de récepteurs couplés à une protéine G soit les récepteurs A1, A2a, A2b et A3. Les récepteurs diffèrent par leur niveau d'affinité avec l'adénosine, leur distribution et leur fonction (Porkka-Heiskanen & Kalinchuk, 2011). Les récepteurs de haute affinité A1 et A2a, sont activés par des concentrations nanomolaires d'adénosine tandis que les récepteurs A2b et A3, sont seulement activés par des concentrations micro-molaires. D'une part, l'activation des récepteurs A1 et A3 mène à une diminution des niveaux intracellulaires d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), un second messenger qui permet l'ouverture des canaux potassiques. D'autre part, l'activation des récepteurs A2a et A2b a l'effet contraire sur les niveaux d'AMPC (Fredholm, Battig, Holmen, Nehlig, & Zvartau, 1999; Porkka-Heiskanen & Kalinchuk, 2011). Quant à leur fonction, il semble que les récepteurs A1 et A2a seraient principalement impliqués dans la médiation physiologique de l'effet de l'adénosine sur le cycle éveil-sommeil (Landolt, 2008c). Les récepteurs A2b et A3 sont quant à eux moins présents au niveau du cerveau et leurs rôles ont été peu investigués (Cunha, 2005).

Les récepteurs A1 sont présents dans la plupart des régions cérébrales, mais sont distribués plus massivement dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet (Dunwiddie & Masino, 2001; Landolt, 2008a; Porkka-Heiskanen & Kalinchuk, 2011). L'activation de ces récepteurs a comme effet général d'inhiber l'activité neuronale. Lorsqu'activés, les récepteurs A1 présynaptiques diminuent le relâchement de neurotransmetteur excitateurs tandis que les récepteurs A1 postsynaptiques hyperpolarisent directement le neurone (Strecker et al., 2000; Dunwiddie & Masino, 2001; Porkka-Heiskanen & Kalinchuk, 2011).

Alors que l'on retrouve en moindre concentration les récepteurs A2a dans l'ensemble du SNC, on compte une présence importante de ceux-ci au niveau du striatum, des noyaux accumbens, des bulbes olfactifs et du segment latéral du globus pallidus. (Dunwiddie & Masino, 2001; Landolt, 2008c; Porkka-Heiskanen & Kalinchuk, 2011). Ces récepteurs ont comme effet physiologique de favoriser ou d'inhiber le relâchement de neurotransmetteurs (Dunwiddie & Masino, 2001).

## **2.2 L'adénosine et l'homéostasie**

Plusieurs données appuient l'hypothèse selon laquelle l'adénosine serait une molécule clé dans la régulation homéostatique de l'éveil et du sommeil. Premièrement, lors de recherches en privation de sommeil, il semble qu'une privation de 24 heures augmente la densité des récepteurs A1 au niveau du cortex pariétal, du thalamus et du striatum chez le rat (Elmenhorst, Basheer, McCarley, & Bauer, 2009). De plus, la microdialyse, une technique permettant de mesurer la concentration d'une molécule dans un organisme, effectuée chez le rat (Basheer, Porkka-Heiskanen, Stenberg, & McCarley, 1999) et chez le chat (Porkka-Heiskanen, Strecker, & McCarley, 2000) a permis de relever une augmentation de la concentration de l'adénosine lors d'un éveil prolongé et son déclin graduel lors d'un sommeil de récupération au niveau du prosencéphale basal et du cortex (Porkka-Heiskanen et al., 2000). Deuxièmement, l'administration d'antagoniste ou d'agoniste permet également d'étudier les effets de l'adénosine. Ainsi, la perfusion d'un agoniste des A1 ou d'adénosine exogène dans le prosencéphale basal, l'aire préoptique ou la formation réticulée diminue la vigilance chez le rat (Christie et al., 2008; Ticho & Radulovacki, 1991; Marks & Birabil, 1998; Basheer et al., 1999) et chez le chat (Portas, Thakkar, Rainnie, Green, & McCarley, 1997). L'injection d'agonistes du récepteur A2a dans l'espace subarachnoïde près de la région du prosencéphale basal et de la région préoptique induit également le sommeil chez le rat (Hong et al., 2005). À l'inverse, l'injection d'antagoniste du récepteur A1 dans le prosencéphale basal induit une augmentation du temps d'éveil (Strecker et al., 2000).

En somme, l'implication de l'adénosine dans le contrôle homéostatique de l'éveil et du sommeil semble trouver un consensus dans la littérature. Toutefois, les mécanismes exacts concernant son mode d'action ne sont pas encore bien établis. Quelques études proposent toutefois des hypothèses.

Comme premier mécanisme, certaines études suggèrent une action inhibitrice de l'adénosine sur les neurones cholinergiques du prosencéphale basal responsable de l'éveil (Kalinchuk, McCarley, Stenberg, Porkka-Heiskanen, & Basheer, 2008; Basheer et al., 2004). En effet, la destruction des neurones cholinergiques du prosencéphale basal chez le rat cause une diminution de l'accumulation de l'adénosine dans cette structure lors d'une privation de sommeil. De plus, la destruction des neurones cholinergiques du prosencéphale basal cause une atténuation de l'effet somnolent de l'adénosine lorsqu'elle est injectée dans cette même structure (Kalinchuk et al., 2008). Selon des études récentes, la régulation du cycle éveil/sommeil par l'adénosine se ferait via les récepteurs A1 des neurones cholinergiques du prosencéphale (Gass, Porkka-Heiskanen, & Kalinchuk, 2009). Or, ces récepteurs agiraient en tant que modulateurs seulement puisque des souris génétiquement modifiées qui ne possèdent pas de récepteurs A1 ont toujours une prédominance de l'activité en ondes lentes durant les stades de sommeil lent, suite à une privation de sommeil (Bjorness et al., 2009).

D'autres parts, certaines études démontrent que l'effet des récepteurs A1 sur l'éveil et le sommeil ne se ferait pas seulement par le biais des neurones cholinergiques du prosencéphale basal. En effet, lorsque l'injection d'adénosine exogène se fait au niveau des noyaux tubéromamilaires, on observe aussi une augmentation du sommeil lent. Dans ce cas-ci, il est avancé que les récepteurs adénosinergiques inhiberaient l'action des neurones histaminiques responsables du système d'éveil (Oishi, Huang, Fredholm, Urade, & Hayaishi, 2008).

Par contre, il semble que l'effet somnolent qui résulte de l'activation des A1 ne soit pas toujours présent. En effet, l'effet sur la vigilance serait en fonction de la région

spécifique où les récepteurs A1 sont activés. Ainsi, la microdialyse d'un agoniste du récepteur A1 au niveau de l'aire préoptique latérale inhiberait la décharge des neurones qui sont actifs durant le sommeil ce qui résulterait en une augmentation du temps d'éveil chez le rat (Methippara, Kumar, Alam, Szymusiak, & McGinty, 2005).

Quant au mode d'action des récepteurs A2a, il semble que la microdialyse d'un agoniste au niveau de l'aire préoptique latérale augmente la quantité de sommeil des rats sur une période de 24 heures tandis que l'injection d'un antagoniste augmente l'éveil (Methippara et al., 2005). Enfin, un autre mécanisme avancé propose que les récepteurs A2 agissent également en concomitance avec la prostaglandine D2 afin de réguler le sommeil. La prostaglandine D2 (PGD<sub>2</sub>) fait partie de la famille des icosanoïdes et est principalement synthétisée dans l'espace subarachnoïde, un espace situé entre la membrane arachnoïde et la pie-mère (Hayaishi & Urade, 2002; Huang, Urade, & Hayaishi, 2007). Lorsque la prostaglandine D2 activerait les récepteurs DP1 R au niveau de la membrane des méninges, ces derniers stimuleraient le relâchement d'adénosine. L'adénosine activerait à son tour les récepteurs adénoenergiques A2a au niveau de la région ventrale du prosencéphale basal qui activerait à son tour les neurones responsables du sommeil du VPLO (Ferre et al., 2008; Ferre, 2008; Hoskins, 1979; Huang et al., 2007).

En somme, il semble que l'adénosine soit une candidate pouvant intervenir dans la régulation homéostatique de l'éveil et du sommeil. En effet, on observe une accumulation de cette molécule au cours de l'éveil, une dissipation de celle-ci au cours du sommeil et elle semble agir au niveau des substrats neuronaux sous-jacents au système activateur ascendant. De plus, il semble que les récepteurs A1 et A2 soient impliqués dans la régulation de l'éveil et du sommeil, les mécanismes exacts de leur action n'étant pas encore bien établis.

### **2.3 Modification du système adénoenergique avec l'âge**

Le système adénoenergique subit certaines modifications avec l'âge. Chez les rats âgés, on observe une diminution dans l'expression et la densité des récepteurs A1 au niveau

du cortex, de l'hippocampe, des ganglions de la base et du thalamus (Castillo et al., 2009; Cunha, Almeida, & Ribeiro, 2001; Cunha, 2005; Meerlo et al., 2004). Quant aux récepteurs A2a, on note une diminution au niveau du striatum et du cortex, mais une augmentation de leur concentration au niveau de l'hippocampe et du système limbique avec l'âge (Cunha et al., 2001).

De plus, certaines qualités des récepteurs adénoenergiques subiraient des modifications avec l'âge ce qui causerait un changement dans la transmission synaptique. En outre, il a été observé chez le rat que la capacité des récepteurs A2a à faciliter la transmission synaptique au niveau de l'hippocampe était augmentée avec l'âge. Cette facilitation serait causée à la fois par une augmentation de la densité de ces récepteurs au niveau des boutons terminaux des neurones ainsi qu'à une plus grande capacité à augmenter l'accumulation de l'AMPc (Rebola et al., 2005). Enfin, il est possible d'observer chez le rat âgé une augmentation globale de l'adénosine extracellulaire, conséquente à une augmentation des précurseurs et par une moins grande quantité d'enzyme de dégradations (Mackiewicz et al., 2006).

Étonnamment, ses données sont quelque peu contre-intuitives puisqu'il est difficile d'expliquer comment une augmentation de la concentration d'adénosine avec le vieillissement peut provoquer une diminution du sommeil lent. De fait, il a été avancé qu'une augmentation de la production d'adénosine pouvait diminuer la sensibilité des récepteurs adénoenergiques A1. De fait, Meerlo et collaborateurs (2004) ont investigué la densité des récepteurs A1 et leur efficacité de liaison chez les rats jeunes, vieux et sénescents (respectivement âgés de 3, 24 et 30 mois). Les résultats démontrent une réduction des récepteurs A1 dans la plupart des régions du cerveau avec une certaine variabilité de la magnitude de cette réduction entre les régions avec le vieillissement. De plus, ils ont observé une diminution claire des capacités de liaisons des récepteurs A1 avec l'âge (Meerlo et al., 2004).

Chez l'être humain, une étude en tomographie par émission de positron a permis de mettre à jour une diminution avec l'âge du potentiel de fixation des récepteurs A1 dans la totalité du cerveau excepté le gyrus cingulaire (Meyer et al., 2006).

En conclusion, il est possible que les modifications du système adénoenergique avec l'âge puissent sous-tendre les modifications du cycle éveil-sommeil observées. Plus précisément, les modifications du système adénoenergiques pourraient être à l'origine de changements dans la composante homéostatique des modèles de régulation de la vigilance. Afin de comprendre l'impact des changements du système adénoenergique avec l'âge sur le cycle éveil/sommeil, une approche pharmacologique peut être préconisée. Ainsi, un agoniste ou un antagoniste de l'adénosine peut être utilisé afin de modéliser une accumulation ou une diminution du processus homéostatique.

### **3. Caféine et vigilance**

La caféine est une méthylxanthine présente dans de nombreux aliments tels que les grains de café, le thé, le cacao, les noix de kola, le maté ou la graine de guarani. La consommation de caféine mondiale, incluant toutes les sources possibles, est estimée entre 70 à 76 mg par jour par personne (Fredholm, Bättig, Holmén, Nehlig, & Zvartau, 1999). Selon une étude de Barone et Roberts (1996), la consommation journalière de caféine des Américains âgés de 10 ans et plus atteint en moyenne près de 3 mg/kg par individu. Toutefois, une étude menée spécifiquement chez les enfants et adolescents a estimé la consommation moyenne à 1 mg/kg (Hughes & Hale, 1998). Alors que l'apport en caféine provient principalement du café (une tasse de café contenant entre 40 et 180 mg) chez les adultes (Barone & Roberts, 1996), les boissons gazeuses et le chocolat comptent pour plus des trois quarts de la consommation chez les enfants (Hughes & Hale, 1998). En plus de son incorporation dans plusieurs aliments, l'effet de la caféine sur la vigilance est certainement un autre facteur de l'expansion de sa consommation dans la population (Fredholm et al., 1999). Par exemple, selon une enquête menée chez 3041 propriétaires de



voitures suédois, 45 % d'entre eux indiquent boire du café afin de se maintenir en alerte lors de la conduite automobile (Anund, Kecklund, Peters, & Akerstedt, 2008).

Suite à l'ingestion de la caféine, celle-ci est rapidement et presque complètement (99%) absorbée par la voie gastro-intestinale et dirigée vers le flux sanguin. Le sommet de la concentration plasmatique est atteint entre 30 et 60 minutes après la consommation (Fredholm et al., 1999). Ce stimulant est distribué dans tout le corps, traversant du même coup la totalité des membranes, dont la barrière hémato-encéphalique. Selon des études menées chez l'animal, 80% de la concentration plasmatique en caféine se retrouve au niveau du cerveau (Kaplan et al., 1997). La dégradation de la caféine en agents inactifs (paraxanthine, théobromine et théophylline) se fait principalement par le cytochrome P450 sécrété par le foie (Fredholm et al., 1999). La demi-vie de la caféine se situe entre trois et sept heures suite à l'ingestion. Toutefois, la dose de la caféine ingérée et le temps de la clairance de cette même substance sont intimement liés. En effet, plus une dose de caféine ingérée est élevée, plus il y aura une accumulation de paraxanthine, une molécule qui retarde l'élimination de la caféine (Kaplan et al., 1997). De manière générale, la qualification d'une dose faible de caféine dans la littérature se situe entre 100 mg et 150mg, une dose modérée entre 200 mg et 300 mg et une dose plus élevée entre 300 mg et 400 mg (Bonnet et al., 2005).

La consommation de caféine d'une quantité aussi faible que 100mg sur une base régulière peut provoquer chez certains individus des symptômes de sevrage suite à une cessation de toute consommation. Ces symptômes incluent généralement des maux de tête, une fatigue, une baisse d'énergie, une baisse de l'attention, une somnolence, un sentiment d'irritabilité et un moins bien-être (Juliano & Griffiths, 2004). L'émergence de ces symptômes se situerait entre 12 et 24 heures selon les études et la phase aiguë de ceux-ci apparaîtrait entre 20 et 48 heures suivant l'arrêt de la consommation (Fredholm et al., 1999). La durée totale de ces symptômes varie entre 2 à 9 jours selon les études et certains auteurs rapportent des maux de tête qui auraient perduré jusqu'à 21 jours chez des participants. Certains auteurs relient la sévérité des effets négatifs avec la consommation

journalière (Juliano & Griffiths, 2004) tandis que d'autres soutiennent l'absence de toute corrélation (Fredholm et al., 1999). Toutefois, une dose aussi minime que 25 mg serait suffisante pour enrayer la plupart des effets négatifs du sevrage dans les 30 à 60 minutes suivant l'ingestion (Juliano & Griffiths, 2004).

La caféine a des effets sur le système nerveux central et périphérique, dont le système nerveux autonome (Fredholm et al., 1999). Par ailleurs, les effets stimulants de la caféine sur le système nerveux central à des doses normalement ingérées par l'être humain proviendraient principalement de sa propriété antagoniste des récepteurs à adénosine inhibiteurs A1 et facilitateurs A2a (Fredholm, Chen, Cunha, Svenningsson, & Vaugeois, 2005). Les études génétiques chez les souris permettent de mieux comprendre la nature complexe de l'interaction de la caféine avec les récepteurs adénosinergiques. Ainsi, Huang et collaborateurs (2005) ont injecté de la caféine (5, 10 et 15 mg/kg) à des souris sauvages et des souris génétiquement modifiées qui n'ont pas de récepteurs A1 ou A2a. Or, ils ont observé que l'injection de caféine augmentait l'éveil des souris, mesuré par l'enregistrement électrophysiologique, selon une courbe dose-réponse. De plus, ils ont observé que cette augmentation était présente seulement chez les souris sauvages et modifiées génétiquement (KO) qui n'ont plus de récepteurs A1, mais absente chez les souris sans récepteurs A2a. Ainsi, les auteurs concluent que la cible préférentielle de la caféine afin d'induire une augmentation de l'éveil serait principalement les récepteurs A2a (Huang et al., 2005). Dans une autre étude génétique, Shen et collaborateurs (2008) ont observé que chez les souris KO des récepteurs A2a, la caféine perdait de sa capacité à augmenter l'éveil et l'activité psychomotrice. Cependant, certains auteurs avancent que malgré le fait que les récepteurs A1 ne soient pas essentiels aux effets psychomoteurs de la caféine, ceux-ci peuvent contribuer à moduler l'action de la caféine (Shen et al., 2008). En effet, Halldner et collaborateurs (2004) ont observé que les souris KO A2a hétérozygotes, donc chez qui il ne manque qu'une seule copie du gène A2, et KO des récepteurs A1, pouvaient voir leur activité psychomotrice augmentée suite à l'ingestion de caféine comparées aux souris où seul un gène A2a était manquant, mais conservait leurs récepteurs

A1. Les auteurs concluent ainsi que les récepteurs A1 ont un effet modulateur de l'action stimulante de la caféine en bloquant l'action des récepteurs A2a (Halldner et al., 2004)(Pour une revue sur les souris KO et la caféine, voir (Chen et al., 2010)).

### 3.1 Évaluation des effets de la caféine

La plupart des études évaluant les effets de la caféine sur la vigilance effectuent l'administration des mesures subjectives et objectives au pic de concentration plasmatique de la caféine soit entre 30 et 60 minutes suivant l'ingestion. Toutefois, Durlach et coll. (1998) ont observé une amélioration de performance à une tâche de reconnaissance visuelle dès les 5 premières minutes suivant l'ingestion (Durlach, 1998). Par ailleurs, et ce dans le but de faciliter la lecture des études rapportées ultérieurement, nous avons compilé dans le tableau I de la page 42 l'ensemble des doses de caféine rapportées en mg/kg, et leur équivalence pour un poids moyen de 70kg. De même, nous avons identifié si celles-ci correspondaient à des doses légères, modérées ou élevées selon la classification usuelle (Bonnet et al., 2005).

Doses	Légères (<150mg)	Modérées (150-300mg)	Élevées (>300mg)
0.3mg/kg	21mg		
1mg/kg	70 mg		
1,5mg/kg	105 mg		
2mg/kg	140 mg		
3mg/kg		210mg	
5mg/kg			350mg

Tableau I : Équivalence des doses rapportées en mg/kg chez l'être humain

### 3.1.1. Effets de la caféine sur les mesures subjectives de la vigilance

Une quantité substantielle de recherches démontrent que la plupart des participants rapportent une augmentation au niveau de l'énergie, de la vigilance et de la concentration, une diminution de la fatigue et un plus grand désir de socialiser suite à la consommation de caféine, et ce, autant dans des conditions d'éveil normal que de privation de sommeil (Attwood, Higgs, & Terry, 2007; Beaumont et al., 2001a; Childs & de, 2006; Childs & de, 2008; Dagan & Doljansky, 2006; Hewlett & Smith, 2007; Judelson et al., 2005; Killgore, Kahn-Greene, Grugle, Killgore, & Balkin, 2009; Kohler, Pavy, & van den, 2006; Maridakis, Herring, & O'Connor, 2009; Smit & Rogers, 2000; Smith, 2009; Swift & Tiplady, 1988; Tieges, Snel, Kok, Plat, & Ridderinkhof, 2007; Olson, Thornton, Adam, & Lieberman, 2010). La capacité de la caféine à restaurer la vigilance subjective mesurée par la *Stanford Sleepiness Scale (SSS)* lors d'une privation de sommeil semble analogue à l'effet d'autres stimulants tel que la modafinil et la dextroamphétamine selon des doses comparables (Killgore et al., 2009). De plus, 50 mg de caféine semble davantage efficace afin de pallier à la baisse de vigilance, mesurée par la *Karolinska Sleepiness Scale (KSS)*, habituellement observée en milieu d'après-midi qu'une extension de 90 minutes du temps total de sommeil lors de la nuit précédente (Horne, Anderson, & Platten, 2008).

Cependant, quelques études n'ont pu démontrer un effet positif de la caféine sur la vigilance subjective. Ainsi, lors d'un protocole de désynchronisation forcée de 28 heures, des chercheurs ont observé une diminution du sentiment subjectif d'alerte (*KSS*) mesurée toutes les 30 minutes chez des sujets ayant consommé 0.3 mg par kg de caféine chaque heure du lever au coucher comparée à l'ingestion d'un placebo (Wyatt, Cajochen, Ritz-De Cecco, Czeisler, & Dijk, 2004). James et Gregg (2004) ont également observé que des sujets ayant consommé 1.75 mg par kg de caféine au lever suite à une nuit restreinte de 40 % du temps normal de sommeil ressentait au niveau de l'humeur, mesurée par le *Profile of Mood Scale (POMS)*, une augmentation du niveau d'hostilité, de dépression et une diminution du sentiment de vigueur comparés aux mêmes sujets ayant reçu un placebo (James & Gregg, 2004). De plus, il semble que les sujets ingérant 600mg de caféine lors

d'un éveil de 44 heures rapportaient davantage de nervosité, d'excitation, de nausées et de tremblements, lorsque comparés à des participants ayant reçu un placebo ou une autre substance (dextroamphétamine ou modafinil) à des doses comparables selon une mesure de symptômes maison (Killgore et al., 2008).

Les doses administrées varient selon les études allant de 12,5 mg pour certaines (Smit & Rogers, 2000) à près de 600 mg pour d'autres (Killgore et al., 2009; Judelson et al., 2005). Alors que certains auteurs croient en l'existence d'une relation linéaire entre la dose administrée et la réponse subjective positive à la caféine (Hewlett & Smith, 2007; Smith, Sutherland, & Christopher, 2005), d'autres observent plutôt une réponse en U inversée (Childs & de, 2006; Watters, Martin, & Schreter, 1998; Judelson et al., 2005) où des doses plus élevées peuvent occasionner de l'agitation ou un inconfort (Judelson et al., 2005; Rogers et al., 2005). En outre, il semble qu'une consommation journalière comprise entre 1000 et 1500 mg peut être associée à un syndrome de « caféinisme » qui comprend les symptômes s'apparentant au trouble de l'anxiété généralisé (Smith, 2002).

Ainsi, l'absence d'effet de la caféine observé dans certains protocoles sur la vigilance subjective ou la présence d'effets indésirables peut possiblement être expliquée par une dose non optimale (trop faible ou trop élevée).

### **3.1.2 Les effets de la caféine sur les mesures objectives de la vigilance : la performance et l'EEG en éveil**

Au niveau objectif, il a été répertorié que la caféine ingérée en journée selon des doses variant entre 12,5 mg (Smit & Rogers, 2000) à 600 mg (Killgore et al., 2009) améliore la performance des participants à des tâches d'attention et de vigilance psychomotrice (Attwood et al., 2007; Hewlett & Smith, 2007; Haskell, Kennedy, Wesnes, & Scholey, 2005; Kenemans & Lorist, 1995; Smit & Rogers, 2000; Rees, Allen, & Lader, 1999; Smith, 2009; Brice & Smith, 2002; Maridakis et al., 2009; Michael, Johns, Owen, & Patterson, 2008; Olson et al., 2010). La caféine aurait également un impact favorable au niveau du maintien et de la manipulation de l'information en mémoire de travail selon des

doses de 150 mg (Haskell et al., 2005) et de 3 mg/kg à 5 mg/kg (Tieges et al., 2007). Certaines études suggèrent également une amélioration de la performance à des tâches de mémoire verbale ou visuelle suite à la consommation de caféine pour des doses variant de 60 mg (Durlach, 1998) à 250 mg (Rees et al., 1999; Hogervorst, Riedel, Schmitt, & Jolles, 1998; Mednick, Cai, Kanady, & Drummond, 2008). Par ailleurs, l'équipe de Wyatt (2004) a montré un effet positif de la caféine sur la performance des sujets à des tâches psychomotrices, d'attention visuelle et de mémoire de travail lors d'un protocole de désynchronisation forcée de 28 heures. Cet effet était présent, peu importe à quel moment circadien où la caféine était ingérée. Toutefois, la caféine a eu un effet bénéfique sur la performance particulièrement lorsqu'ingérée au nadir de la courbe de température (Wyatt et al., 2004). Enfin, aucune étude recensée jusqu'à maintenant n'a entrepris de vérifier les effets de la caféine sur les divers systèmes sensoriels chez l'humain (Smith, Brice, Nash, Rich, & Nutt, 2003; Smith, 2002).

Contrairement aux résultats mentionnés précédemment, certains auteurs n'ont pas observé un effet significatif de la caféine sur la performance à des tâches de vigilance psychomotrice selon des doses de 3mg par kg ou 6 mg par kg (Judelson et al., 2005), ou sur la performance à des tâches cognitives selon une dose de 400 mg (Watson, Deary, & Kerr, 2002). D'autres auteurs n'ont démontré aucun résultat positif suite à l'ingestion de 1,5 mg/kg de caféine sur la mémoire de travail (Smith et al., 2003). D'autres chercheurs ont même observé des effets néfastes sur la performance suite à l'ingestion de caféine en journée. On a dénoté en outre une augmentation des tremblements qui nuisent conséquemment à la motricité fine et à la mémoire procédurale suite à l'ingestion de doses de 1.2mg/kg (Rogers et al., 2005) et de 200 mg de caféine (Mednick et al., 2008). Certains chercheurs ont observé également une diminution de la performance lors de tâches impliquant la mémoire de travail suite à l'ingestion de 150 mg et 450 mg de caféine (Childs & de, 2006). Encore une fois, la dose peut être mise en cause dans l'observation de ces résultats contradictoires. En outre, Watters et collaborateurs (1998) ont dénoté que des doses de 200 à 400 mg semblent être optimales afin de retirer les effets bénéfiques de la

caféine pour des tâches recrutant des fonctions frontales (ex : mémoire de travail, fonctions exécutives) tandis qu'une dose trop élevée de caféine semble parfois occasionner des effets indésirables (Watters et al., 1998).

Au niveau de l'EEG en éveil, la littérature diverge devant les effets spécifiques de la caféine. Alors qu'une étude rapporte une diminution de la puissance spectrale dans toutes les bandes de fréquences de l'EEG d'éveil suite à l'ingestion de 200 mg de caféine (Siepmann & Kirch, 2002), d'autres auteurs ont observé une diminution de la puissance spectrale seulement dans les bandes delta, alpha rapide et bêta lent suite à l'ingestion de 250 mg (Barry et al., 2007) et 300 mg de caféine (Gilbert, Dibb, Plath, & Hiyane, 2000; Kenemans & Lorist, 1995). Deslandes et collaborateurs (2005) ont observé une diminution globale de la puissance spectrale en alpha lors d'un EEG d'éveil suite à l'ingestion de 400 mg de caféine (Deslandes et al., 2005). Enfin, certaines équipes n'ont observé aucun effet de la caféine sur la ligne médiane de l'EEG d'éveil suite à l'ingestion de 200 mg de caféine (Gevins, Smith, & McEvoy, 2002).

En somme, les études mentionnées précédemment indiquent que la caféine ingérée lors d'un éveil d'environ 16 heures semble avoir un effet positif sur la vigilance, mais que certains doutes subsistent quant à sa réelle efficacité sur certaines tâches.

Observant un effet de la caféine sur la vigilance, certains chercheurs ont voulu tester la capacité de la caféine à améliorer la performance d'individus à des tâches d'attention lorsque leur état d'alerte était diminué. Ainsi, lors d'une privation de sommeil de 24 heures, des auteurs ont observé que 200 mg de caféine préviendrait la diminution des temps de réaction à une tâche de vigilance observée chez les sujets ayant ingéré un placebo (Childs & de, 2008). De plus, il semble que la caféine soit aussi efficace afin d'améliorer la vigilance de sujets privés de sommeil sur une période de 24 heures que la modafinil à des doses comparables (Dagan & Doljansky, 2006).

Quelques études ont testé l'efficacité de la caféine dans des conditions d'un éveil de plus de 24 heures. Une équipe de Zurich (Landolt et al., 2004) a soumis des participants

à un éveil de 40 heures où deux doses de 200 mg étaient administrées suite à 11 heures et 23 heures d'éveil. L'EEG en éveil des sujets ayant reçu la caféine présentait une diminution marquée des bandes de fréquences se situant dans la bande thêta comparativement aux sujets ayant reçu un placebo, et ce, suite aux deux administrations. Killgore et ses collaborateurs ont soumis des participants à un protocole de privation de sommeil où 600 mg de caféine était administré suite à 44 heures d'éveil. Les résultats de ce groupe révèlent que la caféine tend à prévenir la diminution de la performance à des tâches de vigilance psychomotrice (Killgore et al., 2008), à augmenter la capacité des sujets à effectuer des tâches faisant appel aux fonctions exécutives (telles que la Tour d'Hanoi) (Killgore et al., 2009) et à améliorer les capacités de jugement d'émotions complexes (Huck, McBride, Kendall, Grugle, & Killgore, 2008) comparés à des sujets ayant reçu un placebo. Beaumont et collaborateurs (2001) ont pu observer une amélioration des performances à des tâches de traitement de l'information et d'attention divisée et une augmentation du temps de latence au sommeil en MSLT suivant l'administration de deux doses de 300 mg de caféine par jour à des sujets lors d'un éveil de 64 heures. Cette augmentation faisant suite à la consommation de caféine, comparée à un placebo, était présente autant aux périodes où les signaux d'éveil de l'horloge circadien sont à leur nadir qu'à leur zénith (Beaumont et al., 2001b).

Or, certains auteurs n'ont pu obtenir des effets significatifs de la caféine sur des tâches cognitives (mémoire, attention, raisonnement) lorsque 1.2 mg/kg de caféine était administré à des sujets le jour suivant une nuit restreinte de trois heures du temps normal de sommeil (Rogers et al., 2005). De même, Kohler et ses collaborateurs (2006) n'ont observé aucun effet à une tâche de vigilance psychomotrice (PVT) de 400 mg de caféine administrée à des sujets lors d'une nuit de privation de sommeil (Kohler et al., 2006). Enfin, 600 mg de caféine ne semble également pas améliorer les capacités des sujets à effectuer des tâches nécessitant un jugement des risques lors d'une privation de 49 heures (Killgore, Balkin, & Wesensten, 2006).



Au plan des doses optimales administrées lors de privation de sommeil, des études menées par Lieberman et coll.(2002) ainsi que par Tharion et coll. (2003) auprès de marins de l'armée américaine ont permis de comparer les effets de 100 mg, 200 mg et 300mg de caféine sur différentes mesures de vigilance et de performance cognitive lors d'un éveil de 72 heures. Ils ont observé que la courbe de l'amélioration de la vigilance était dépendante de la dose administrée. N'ayant obtenu qu'un résultat positif sur des tâches d'apprentissage qu'avec la dose de 200 mg, ces auteurs concluent qu'une dose de 200 mg semble la plus efficace afin de pallier à la dégradation de performance lors d'un éveil prolongé (Lieberman, Tharion, Shukitt-Hale, Speckman, & Tulley, 2002; Tharion, Shukitt-Hale, & Lieberman, 2003).

Par ailleurs, certains chercheurs ont observé que les attentes des sujets concernant l'ingestion de caféine lors d'une privation de sommeil pouvaient expliquer en partie les résultats positifs obtenus. En effet, Anderson et Horne (2008) ont administré à des sujets deux boissons décaféinées en deux occasions espacées par un intervalle d'une semaine. Les sujets de ce protocole avaient leur nuit restreinte à 5 heures de sommeil lors des deux conditions puis étaient testés le lendemain après-midi. Lors de la condition expérimentale, les auteurs mentionnaient aux sujets que la boisson contenait un nouveau type de café « extrêmement fort ». Les résultats démontrent que lorsque les sujets croyaient boire un café « extrêmement fort », ceux-ci diminuaient significativement leur temps de réaction et leur nombre d'omissions à une tâche de vigilance psychomotrice (PVT) comparés à leurs mêmes performances lors de la condition contrôle. Ainsi, les auteurs proposent que les attentes des sujets par rapport aux effets de la caféine puissent expliquer en partie les résultats positifs concernant les effets de la caféine sur la vigilance en situation de privation de sommeil. Il est donc important de s'assurer que le sujet n'est pas en mesure de distinguer la condition contrôle à la condition expérimentale lors d'études sur l'impact de la caféine sur la vigilance (Anderson & Horne, 2008). De plus, il serait important d'identifier le degré de sensibilité à la caféine que les sujets croient détenir afin d'incorporer les attentes comme une des variables prédictives.

### **3.2 Effets différentiels de la caféine selon le niveau de base.**

Comme les résultats de recherche sur l'impact de la caféine sur la vigilance démontrent une certaine variabilité, certains chercheurs ont suggéré que l'effet stimulant de la caféine serait modulé par le niveau de vigilance du sujet. Selon cette hypothèse, la caféine aurait un effet davantage important dans les situations où le sujet est dans un état d'alerte minimal, que cet état soit causé par des drogues (pour une revue (Smith, 2002)) ou par une augmentation de la pression homéostatique et/ou un signal circadien d'éveil faible.

Afin de comparer les effets de la caféine sur la vigilance selon le niveau d'activation basal, seulement quelques études ont tenté de comparer des groupes ayant subi un éveil normal à une condition où le niveau d'alerte était altéré, et peu d'entre elles l'ont fait de façon convaincante.

Ainsi, Smith et collaborateurs (2005) ont élaboré une expérimentation où les sujets étaient soumis à trois conditions afin de comparer les effets de la caféine versus un placebo selon deux niveaux d'alerte. Les trois conditions étaient présentées selon un ordre contre-balancé. Pour chacune des conditions, une première capsule (placebo ou caféine) était administrée en début de soirée (vers 18h00) et une autre (placebo ou caféine) en fin de soirée (vers 22h00). Les sujets effectuaient une même batterie de tests avant la première dose, suite à la première dose et une autre suivant la deuxième dose. La première condition incluant deux administrations d'un placebo constituait le niveau de base. La deuxième condition comprenait l'administration d'une première capsule de 1,5 mg de caféine puis d'un placebo et permettait de mesurer les effets de la caféine lors d'un état d'alerte basal relativement élevé. La dernière condition comprenait l'administration de deux doses de 1,5 mg de caféine et permettait de mesurer les effets de la caféine lorsque les sujets sont fatigués par l'expérimentation et une diminution du signal circadien d'éveil. Les résultats obtenus démontrent que lors des deux conditions où une ou deux capsules de caféine sont administrées, la vigilance est augmentée par rapport à la condition de base (placebo/placebo). Lorsque les deux conditions de caféine sont comparées, on observe un

important effet linéaire de dose sur certaines mesures de vigilance, l'augmentation de la vigilance suivait ainsi l'augmentation de la dose administrée (Smith et al., 2005). Or, comme une seule capsule de 1,5 mg est administrée lorsque le niveau d'alerte est élevé et que les sujets recevaient deux capsules de 1,5 mg lorsqu'ils étaient testés dans le niveau d'alerte faible, le niveau de caféine entre les deux moments d'administration n'est pas équivalent. Malgré tout, les auteurs de cette étude concluent que la caféine augmente de manière similaire la caféine, peu importe le niveau d'alerte basal.

Smith et ses collaborateurs (1993) ont également noté que l'administration de caféine le jour ou la nuit augmente similairement la vigilance de sujets. Lors de cette étude, les sujets étaient soumis à deux conditions soit l'administration de caféine de jour et l'administration de caféine la nuit. Les sujets étaient soumis aux deux conditions selon un ordre contrebalancé et ces dernières étaient espacées par une seule journée. Lors de l'expérimentation, les sujets devaient boire quatre boissons contenant soit un placebo, un jus, une dose de 1,5 mg de caféine ou 3 mg de caféine. Les boissons étaient ingérées aux deux heures et l'ordre d'administration était fait selon un ordre contrebalancé. Les résultats obtenus suggèrent que la caféine augmente de manière similaire la vigilance, peu importe le moment de son administration (Smith, Brockman, Flynn, Maben, & Thomas, 1993). Cependant, comme les sujets n'avaient qu'une seule journée de récupération entre les deux expérimentations, il nous semble que cette méthode de passation ait pu causer une privation de sommeil chez les sujets ayant débuté par la condition nuit. En effet, les auteurs n'ont observé aucune dégradation de la performance entre la condition placebo jour et la condition placebo nuit à certaines tâches de vigilance, ce qui est peu probable puisqu'il est attendu qu'une privation de sommeil affecte la vigilance (Aeschbach et al., 1997); (Cajochen et al., 1999; Dumont et al., 1999; Drapeau & Carrier, 2004; Roehrs et al., 2003). Ainsi, l'absence de différence initiale de vigilance entre les conditions placebos jour et nuit peut être l'indicateur que les sujets de jour ont subi une privation de sommeil.

Linde (1995) a également comparé quatre groupes de neuf sujets participant à l'une des conditions suivantes : condition de jour où les sujets recevaient un placebo à 15h00, une

condition de jour où le sujet recevait 200 mg de caféine à la même heure, une condition de nuit où les sujets recevaient un placebo à 5h00 et enfin une condition de nuit où les sujets recevaient 200 mg de caféine selon le même horaire. Les auteurs ont observé un effet d'interaction de la caféine sur des tâches d'attention selon le niveau d'alerte et selon le sexe des participants. En effet, dans la condition nuit, les hommes auraient fait plus d'erreurs dans la condition placebo tandis que les femmes auraient commettaient davantage d'erreurs dans la condition caféine. Au niveau de la condition de jour, les femmes auraient davantage fait d'erreurs dans la condition placebo. En somme, les auteurs concluent à un effet mitigé de la caféine sur la performance selon le moment d'administration (Linde, 1995). Cependant, la puissance statistique des groupes peut être questionnée. En effet, la condition de jour caféine était composé de seulement 4 femmes et 5 hommes, la condition de jour placebo de 5 femmes et de 4 hommes tandis que les deux conditions de nuit étaient composées chacune de 5 femmes et de 4 hommes. Le peu de sujets de chaque groupe rend les comparaisons entre les genres et les conditions difficilement interprétables.

Lorist et ses collaborateurs (1994) ont toutefois construit un protocole davantage robuste méthodologiquement. Ces auteurs ont comparé un groupe ayant dormi une nuit de sommeil normal (groupe alerte basal élevé) à un groupe où le sommeil était interrompu entre 3h00et 6h30 du matin (groupe alerte basal faible). Les deux groupes recevaient 250 mg de caféine le matin et leur performance à des tâches de recherche visuelles était évaluée ainsi qu'un enregistrement de potentiel évoqué (ERP) était effectué. Les résultats démontrent que la caféine augmente la vitesse de détection de recherche visuelle dans les deux conditions. Au niveau de l'ERP, la caféine semble augmenter davantage l'amplitude de certaines composantes reliées au traitement de l'information dans le groupe d'alerte basal faible. Ainsi, les auteurs concluent que la caféine semble avoir davantage d'effet sur la vigilance lorsque les individus sont dans un état d'alerte faible (Lorist, Snel, Kok, & Mulder, 1994).

En somme, il appert qu'il existe peu d'études ayant développé une méthodologie qui pourrait statuer sur la présence ou l'absence de différence concernant les effets de la caféine sur la vigilance selon le niveau d'alerte basal des sujets.

### **3.3 Effets différentiels de la caféine selon les habitudes de consommation**

Des chercheurs ont soulevé l'hypothèse que l'absence de résultats concluants dans certaines études concernant les effets de la caféine sur la performance pouvait provenir du fait que les participants des études, tous des consommateurs de caféine, aient développé une tolérance à cette substance. Selon le *Dictionnaire pharmaceutique : pharmacologie et chimie des médicaments* (Landry & Rival, 2007) le phénomène de tolérance se définit comme une « nécessité d'augmenter la dose de médicaments pour obtenir un effet quantitativement aussi important qu'avec une dose initiale définie ». Ainsi, les sujets des études, déjà tolérants aux effets de la caféine, démontreraient peu d'amélioration aux tâches suite à la consommation de caféine.

Une méthode afin de comprendre les phénomènes de tolérance est l'utilisation de recherches corrélationnelles. Ces études permettent d'observer si deux variables ou plus varient de manière semblable dans une même direction où dans une direction opposée. Ainsi, il semble que les consommateurs réguliers de caféine rapportent moins de problèmes de sommeil que ceux qui en consomment rarement suite à une consommation de caféine avant le coucher (Colton, Gosselin, Smith, & Hanover, 1967; Snyder & Sklar, 1984). En contrepartie, Hicks et ses collaborateurs (1983) ont observé une relation inverse entre la consommation journalière de caféine et la durée de sommeil lors d'un sondage chez des étudiants (Hicks, Kilcourse, & Sinnott, 1983). Certes, malgré le fait que ces études nous donnent des indices sur la relation entre la caféine et le phénomène de tolérance, les études corrélationnelles ne peuvent clairement établir des relations causales entre les variables.

Il est possible d'étudier le phénomène de tolérance aux effets de la caféine en comparant les effets de cette substance chez les consommateurs réguliers aux non-consommateurs (aussi appelés naïfs). La réponse similaire ou divergente des deux groupes

à une dose de caféine administrée lors d'un protocole peut être un indice de phénomène de tolérance. Hewlett et Smith (2007) ont comparé l'effet d'un placebo, d'une dose d'1 mg/kg ou deux doses de caféine (deux fois 1 mg/kg) chez des sujets considérés comme grands consommateurs (plus de 100 mg/jour), petits consommateurs (moins de 100 mg/jour) et non-consommateurs à diverses tâches de mémoire, d'attention et de vigilance psychomotrice. Les résultats démontrent que la caféine améliore la performance des sujets après l'administration d'une seule dose ou des deux doses de caféine et ce, peu importe leur patron de consommation. Un effet linéaire de doses a été observé et celui-ci était comparable entre les trois groupes (Hewlett & Smith, 2007). Haskell et collaborateurs (2005) ont testé l'effet de 75 ou 150 mg de caféine sur des tests de vigilance chez des sujets consommateurs réguliers (m : 217 mg/jour) et non consommateurs (m : 26 mg/jour). De manière générale, les auteurs ont observé une amélioration de la performance aux tâches suite à l'administration de chacune des doses chez les deux groupes. Toutefois, les consommateurs ont bénéficié davantage des effets de la caféine en ce qui a trait aux performances de traitement de l'information et de mémoire spatiale. Les auteurs soulèvent ainsi l'hypothèse que certains individus semblent davantage sensibles à la consommation de la caféine ce qui guiderait leur attrait à devenir consommateur de cette substance (Haskell et al., 2005). Les résultats d'autres études abondent dans le même sens. Une étude d'Attwood (2007) a ainsi mesuré l'effet de 400 mg de caféine ou d'un placebo chez une population de consommateurs modérés (moins de 200 mg par jour) et de consommateurs élevés (plus de 200 mg par jour). Les résultats révèlent que seuls les consommateurs plus élevés de caféine démontraient une diminution de la vitesse de réponses aux tâches de vigilance et une augmentation de la vigilance subjective suite à l'administration de caféine, lorsque comparée au placebo. En guise de conclusion, les auteurs proposent que les consommateurs élevés de caféine perçoivent davantage positivement les effets de la caféine et bénéficient davantage des effets de cette substance ce qui contribue à leurs patrons élevés de consommation (Attwood et al., 2007).

D'autres hypothèses ont également vu le jour afin d'expliquer le bénéfice d'individus particuliers aux effets de la caféine sur la vigilance. Ainsi, Rogers et collaborateurs (2005) ont également observé un effet davantage bénéfique de 100 mg de caféine sur la performance à des tâches psychomotrices et sur la vigilance subjective chez des consommateurs de plus de 200mg/jour comparés à un groupe de non-consommateurs. Cependant, ces auteurs ont observé que certains non-consommateurs de cette étude ont obtenu une diminution de la performance suite à l'administration de la caféine comparée à un placebo. Les auteurs concluent donc que les individus qui bénéficient de la caféine sont en fait dépendants de cette substance et que les effets observés ne sont que le renversement de symptômes de sevrage (Rogers et al., 2005).

Les résultats d'une étude de Childs et Wit (2006) viennent moduler les résultats précédents concernant les effets de la caféine chez les consommateurs et les non-consommateurs. Ainsi, ces chercheurs ont administré une série de tâches cognitives et de tests de vigilance à des non-consommateurs de caféine (<300mg par semaine) suite à l'ingestion d'un placebo, de 50 mg, 150 mg ou 450 mg de caféine. Alors que la plus petite dose induit une augmentation de la vigilance subjective, des doses plus élevées semblent causer une augmentation de l'anxiété et des diminutions de performance aux tâches cognitives. Toutefois, les doses de 150 mg et 450 mg augmentent la performance des sujets aux tâches de vigilance objectives (Childs & de, 2006). Ainsi, la dose administrée semble être prépondérante quant aux effets de la caféine sur la vigilance observés lorsque les études sont effectuées auprès de non-consommateurs.

En somme, il semble que des différences individuelles quant aux effets de la caféine guident le patron de consommation des individus, les individus ayant l'impression subjective d'un effet bénéfique devenant davantage des adeptes de la caféine. Cependant, il semble que la caféine améliore la vigilance mesurée objectivement des consommateurs et des non-consommateurs. Toutefois, la quantité de caféine administrée doit être dans un intervalle de léger à modérer lorsque les sujets ne sont pas d'habituels consommateurs.

Les études mentionnées ont effectué la comparaison entre des consommateurs de caféine et des non-consommateurs, sans toutefois contrôler l'ingestion habituelle de caféine des participants consommateurs avant l'expérimentation. De fait, ce manque de contrôle peut amener une grande variabilité intersujet au niveau de la concentration de caféine déjà présente lors de l'étude. De plus, étant donné que près de 80 % de la population rapporte consommer régulièrement de la caféine, le groupe des non-consommateurs peut faire partie d'un groupe « sélect » d'individus qui ont une sensibilité particulière ou des traits différentiels particuliers (Roehrs & Roth, 2008).

Ainsi, certaines études ont voulu minimiser ces variables confondantes en contrôlant l'apport en caféine des sujets consommateurs les jours précédant l'expérimentation. Dans ce type de protocole, les sujets suivent un régime en placebo ou caféine durant une période de temps prédéterminée. Le jour de l'expérimentation, ils ingèrent un placebo ou de la caféine et des mesures de vigilance sont effectuées. Lors de l'analyse des résultats, le phénomène de tolérance est défini par la présence d'une différence entre l'impact de la caféine sur la performance chez les individus qui ont suivi un régime de caféine et l'impact de la caféine sur la performance chez les individus qui ont suivi un régime sans caféine, ces derniers bénéficiant davantage de la substance. Un phénomène de tolérance complète peut être interprété lorsqu'il y a absence de différence significative entre l'effet de la caféine chez les individus qui ont suivi un régime de caféine et l'effet d'un placebo chez les individus qui ont suivi un régime de placebo (Sigmon, Herning, Better, Cadet, & Griffiths, 2009a).

Selon Zwyghuizen-Doorenbos et collaborateurs (1990), l'administration de deux doses de 250 mg de caféine durant deux jours serait suffisante pour induire une diminution linéaire de la capacité de cette substance à améliorer la vigilance mesurée par MSLT. Toutefois, lors de cette expérimentation, la caféine restait néanmoins plus efficace qu'un placebo afin d'augmenter la latence au sommeil (Zwyghuizen-Doorenbos, Roehrs, Lipschutz, Timms, & Roth, 1990). Sigmon et collaborateurs (2009) ont testé l'existence d'un effet de tolérance à la caféine à l'aide de mesures de vigilance subjective et des



mesures neurophysiologiques soit l'EEG d'éveil et la vitesse du débit sanguin cérébral. Les sujets étaient soumis à quatre conditions où ils devaient ingérer durant deux semaines 400 mg de caféine et un placebo durant deux autres semaines. Au terme de chacune des semaines, des expérimentations en laboratoire étaient conduites où les sujets étaient soumis aux différentes mesures suite à l'ingestion de 200 mg de caféine ou d'un placebo. Les résultats démontrent une absence de phénomène de tolérance au niveau des mesures physiologiques. Par conséquent, les auteurs n'ont pas observé de différences au niveau de l'EEG et de la vitesse sanguine entre l'effet aigu de caféine suite à un régime chronique en caféine ou en placebo. Toutefois, les mesures subjectives recueillies ont démontré un phénomène de tolérance complète dans ce cas-ci. En effet, les auteurs n'ont pu observer de différences entre les mesures subjectives recueillies lors de l'administration de caféine suite à un régime chronique en caféine et lors de l'administration d'un placebo suite à un régime chronique de placebo (Sigmon, Hering, Better, Cadet, & Griffiths, 2009b). Dans un protocole similaire, Watson et collaborateurs (2002) ont administré à des sujets 400 mg de caféine ou un placebo durant 7 jours. Les jours d'expérimentation suivants chacune des semaines, les sujets recevaient 200 mg de caféine. Des mesures de vigilance subjective et psychomotrice, une tâche de traitement de l'information visuelle ainsi qu'une mesure de débit sanguin cérébral étaient effectuées. Contrairement à l'étude de Sigmon et collaborateurs (2009), ces auteurs ont observé qu'un régime en caféine semblait atténuer la réponse du débit sanguin cérébral ainsi que la réponse subjective à la caféine. Toutefois, la caféine augmentait les temps de réaction à la tâche psychomotrice, peu importe le régime de caféine ou de placebo adopté la semaine précédente. Les auteurs concluent donc à une tolérance partielle à la caféine (Watson et al., 2002).

En guise de conclusion, il apparaît qu'un phénomène de tolérance existe chez les consommateurs de caféine, et que celui-ci semble davantage présent lorsque des mesures de vigilance subjectives sont utilisées. Toutefois, la tolérance semble incomplète puisque des consommateurs de caféine bénéficient de ses effets sur la vigilance.

### 3.4. Les effets différentiels de la caféine selon l'âge

La très grande majorité des études sur les effets de la caféine ont été menées chez des sujets jeunes et très peu d'études ont comparé les effets de la caféine dans différents groupes d'âge. Pourtant, les patrons de consommation de caféine changent avec l'avancement en âge. Ainsi, lors d'une étude longitudinale (Lopez-Garcia et al., 2006) s'échelonnant sur une période de 12 ans auprès d'une population de 11 050 hommes et 23 845 femmes âgées entre 30 et 55 ans, Lopez-Garcia et ses collaborateurs ont observé que près de 66 % de l'échantillon diminuait substantiellement leur consommation de caféine avec le temps. De fait, la diminution de la consommation de caféine est un comportement que l'on retrouve chez les personnes d'âge moyen qui se disent conscientisées à une saine alimentation afin de préserver ou accroître leur santé (Murimi, 2001). De plus, la diminution ou l'arrêt de toute caféine semble être un objectif chez les adultes désirant diminuer à la fois leur stress et leur difficulté de sommeil (Merrill, Aldana, Greenlaw, Diehl, & Salberg, 2007). En effet, la consommation de caféine est associée à une mauvaise qualité de sommeil, chez les personnes plus âgées (Brown et al., 1995; Liu & Gao, 2006). De fait, les personnes âgées sont couramment encouragées à cesser la prise de caféine avant le coucher ou de s'abstenir de prendre tout médicament contenant des produits de la caféine afin d'améliorer leur qualité de sommeil (Brown et al., 1995; Liu & Gao, 2006). Ainsi, il semble qu'une diminution de la consommation de caféine s'effectue au cours du vieillissement, ce qui peut laisser supposer une augmentation de la sensibilité à la caféine au cours de l'âge.

Certaines études en laboratoire appuient l'hypothèse selon laquelle les personnes plus âgées seraient plus sensibles aux effets de la caféine avec l'âge. Ainsi, Salin-Pascual et coll. (2002) ont administré de la caféine à des rats jeunes et âgés ayant subi au préalable 12 heures de privation de sommeil (Salin-Pascual, Upadhyaya, & Shiromani, 2002). Les résultats démontrent que le sommeil de récupération des rats plus âgés est davantage perturbé par la caféine que celui des jeunes. Chez l'être humain, Drapeau et coll. (2006) ont observé que l'ingestion de 200 mg de caféine en soirée occasionnait une augmentation de la

latence au sommeil, diminuait l'efficacité de sommeil, le temps total de sommeil et enfin la proportion de stade 2 chez les deux groupes d'âge. Or, des changements plus importants dans la puissance spectrale de l'EEG en sommeil chez les personnes d'âge moyen comparées aux jeunes au niveau des bandes de fréquences lentes (0-0.5 Hz) en préfrontal et sur les bandes bêta en pariétal ont été observés (Drapeau et al., 2006). Ces résultats suggèrent ainsi une plus grande sensibilité des personnes d'âge moyen aux effets de la caféine sur le sommeil. Cependant, la modulation par l'âge des effets de la caféine sur le sommeil ne serait pas apparente à toutes les phases circadiennes. De fait, Carrier et ses collaborateurs (2009) ont observé que l'administration de 200 mg de caféine en matinée à des participants ayant subi au préalable 25 heures de privation de sommeil occasionnait des changements proportionnels et semblables au niveau du sommeil de récupération diurne des jeunes et des personnes d'âge moyen (Carrier et al., 2009).

Alors que certaines études ont investigué l'effet de la caféine chez une population âgée seulement (Yu, Maskray, Jackson, Swift, & Tiplady, 1991; Bryant et al., 1998) quelques études ont comparé les effets différentiels de la caféine sur la vigilance chez des sujets jeunes et des personnes plus âgées. Toutefois, les résultats demeurent inconsistants. Tiplady et Swift (1988) ont ainsi comparé l'impact de 200 mg de caféine ingérée le matin chez des sujets jeunes âgés entre 18 et 37 ans et chez des personnes âgées entre 65 et 75 ans. Les participants étaient soumis à des tâches de vigilance subjective, de vigilance psychomotrice et d'attention soutenue. Malgré un échantillon composé de 6 sujets dans chacun des deux groupes, les auteurs concluent à un effet différentiel de la caféine avec l'âge. Ainsi, ces chercheurs ont observé que l'ingestion de caféine augmentait la vigilance subjective et psychomotrice des jeunes seulement, mais améliorait la performance des âgés à la tâche d'attention soutenue (Swift & Tiplady, 1988). Lorist et al. (1995) n'auraient, quant à eux, trouvé aucune différence de performance à des tâches cognitives de traitement de l'information de sujets jeunes (âgés entre 18 et 23 ans) et de sujets âgés (entre 60 et 72 ans) suite à la prise de 250 mg de caféine en journée comparée à une condition placebo. Toutefois, une diminution de la latence d'apparition de l'onde P3 (impliquée dans le

traitement de l'information) durant un potentiel évoqué enregistré durant la tâche a été observée chez les plus âgés seulement (Lorist, Snel, Mulder, & Kok, 1995). La caféine pourrait donc avoir un effet différent selon l'âge dépendamment de la tâche utilisée ou selon la mesure, physiologique ou non, utilisée.

Rogers et Dernoncourt (1998) ont évalué la performance à des tâches de vigilance psychomotrice et de mémoire de deux groupes de consommateurs modérés à élevés âgés entre 20 à 35 ans pour le groupe de jeunes et entre 55 à 84 ans pour le groupe des âgés. Les sujets ont été testés le matin, 45 minutes suivant l'ingestion d'un placebo ou d'une capsule 1 mg/kg ou 2mg/kg de caféine. Les résultats révèlent que la performance des sujets était améliorée similairement dans les deux groupes d'âge à la tâche de vigilance psychomotrice seulement pour les deux doses (Rogers & Dernoncourt, 1998a). Par contre, la moyenne de consommation de caféine des sujets était significativement différente soit de 6.4 mg/kg pour les plus jeunes (SEM=. 0.5) et de 8.9 mg/kg (SEM=. 0.6) pour les âgés. Ainsi, une tolérance plus grande chez les plus âgés pourrait expliquer le manque de différence entre les deux groupes d'âge.

Selon notre connaissance, trois études ont exploré les impacts de la caféine spécifiquement chez les personnes d'âge moyen. Hogervost et ses collaborateurs (1998) ont comparé les effets de la caféine sur la vigilance chez trois groupes d'âge soit des jeunes (26 à 34 ans), des sujets d'âge moyen (46 à 54 ans) et des sujets âgés (66 à 74 ans). Les sujets étaient soumis en matinée à des tâches cognitives suite à l'ingestion de 225 mg de caféine ou d'un placebo. Les résultats démontrent que la caféine augmente la performance à une tâche d'apprentissage chez les personnes d'âge moyen seulement, mais a un impact négatif sur la performance des jeunes à une tâche de mémoire à court terme (Hogervorst et al., 1998). Rees et collaborateurs (1999) ont quant à eux obtenu des résultats indiquant que l'ingestion de 250 mg de caféine en matinée augmentait la performance dans des tâches de vigilance psychomotrice autant chez les jeunes que les personnes d'âge moyen (Rees et al., 1999). Sagaspe et coll. (2007) ont également observé que l'ingestion de 200 mg de caféine améliorait similairement la conduite automobile en début de nuit des jeunes et des

personnes d'âge moyen lorsque comparée à une performance en condition placebo (Sagaspe et al., 2007).

#### **4. Problématique et hypothèses**

Le vieillissement s'accompagne de changements dans les mécanismes de régulation de la vigilance, y compris le système adénoenergique, qui pourraient moduler les effets de la caféine. Cependant, les quelques études qui ont comparé les effets de la caféine chez des sujets jeunes et plus âgés n'ont en général pas montré de différences importantes. Par exemple, dans une étude récente de notre laboratoire, Drapeau et collaborateurs (2005) ont comparé l'effet de 200 mg de caféine ingérée en soirée sur la vigilance d'un groupe de jeunes (20-30 ans) et de personnes d'âge moyen (40-60 ans) consommateurs de caféine. Ces auteurs ont observé une augmentation similaire de la vigilance subjective (échelle VAS) suite à la consommation de caféine, lorsque comparée à un placebo dans les deux groupes d'âge. Au niveau de la vigilance objective, les résultats démontrent que lorsque comparée au placebo, la caféine induit une réduction des temps de réaction au PVT et une diminution de la moyenne des temps de réaction des 10% plus lents chez les deux groupes d'âge. Les analyses de l'EEG en éveil révèlent également que la caféine diminue significativement la puissance spectrale des fréquences situées entre 0-1Hz (delta), 6-8Hz (thêta), 13-22Hz (alpha rapide et bêta lent) et 24-25 Hz (bêta) lorsque comparée à un placebo et ce, dans les deux groupes d'âge (Drapeau, 2005).

Cette première étude de notre laboratoire et les études mentionnées ultérieurement qui ont comparé les effets différentiels de la caféine sur la vigilance selon l'âge n'ont cependant pas pris en compte deux variables importantes qui peuvent confondre les résultats.

Premièrement, il semble que la caféine aurait possiblement un effet plus proéminent sur la vigilance lorsque l'état d'alerte basal est faible, par exemple lors d'une privation de sommeil. Or les études recensées qui ont exploré l'impact de l'âge sur les effets de la

caféine sur la vigilance ont été effectuées principalement lorsque le niveau basal de vigilance était relativement élevé (journée ou en soirée) (Drapeau, 2005; Lorist et al., 1995; Hogervorst et al., 1998; Swift & Tiplady, 1988; Rees et al., 1999; Sagaspe et al., 2007). Ainsi, aucune étude, y compris celle de notre laboratoire, n'a testé si la différence de sensibilité à la caféine entre les deux groupes d'âge pouvait être davantage observable dans une situation où la vigilance est diminuée à la fois par une accumulation de pression homéostatique et un signal circadien d'éveil bas. Par conséquent, la différence de sensibilité entre les deux groupes d'âge peut être atténuée lorsque les sujets sont dans un état d'alerte optimal tandis qu'elle pourrait être exacerbée dans des conditions d'alerte minimale. Nous avons évalué dans l'étude 1 les effets de la caféine sur la vigilance dans une situation où le niveau basal de vigilance est minimal soit à la fin d'une nuit d'une privation de sommeil chez des sujets jeunes et des personnes d'âge moyen qui consomment régulièrement de la caféine. Nous avons choisi d'utiliser une dose de 200 mg de caféine, dose ainsi modérée, afin de maximiser la possibilité de mesurer un effet sur la vigilance chez des consommateurs tout en évitant de provoquer des effets indésirables. De plus, nous avons choisi d'étudier la population d'âge moyen (40-60 ans) puisque c'est à cet âge que s'amorcent les changements du cycle éveil/sommeil (Carrier & Monk, 1997) et que cette population a généralement une meilleure condition physique que les personnes âgées de plus de 65 ans ce qui peut, par conséquent, restreindre le nombre de variables confondantes. Nous avons dû augmenter l'étendue du groupe d'âge moyen afin de faciliter le recrutement.

Hypothèses étude 1:

1. La littérature supporte un effet bénéfique de la caféine sur la vigilance, et ce particulièrement quand le niveau de vigilance est bas. Nous prévoyons donc que l'administration de 200 mg de caféine augmentera la vigilance subjective et la vigilance psychomotrice des sujets comparés à un placebo lors d'une nuit de privation de sommeil. De plus, comme la puissance spectrale des fréquences thêta/alpha de l'EEG à l'éveil semble particulièrement associée à la vigilance et augmente lors d'un éveil prolongé, nous proposons que l'administration de caféine

diminuera la puissance spectrale des fréquences thêta et alpha comparée à un placebo.

2. Les études montrent une réduction de la consommation de caféine avec l'âge vu l'augmentation de ces effets indésirables. Plusieurs études indiquent que le vieillissement entraîne des modifications dans les mécanismes de régulation homéostatique de la vigilance et le système adénoenergique. La caféine est un antagoniste de l'adénosine et certaines études supportent des effets plus importants sur le sommeil des groupes âgés comparativement aux jeunes. Nous proposons donc que les personnes d'âge moyen montreront des effets plus importants de la caféine sur la vigilance subjective et objective que les sujets jeunes lors d'une privation de sommeil.

Deuxièmement, tel que mentionné précédemment, plusieurs études suggèrent que les habitudes de consommation puissent influencer les effets de la caféine sur la vigilance. En effet, l'apport quotidien en caféine pourrait développer chez le consommateur un phénomène de tolérance. Or, toutes les études sur l'impact de l'âge sur les effets de la caféine sur la vigilance ont été faites chez des consommateurs de caféine (Drapeau, 2005; Lorist et al., 1995; Hogervorst et al., 1998; Swift & Tiplady, 1988; Rees et al., 1999; Sagaspe et al., 2007). Ainsi, les individus plus âgés qui ont possiblement consommé de la caféine sur plusieurs années pourraient avoir développé un effet de tolérance plus robuste à la caféine que les individus jeunes. Ce phénomène de tolérance étant accentué chez les plus âgés pourrait masquer la différence réelle à la réponse à la caféine avec l'âge. De plus, tel que présenté précédemment, il semble que les non-consommateurs et les consommateurs de caféine répondent différemment à certaines mesures de vigilance suite à l'ingestion de caféine. Ainsi, des différences individuelles peuvent possiblement guider les régimes de consommation de caféine. Ainsi, les personnes qui sont à la base plus sensibles aux effets de la caféine avec l'âge cesseront par eux-mêmes toute consommation de caféine. À cet

effet, il devient important de vérifier l'impact de l'âge sur les effets de la caféine chez des groupes de non-consommateurs et de consommateurs. Nous comparerons dans l'étude 2 l'impact de l'âge sur les effets de la caféine administrée en soirée sur la vigilance chez des non-consommateurs de caféine.

#### Hypothèses étude 2:

1. Selon la littérature, les sujets légers consommateurs de caféine bénéficient tout autant de la caféine sur la vigilance que des sujets consommateurs. Ainsi, nous croyons que l'administration de 200 mg de caféine augmentera la vigilance subjective et objective, incluant la diminution de la puissance spectrale des bandes de fréquence thêta/alpha chez les consommateurs légers de caféine.
2. Vu les changements avec l'âge dans les habitudes de consommation, dans la régulation homéostatique de la vigilance et le système adénoenergique, nous prévoyons que chez les consommateurs légers de caféine, les effets de la caféine sur la vigilance subjective et objective seront plus marqués chez les sujets d'âge moyen que chez les sujets jeunes.

## **Méthodologie**

La première étude a évalué les effets de 200 mg de caféine durant la nuit lors d'une privation de sommeil (N-200-MOD) chez des consommateurs modérés de caféine. La seconde étude a évalué les effets de 200 mg de caféine chez des consommateurs légers (S-200-LEG) de caféine en soirée. Chacune des deux études a évalué les effets de la caféine chez 12 sujets jeunes et 12 personnes d'âge moyen.

### **1. Participants**

Les participants (es) ont été recrutés (es) par l'entremise d'annonces dans les médias. Un total de quarante-huit participants ont été répartis dans quatre groupes de 12



personnes selon leur l'âge et leurs habitudes de consommation de caféine. Pour l'étude 1, un groupe de 12 participants âgés entre 20 et 30 ans (moyenne : 24,1 SD :3,3; 6 hommes et 6 femmes) consommant en moyenne entre 100 et 300 mg de caféine par jour (incluant café, thé, boissons gazeuses, boissons énergisantes et chocolat) ont formé le groupe des jeunes consommateurs modérés de caféine. Douze autres participants âgés entre 45 et 60 ans (moyenne : 53,8 SD : 3,9; 5 hommes et 7 femmes) ayant le même patron de consommation ont formé le groupe des consommateurs modérés de caféine d'âge moyen. Pour l'étude 2, 12 participants âgés entre 20 et 30 ans (moyenne d'âge =21,7, SD=1,7; 6 femmes et 6 hommes) consommant en moyenne de 0 à 300 mg de caféine par semaine ont formé le groupe des jeunes consommateurs légers de caféine. Douze autres participants âgés entre 45 et 60 ans (moyenne d'âge=51,5, SD=4,0; 6 femmes et 6 hommes) ont formé le groupe des consommateurs légers d'âge moyen.

Tous les sujets étaient non-fumeurs et exempts de toutes drogues ou médication qui affectent le cycle éveil-sommeil. Les participants devaient avoir un rythme de sommeil régulier et dormir entre sept et neuf heures de sommeil par nuit. Une revue de l'histoire médicale des sujets a permis d'attester de leur bonne santé physique et psychologique ainsi que de l'absence de problèmes neurologiques ou psychologiques passés. De plus, une analyse sanguine complète (incluant les fonctions hépatiques et rénales, le niveau de prolactine, le niveau de testostérone chez les hommes, et les niveaux d'estrogène, d'hormone follicostimulante (FSH) et hormone luthéïnisante (LH) chez les femmes ainsi qu'une analyse urinaire ont été effectuées par un personnel médical qualifié afin de relever toutes anomalies. Les travailleurs nocturnes, les participants ayant effectué un voyage transméri dien trois mois avant le début de l'étude ainsi que les chronotypes extrêmes ont également été exclus. Les sujets ayant un index de masse corporelle supérieur à 28,5 ont été également exclus. Nous avons choisi cette limite supérieure afin de faciliter le recrutement.

Une nuit d'enregistrement polysomnographique servant à la fois de nuit de dépistage et d'adaptation a été effectuée a priori. Un thermocouple nasal/oral ainsi qu'un enregistrement de l'électromyogramme ont été utilisés à cette fin. La présence d'apnée-

hypopnée (index par heure > 5), de mouvements périodiques des jambes (index par heure >10 associés à des microéveils), une latence au sommeil prolongée (> 30 minutes) et une pauvre efficacité de sommeil (< 85%) ont amené l'exclusion de participants.

Les femmes en péri-ménopauses et prenant des hormones de remplacement, excepté les contraceptifs oraux, ont été exclues. Les femmes en préménopause devaient avoir un cycle menstruel régulier (25-32 jours) durant l'année précédente l'étude, ne pas présenter de plaintes vasomotrices (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes) et avoir un niveau de FSH inférieur à 20iU/L. Toutes les femmes postménopausées devaient avoir cessé leur menstruation depuis au moins un an et leur niveau de FSH devait dépasser les 20iU/L. Les caractéristiques du sommeil se modifiant au cours du cycle menstruel (Lee, 1988; Driver, Dijk, Werth, Biedermann, & Borbély, 1996), toutes les femmes non ménopausées ont participé à l'étude en laboratoire lors de leur phase folliculaire.

Les différents protocoles de recherche ont été approuvés par le comité d'éthique de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal. Tous les participants ont signé une forme de consentement écrite les informant de la nature, des buts et des risques potentiels de la recherche. Ils ont reçu une compensation financière pour leur participation.

## **2. Matériel**

### **2.1 Agenda de sommeil**

Une semaine avant chaque nuit expérimentale, les sujets devaient remplir quotidiennement un agenda de sommeil. En outre, celui-ci était constitué d'un questionnaire portant sur leur consommation quotidienne de caféine et d'alcool. Nous avons donc moyenné la consommation journalière en caféine de chacun des sujets en nous basant sur les références suivantes : café filtre format moyen 250 ml = 100 mg, thé format moyen 250 ml = 50 mg, cannette de 8.3 oz de Red bull = 115 mg, cannette de 355 ml de boisson gazeuse (Pepsi, Coca-cola, Moutain Dew,) = 35 mg, barre 50 mg de chocolat = 26 mg. Ces références sont basées sur les données fournies par l'*International Food*

*Information Council (2010b)* et un article publié (Bunker & McWilliams, 1979). La consommation d'alcool a été convertie selon le nombre de consommations total soit 1 consommation d'alcool équivaut à 341 ml de bière, 142 ml de vin standard (12% d'alcool), 85 ml de vin fortifié (16 à 18 % d'alcool), 43 ml de spiritueux (40 % alcool). Ces références sont basées sur les données fournies par Éduc'alcool (2010a). Une version francophone du *Pittsburgh Sleep Diary* (Monk et al., 1994) a permis de colliger les heures de lever et de coucher quotidiennes des sujets et ainsi effectuer une moyenne hebdomadaire pour la semaine précédant les séjours expérimentaux.

## **2.2 Mesures salivaires de concentration de caféine**

Les échantillons ont été obtenus à l'aide d'un dispositif « Salivette » fourni par Sarstedt Inc., centrifugés puis congelés pour une analyse ultérieure de caféine. L'analyse de la caféine dans la salive a été effectuée selon la méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC pour *High Performance Liquid Chromatography*). Ce système consiste en une pompe Spectra SYSTEM et un détecteur d'UV Spectra SYSTEM (Thermoseparation products Inc, USA). Une colonne Ultrasphere (5 $\mu$ ; 250 x 4,6 mm, Beckman) a été utilisée pour la séparation. La phase mobile a été faite avec de l'acétate d'ammonium de 0,05 M : acétonitrile méthanol (82 :15 :3, v/v). Le débit a été de 1 ml/min, le volume d'injection de 50  $\mu$ l et la longueur d'onde de détection a été de 254 nm. Les solutions de caféine utilisées pour les courbes standards ont été de 0,5, 0,25, 0,125, 0,1 et 0,05  $\mu$ g/ml. Les courbes standard ont été construites à l'aide des concentrations et de l'aire sous la courbe. Le temps de rétention de la caféine a été de cinq minutes et le seuil de détection était de 0,024  $\mu$ g/ml.

## **2.3 L'enregistrement électroencéphalographique d'éveil (EEG)**

### **2.3.1 Méthode d'enregistrement**

Dix-neuf électrodes ont été placées selon le système international 10-20 en un montage référentiel. L'électroculogramme (EOG) a été enregistré grâce à deux électrodes

placées sur le pourtour des yeux et l'électromyogramme (EMG) par trois électrodes placées sur les muscles mentonniers. Les électrodes de référence ont été placées sur les lobes d'oreilles (références liées) et une électrode sur le front assurait la mise à la terre. Les signaux EEG, EOG et EMG ont été enregistrés à l'aide d'un système d'amplificateurs 15A54 (Astro-Med, Grass Model 15, gain 10 000, bandes de passage 0.3-100 Hz, -6dB). Ils ont été numérisés suivant un taux d'échantillonnage de 256 Hz par le programme commercial Harmonie (Stellate Systems, Montréal, Canada). Chaque enregistrement comportait une période de quatre minutes où le sujet avait les yeux ouverts. Le participant devait relaxer tout en fixant un point situé sur le mur. Il recevait comme consignes d'essayer autant que possible de garder les yeux ouverts sans cligner des yeux et de ne pas bouger.

### **2.3.2 Méthode d'analyse : Analyse spectrale de l'EEG à l'éveil**

Des analyses quantifiées de l'EEG ont été effectuées via des transformations rapides de Fourier par un logiciel commercial (Sensa, Stellate System, Montréal, Canada) sur la dérivation centrale gauche (C3). Advenant le cas où la dérivation centrale gauche ne pouvait être analysée, la dérivation droite fût utilisée (C4). Ces transformations ont été exécutées sur des mini-époques de 2 secondes avec une résolution spectrale de 0.5 Hz et une fenêtre de lissage de type sinus-cosinus. Les époques contenant des artéfacts ont été rejetées lors d'une inspection visuelle puis éliminées des analyses finales. La moyenne de puissance spectrale a été calculée sur un minimum de 18 secondes pour chaque EEG d'éveil. Il est à noter qu'une moyenne de 70.73 secondes d'enregistrement a été obtenue pour l'ensemble des EEGs colligés. Le critère minimal n'a été utilisé que pour 4 sujets afin de nous permettre d'augmenter le nombre d'EEG valide. La puissance absolue a été calculée selon les mini-bandes de fréquences de 1 Hz comprises entre 0.5 et 32 Hz.

## **2.4 Tâche psychomotrice de vigilance visuelle (PVT)**

Le PVT d'une durée de 10 minutes est sensible aux effets de la privation de sommeil ainsi qu'aux variations circadiennes sans toutefois être sensible aux effets de pratique (Dinges, 1992). Lors de cette tâche, le sujet doit répondre à un stimulus visuel présenté aléatoirement dans un délai variant entre 2000 et 6000 millisecondes en pressant le plus rapidement possible un bouton avec le pouce de la main dominante. Le stimulus visuel consiste en un compteur de quatre lumières de trois millimètres de hauteur indiquant l'accroissement du passage du temps en millisecondes. Le sujet doit presser le bouton afin d'arrêter cette horloge numérique et un délai de 1,5 seconde lui était alloué afin de lire sa performance. Les variables dépendantes utilisées aux fins d'analyses étaient :1) le nombre d'omissions (réponse montrant une latence supérieure à 500 ms) 2) la médiane des temps de réaction 3) les temps de réaction optimaux et minimaux (se situant dans les 10% plus rapides et les 10% plus lents).

## **2.5 Évaluation subjective de la vigilance**

L'évaluation subjective des sujets a été quantifiée à l'aide d'une échelle analogue visuelle (VAS) d'une longueur de 10 centimètres (McCormack et al., 1988). Les sujets devaient quantifier leur vigilance en apposant un trait sur la ligne horizontale correspondant à un continuum de très endormi à très éveillé. Cette mesure est également sensible à la privation de sommeil et aux variations circadiennes (Monk et al., 1997b). Les résultats ont été transformés en proportion par rapport au début de la ligne.

## **3. Déroulement de la recherche**

Le récapitulatif des temps d'administration des diverses mesures de vigilance pour les deux protocoles est illustré dans la figure 1 de la page 69.

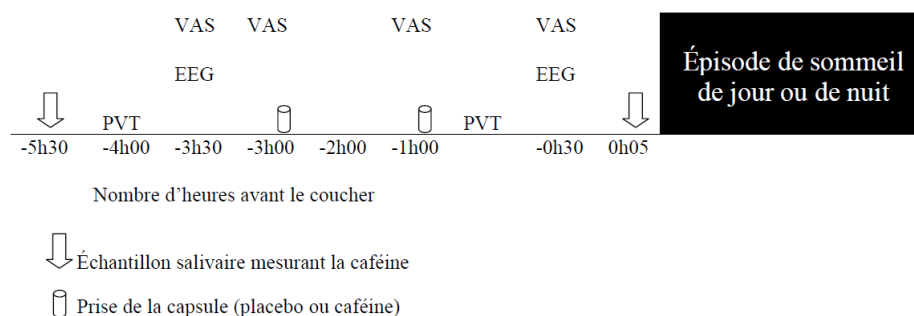


Figure 1 : Temps d'administration des mesures de vigilance pour les études 1 et 2.

### 3.1 Étude 1 : Administration de la caféine durant la nuit (N200-MOD)

Une nuit de dépistage, effectuée au laboratoire de chronobiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal dans le mois précédant la première nuit expérimentale, a permis d'une part de s'assurer de la qualité du sommeil des sujets et d'autre part, de constituer une première nuit d'adaptation à l'environnement. De plus, durant cette soirée, les sujets ont pratiqué chaque tâche de vigilance afin qu'ils se familiarisent avec chacune de celles-ci. Suite à la nuit de dépistage, les sujets se sont présentés au laboratoire de chronobiologie pour deux séjours incluant deux nuits et une journée, chacun des séjours étant séparé par un mois d'intervalle. Les sujets de ce protocole devaient maintenir un cycle d'éveil et de sommeil régulier et compléter les agendas de sommeil la semaine précédant chacun des deux séjours. Ainsi, les heures de lever et de coucher en laboratoire ont été basées sur celles adoptées par le sujet lors de la semaine précédente ( $\pm 30$  minutes des heures convenues en fonction de leur horaire habituel). Chacun des deux séjours a été espacé par un mois afin d'éliminer les effets résiduels de la privation de sommeil et permettre la réalisation des deux séjours lors de la même phase menstruelle (folliculaire) chez les sujets femmes.

Lors de leur premier séjour, les sujets étaient attitrés à une condition (caféine ou placebo) selon un ordre contrebalancé et à double insu. Lors de la première nuit

d'expérimentation, les sujets arrivaient au laboratoire en soirée afin d'effectuer une nuit d'adaptation. Le jour suivant, les sujets pouvaient effectuer leurs activités quotidiennes jusqu'à la fin de l'après-midi afin de revenir au laboratoire huit heures avant leur heure habituelle de coucher. Afin de réduire les effets de sevrage de caféine durant les nuits d'expérimentation en laboratoire, les sujets pouvaient boire leur quantité habituelle de caféine dans la matinée, et ce, jusqu'à midi. Aucune consommation d'alcool n'était permise les jours d'expérimentation et les siestes étaient proscrites. Les sujets devaient également éviter l'utilisation de médicaments en vente libre. Lors de la deuxième nuit expérimentale, une privation de sommeil était amorcée et les sujets restaient éveillés jusqu'au lendemain matin où un épisode de sommeil de jour était amorcé une heure après leur heure habituelle de lever. Ainsi, les sujets étaient éveillés durant 25 heures consécutives. Lors de la privation de sommeil, les participants devaient rester en position semi-assise sur leur lit dans une lumière ambiante inférieure à 15 lux. Des assistants de recherche étaient présents constamment afin de s'assurer que les sujets restaient éveillés. Ils pouvaient lire, écouter de la musique ou des films entre chaque mesure de vigilance.

Les sujets ont reçu une capsule contenant la moitié de la dose de caféine (100 mg) ou le placebo (capsules identiques) deux heures avant leur heure habituelle de lever et une capsule contenant le reste de la dose ou le placebo à leur heure habituelle de lever. Les concentrations salivaires de caféine ont été collectées deux fois soit 2.5 heures avant la première dose de caféine et 55 minutes après la deuxième dose afin de permettre la comparaison entre les niveaux de caféine avant et après l'administration des deux capsules. La mesure de vigilance subjective a été effectuée en quatre occasions soit une heure puis 30 minutes avant la première capsule, au moment de la prise de la deuxième capsule et 30 minutes après celle-ci. La moyenne des deux mesures de vigilance subjective échantillonnées avant la prise de caféine a été effectuée de même que la moyenne des deux mesures de vigilance subjective échantillonnées après la deuxième capsule. Les mesures de vigilance psychomotrice ont été effectuées 45 minutes avant la prise de la première capsule et 15 minutes après la prise de la deuxième capsule. Les enregistrements EEG d'éveil ont

été effectués 30 minutes avant la première capsule et 30 minutes également après la deuxième capsule.

### **3.2 Étude 2 : Administration de la caféine en soirée (S200-LEG)**

Les sujets se sont présentés au laboratoire de chronobiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal pour trois nuits non consécutives, chacune étant séparée par 6 à 9 jours. La première nuit a servi à la fois de nuit d'adaptation et de dépistage de troubles du sommeil. Durant cette soirée, les sujets ont pratiqué chaque tâche de vigilance une fois.

Chaque semaine précédant les deux séjours expérimentaux, les participants ont complété quotidiennement un agenda de sommeil. Les heures de lever et de coucher du sujet en laboratoire ont été calculées en se basant sur le cycle d'éveil et de sommeil maintenu par les sujets. Les participants devaient se restreindre de consommer breuvages et nourritures contenant de la caféine ou de l'alcool à partir de midi le jour du protocole. Ils devaient également éviter tous médicaments en vente libre et de faire des siestes ce même jour. À leur arrivée au laboratoire pour les nuits expérimentales (huit heures avant leur heure habituelle de coucher), les sujets ont été attirés à la condition caféine ou placebo dans un ordre contrebalancé et à double insu. Trois heures avant leur heure habituelle de coucher, les sujets ont reçu une capsule contenant la moitié de la dose de caféine prévue (100 mg) ou un placebo (capsules identiques). Ils ont reçu la dose restante une heure avant leur heure de coucher. Durant la soirée, les sujets devaient rester en position semi-assise sur leur lit dans une lumière ambiante au-dessous de 15 lux.

Les concentrations salivaires de caféine ont été collectées deux fois soit 2.5 heures avant la première dose de caféine et 55 minutes après la deuxième dose afin de permettre la comparaison des niveaux de caféine avant et après l'administration des deux capsules. La mesure de vigilance subjective a été effectuée en quatre occasions soit une heure puis 30 minutes avant la première capsule, lors de la prise de la deuxième capsule et 30 minutes après celle-ci. La moyenne des deux mesures de vigilance subjective échantillonnées avant la prise de la première capsule a été effectuée de même que la moyenne des deux mesures



de vigilance subjective échantillonnées après la deuxième capsule. Les mesures de vigilance psychomotrice ont été effectuées 45 minutes avant la prise de la première capsule et 15 minutes après la prise de la deuxième capsule. Les enregistrements EEG d'éveil ont été effectués 30 minutes avant la première capsule et 30 minutes après la deuxième capsule. Durant la soirée, les sujets pouvaient lire ou écouter des films entre les différentes mesures de vigilance.

#### **4. Analyses statistiques**

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le programme Statistica 6.0 (© Statsoft, Inc. 1984-2001). Chaque variable analysée a été soumise à un test de Shapiro-Wilk afin de s'assurer de sa distribution normale. Toutes les variables ayant une distribution non normale, donc significative au test de Shapiro-Wilk, ont été transformées en logarithme. Pour l'étude 1, les variables transformées en logarithme comprennent la caféine salivaire, la vigilance subjective, la médiane des temps de réaction au PVT et la puissance spectrale en EEG d'éveil. Pour l'étude 2, les variables transformées en logarithme sont la caféine salivaire, la médiane des temps de réaction au PVT et la puissance spectrale en EEG d'éveil. Un test de Levene a été effectué afin de s'assurer de l'homogénéité des variances des groupes de sujets jeunes et d'âge moyen pour chacune des variables. Dû à l'absence de certaines données, le nombre de sujets inclus dans les analyses peut varier, mais est alors spécifié. Lorsque moins de 10 % des données étaient manquantes, ces dernières ont été remplacées par la méthode de Yates. Tous les p dérivés d'analyse de variance à mesures répétées à plus de deux niveaux sont basés sur la correction de degré de liberté de Huynh-Feldt. Cependant, les degrés de liberté originaux sont rapportés. Les interactions significatives ont été décomposées à l'aide d'analyses d'effet simple.

Dans le cas où une variable n'était pas homogène, et ce, malgré l'application de transformation, des statistiques non paramétriques ont été appliquées. Ainsi, des tests de Mann-Whitney ont permis de comparer la moyenne des rangs des groupes de jeunes et

d'âge moyen pour chacune des conditions (caféine et placebo). Afin d'évaluer la différence entre deux temps de mesure pour chaque condition, des tests de Wilcoxon pairés ont été choisis.

Des analyses de variance à un facteur indépendant (groupe d'âge: jeunes et personnes d'âge moyen) et une mesure répétée (condition: placebo et caféine) ont été effectuées afin de comparer la consommation hebdomadaire de caféine et d'alcool ainsi que les heures habituelles de lever et de coucher durant les deux semaines précédant l'admission au laboratoire dans chacune des deux études. Des analyses de variance (ANOVA) mixtes à un facteur indépendant (groupe d'âge: jeunes Vs personnes d'âge moyen) et deux mesures répétées (temps: avant caféine et après caféine et condition: placebo et caféine) ont été effectuées afin de comparer les mesures de caféine salivaire, de vigilance subjective, du PVT et de l'EEG d'éveil dans chacune des deux études. Des analyses corrélationnelles de Pearson entre l'indice de masse corporelle et les mesures salivaires de caféine (concentrations avant et après l'administration des capsules de caféine) ont été effectuées pour chacun des groupes d'âge. De même, nous avons vérifié si l'augmentation de caféine salivaire (défini comme la concentration de caféine salivaire après l'administration de la caféine moins la concentration avant l'administration de la caféine) était corrélée avec l'indice de masse corporelle. Des tests paramétriques de Student à groupe indépendant ont permis de comparer l'indice de masse corporelle, les groupes de jeunes (20-30ans) et d'âge moyen (45-60ans) dans chacune des deux études.

## Résultats

### Étude 1 : Administration de la caféine durant la nuit chez les consommateurs modérés (N200-MOD)

#### 1.1 Variables descriptives

Le tableau II de la page 75 présente les moyennes et écarts-types des variables descriptives de l'étude 1. Les analyses ont montré une différence significative entre les deux groupes d'âge au niveau de l'indice de masse corporelle ( $t(20)=2,2$ ,  $p=0,04$ ), indiquant que l'indice de masse corporelle est significativement plus élevé chez les personnes d'âge moyen que chez les sujets jeunes. Cependant, aucune corrélation significative n'a été observée chez les jeunes et les personnes d'âge moyen entre l'indice de masse corporelle et les concentrations de caféine salivaire avant et après l'administration de la caféine ( $r<-0,39$ ;  $p>0,05$  dans tous les cas) ni entre l'indice de masse corporelle et l'augmentation de concentration de caféine ( $r<0,27$ ;  $p>0,05$ ).

Aucun effet de groupe d'âge, de condition, ni d'interaction n'a été trouvé pour la consommation hebdomadaire en caféine et en alcool, indiquant une consommation comparable de caféine et d'alcool dans les deux groupes d'âge avant les deux conditions expérimentales. Les analyses comparant les heures de lever n'ont montré aucun effet significatif. Un effet du groupe d'âge a été observé pour les heures de coucher ( $F(1,22)=5,6$ ;  $p=0,03$ ) indiquant que les jeunes se couchaient significativement plus tard que les individus d'âge moyen.

Variables descriptives de l'étude 1				
Variables	Jeunes (20-30 ans)		Personnes d'âge moyen (45-60 ans)	
Moyenne d'âge	24,1 (3,3)		53,8 (3,9)	
Indice de masse corporelle <sup>1</sup>	22 (1,6)		24,1 (2,8)	
	Placebo	Caféine	Placebo	Caféine
Consommation de caféine (mg par jour)	160 (102)	149(81)	182 (88)	195 (114)
Consommation d'alcool (nombre de consommations par jour)	0,8 (0,7)	1 (1,7)	0,6 (0,4)	0,4 (0,5)
Heures de lever (hh :mm)	7:25 (0:51)	7:16 (1:00)	6:56 (0:35)	6:50 (0:46)
Heures de coucher <sup>1</sup>	23:40 (1 :10)	23:32 (0:57)	22:48 (0 :37)	23:17 (0 :54)
Durée du temps passé au lit	7:45 (1:37)	7:44 (0:56)	8:08 (0:42)	7:33 (0:58)

<sup>1</sup> $p \leq 0.05$  comparaison inter-groupe

Tableau II: Moyennes (et SD) pour l'âge, l'index de masse corporelle, les heures de lever et de coucher, la consommation de caféine et d'alcool pour les deux semaines précédant les séjours en laboratoire pour l'étude 1 N200-MOD.

## 1.2 Mesures salivaires de caféine

La figure 2 de la page 76 présente les concentrations de la caféine salivaire aux deux temps de mesures pour la condition caféine et placebo, selon le groupe d'âge. Les analyses statistiques ont démontré un effet d'interaction significatif *condition X temps* ( $F(1,19)=192,9; p<0,0001$ ), mais aucun effet du groupe d'âge ni d'interaction avec l'âge. L'analyse d'effet simple montre que la concentration en caféine salivaire est

significativement ( $F, 1,19)= 186,6$   $p<0,0001$ ) plus élevée au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition caféine. Aucun effet n'est présent pour la condition placebo.

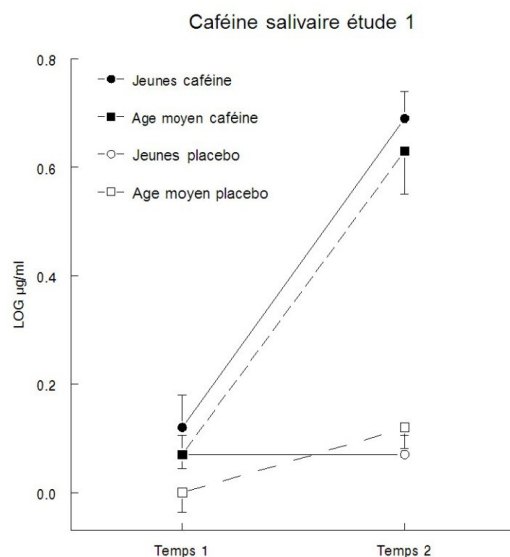


Figure 2 : Concentration de caféine salivaire (moyennes et erreurs standard de la moyenne) avant et après l'administration de 200 mg caféine durant la nuit dans les deux groupes d'âge.

### 1.3 Mesures de vigilance subjective (EVA)

La figure 3 de la page 77 présente la vigilance subjective des sujets jeunes et d'âge moyen pour la condition caféine et placebo, aux deux temps de mesures. Un effet d'interaction significatif *condition X temps* ( $F(1,22)=20$ ,  $p=0,0002$ ) a été trouvé. L'analyse d'effet simple indique que la vigilance subjective est significativement ( $F(1,22)=8$ ,  $p=p<0,007$ ) plus basse au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition placebo. De même, la vigilance subjective est significativement ( $F(1,22)=9$   $p=p<0,007$ ) plus élevée suite à la prise de la deuxième capsule dans la condition caféine comparée au temps 1. Aucun effet significatif du groupe d'âge ou d'interaction avec l'âge n'a été trouvé.

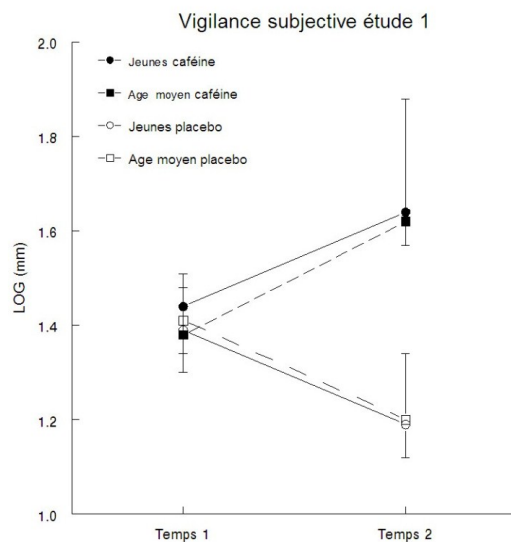


Figure 3: Vigilance subjective (moyennes et erreur standard de la moyenne) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge.

#### 1.4 Mesure de vigilance psychomotrice (PVT)

Les figures 4, 5 et 6 des pages 79, 80 et 81 présentent respectivement la médiane des temps de réaction, le nombre d'omissions et la moyenne des temps de réaction des 10 % plus lents au PVT pour les deux groupes d'âge et les deux conditions, aux deux temps de mesure. Un effet d'interaction *condition X temps* significatif ( $F(1,21)=17,3$ ,  $p=0,0004$ ) a été observé pour la vitesse médiane. Les analyses d'effet simple démontrent que la vitesse des sujets est significativement plus rapide ( $F(1,21)=15$ ,  $p=0,0009$ ) suite à la prise de la deuxième capsule de caféine comparée au temps 1. Aucun effet n'a été trouvé dans la condition placebo. Un effet simple au niveau de l'âge a également été trouvé ( $F(1,21)=7,11$ ,  $p=0,014$ ) indiquant que les sujets jeunes ont des vitesses médianes plus basses que les sujets d'âge moyen.

Des tests de Wilcoxon ont révélé que les sujets des deux groupes avaient une augmentation significative ( $z=4,2$ ,  $P=0,00003$ ) du nombre d'omissions au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition placebo. Nous avons observé que les sujets des deux groupes avaient une diminution significative ( $z=2,6$ ,  $p=0.01$ ) du nombre d'omission au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition caféine. Aucun effet d'*âge* n'a été trouvé dans les deux conditions.

Un effet d'interaction significatif ( $F(1,21)=18,382$ ,  $p=0,00033$ ) *condition X temps* a été observé au niveau de la moyenne des temps de réaction des 10% plus lents. Les analyses d'effet simple indiquent que les sujets ayant consommé la deuxième capsule de caféine sont significativement ( $F(1,21)= 12,9$ ,  $p=0,002$ ) plus rapides comparé au temps 1. Aucun effet n'a été trouvé dans la condition placebo. Un effet simple significatif d'*âge* ( $F(1,21)=8,8062$ ,  $p=0,00735$ ) indique que les sujets plus jeunes ont une moyenne des temps de réaction des 10 % plus rapides moins élevée que les sujets d'âge moyen.

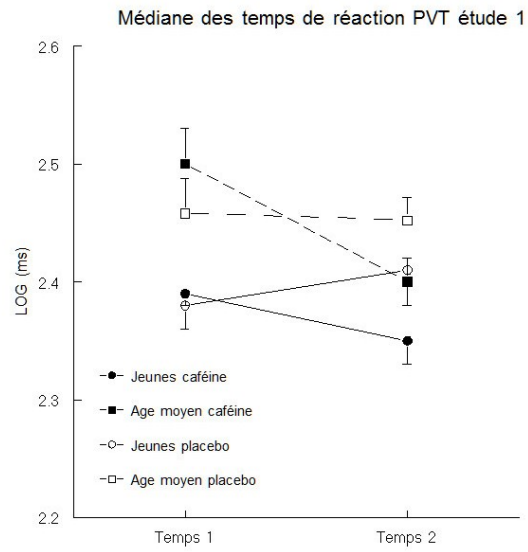


Figure 4 : Médiane (moyennes et erreurs standard de la moyenne) des temps de réaction au PVT avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge.



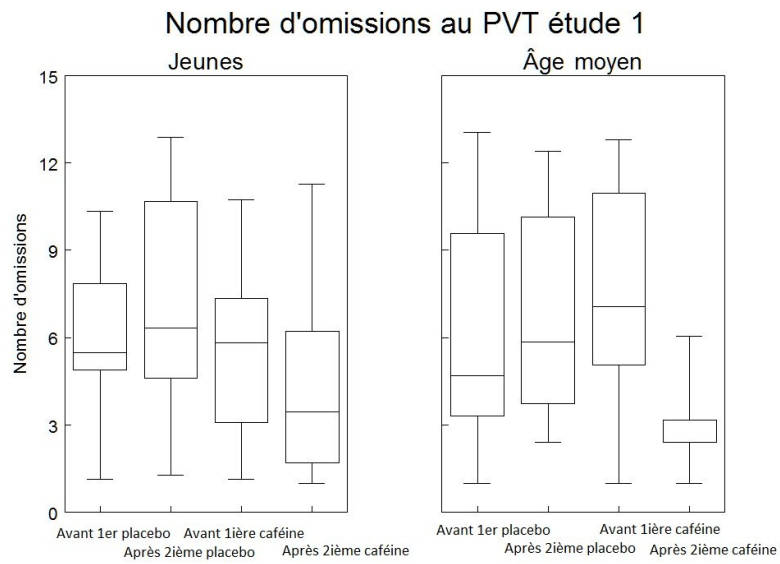


Figure 5: Nombre d'omissions au PVT (médianes et étendues) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge.

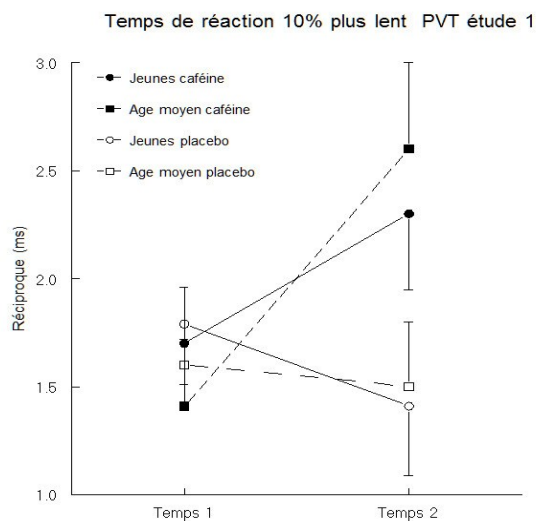


Figure 6: Temps de réaction des 10% plus lent au PVT (moyennes et erreurs standard de la moyenne) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge.

### 1.5 Analyse spectrale

Le tableau III de la page 82 présente l'ensemble des effets observés suite aux ANOVAs à mesures répétées effectuées sur la puissance spectrale de chacune des mini-bandes de 1 Hz entre 0 et 32 HZ pour les deux conditions et les deux groupes d'âge.

Analyse spectrale pour l'étude 1				
Effet	Âge	Condition X âge	Condition X temps	Condition X temps X âge
Degré de liberté	(1,20)	(1,20)	(1,20)	(1,20)
Fréquences (Hz)				
0.5-1	F=6,3, p=0.02			
1-2	F=10,1, p=0,005			
2-3	F=9,5, p=0.006			
3-4	F=8, p=0.01			
4-5	F=6,8, p=0,017			
5-6				
6-7				
7-8			F=8,1, p=0,01	
8-9			F=15,1, p=0.01	
9-10			F=11,7, p=0,003	
10-11				F=4,73 p=0,04
11-12				
12-13				F=4,8, p=0,04
13-14			F=4,7, p=0,04	
14-15				
15-16			F=10, p=0,005	
16-17			F=15,4, p=0,0008	
17-18				F=4,9, p=0,04
18-19			F=10,8, p=0,004	
19-20			F=13,2, p=0,009	
20-21			F=15,7, p=0,001	
21-22				F=7,9, p=0,01
22-23			F=11, p=0,003	
23-24			F=11, p<0,001	
24-25				
25-26		F=4,7, p=0,04.	F=9,7, p=0,005	
26-27			F=8, p=0,01	
27-28				
28-29				
29-30				
30-31				
31-32				

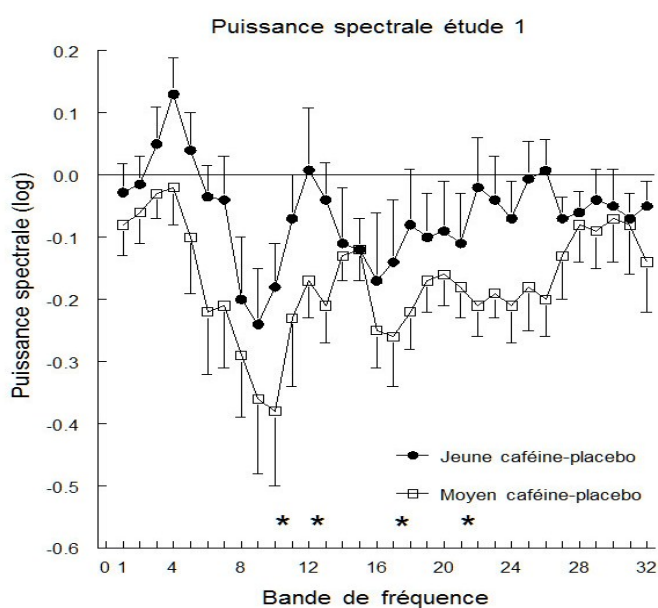
Tableau III: Résultats de l'ANOVA à mesures répétées effectuées afin de comparer la puissance spectrale de chacune des mini-bandes de 1 Hz entre 0 et 32 HZ entre les deux conditions expérimentales et les deux groupes d'âge.

Une interaction *condition X temps X âge* a été observée entre 10-11 Hz, 12-13 Hz, 17-18 Hz et 21-22 Hz. Une interaction significative *condition X temps* a été trouvée pour les fréquences 10-11 Hz ( $F=9,5$ ,  $p=0,006$ ), 12-13 Hz ( $F=10,4$ ,  $p=0,004$ ), 17-18 Hz ( $F=18,2$ ,  $p=0,0004$ ) et 21-22 Hz ( $F=21,1$ ,  $p=0,0002$ ) dans le groupe d'âge moyen. Aucune interaction significative *condition X temps* n'a été trouvée chez les jeunes. Les analyses d'effets simples indiquent que dans le groupe d'âge moyen, la puissance spectrale de 10-11 Hz est significativement ( $F(1,20)=8,4$ ,  $p=0,009$ ) plus élevée au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition placebo. Les analyses d'effets simples indiquent que la puissance spectrale des fréquences 12-13 Hz ( $F(1,20)=9,1$ ,  $p=0,007$ ), 17-18 Hz ( $F(1,20)=20,6$ ,  $p=0,0002$ ), 21-22 Hz ( $F(1,20)=21,9$ ,  $p=0,0001$ ) est significativement plus faible au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition caféine.

Une interaction *condition X âge* a été observée au niveau des fréquences 25-26 Hz. Les analyses d'effet simple indiquent que chez les personnes d'âge moyen, la puissance spectrale de la condition caféine est significativement ( $F(1,20)=4,6$ ,  $p=0,05$ ) plus faible que la condition placebo.

Des interactions significatives *condition X temps* ont été trouvées entre 7 et 10 Hz, entre 13 et 16 Hz, entre 18-21 Hz et entre 22 et 26 Hz. Les analyses d'effet simple indiquent que la puissance spectrale des sujets est significativement plus faible au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition caféine pour les fréquences 7-8 Hz ( $F(1,20)=10,8$ ,  $p=0,004$ ), 8-9 Hz ( $F(1,20)=10,9$ ,  $p=0,004$ ), 9-10 Hz ( $F(1,20)=11,4$ ;  $p=0,003$ ), 13-14 Hz ( $F(1,20)=8,1$ ,  $p=0,01$ ); 15-16 Hz ( $F(1,20)=8,4$ ,  $p=0,009$ ), 16-17 Hz ( $F(1,20)=23,6$ ,  $p=0,0001$ ) 18-19 Hz ( $F(1,20)=17,4$ ,  $p=0,0005$ ) 19-20 Hz ( $F(1,20)=30$ ,  $p=0,00003$ ) 20-21 Hz ( $F(1,20)=32,3$ ,  $p=0,00002$ ), 22-23 Hz ( $F(1,20)=13,1$ ,  $p=0,002$ ), 23-24 Hz ( $F(1,20)=18,9$ ,  $p=0,0003$ ) 25-26 Hz ( $F(1,20)=8,28$ ,  $p=0,009$ ), 26-27 Hz ( $F(1,20)=6,7$ ,  $p=0,02$ ) ( $F(1,20)$ ). Les analyses d'effet simple indiquent que la puissance spectrale est significativement plus élevée au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition placebo pour les fréquences 8-9 Hz ( $F(1,20)=7$ ,  $p=0,02$ ), 9-10 Hz ( $F(1,20)=7,3$ ;  $p=0,01$ ).

Un effet d'âge a été observé entre 0.5 et 5 Hz indiquant que les sujets d'âge moyen ont significativement moins de puissance spectrale que les sujets jeunes. La figure 7 de la page 84 présente la différence de puissance spectrale entre la condition caféine et la condition placebo pour chaque groupe d'âge et chaque mini-bande.



\* *interaction triple condition X temps X âge significative.*

Figure 7: Puissance spectrale de la condition caféine moins la condition placebo (moyennes et erreurs standard de la moyenne) pour les deux groupes d'âge.

## **Étude 2 : Administration de la caféine durant la soirée chez les consommateurs légers (S200-LEG)**

### **2.1 Variables descriptives**

Le tableau IV de la page 86 présente l'ensemble des données descriptives colligées pour l'étude 2. Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les deux groupes de sujets au niveau de l'indice de masse corporelle. Aucun effet de groupe d'âge, de condition, ni d'interaction n'a été trouvé pour la consommation hebdomadaire en caféine et en alcool indiquant une consommation comparable de caféine et d'alcool dans les deux groupes d'âge et avant les deux conditions expérimentales. Un effet du groupe d'âge a été observé pour les heures de lever ( $F(1,22)=9,151$ ;  $p=0.00062$ ) indiquant que les personnes d'âge moyen se levaient significativement plus tôt que les jeunes. De plus, un effet du groupe d'âge a été observé pour les heures de coucher ( $F(1,22)= 7,08$ ,  $p=0,014$ ) indiquant que les jeunes se couchent significativement plus tard que les personnes d'âge moyen.

Variables descriptives de l'étude 2				
Variables	Groupe jeunes consommateurs modérés (20-30 ans)		Groupe consommateurs modérés âge moyen (45-60 ans)	
Moyenne d'âge	21,7 (1,7)		51,5 (4,0)	
Indice de masse corporelle	23,0 (2,3)		24,5 (4,1)	
	Placebo	Caféine	Placebo	Caféine
Consommation de caféine (mg par jour)	7,0 (13,0)	12,0(18,0)	15,0 (18,0)	22,0 (21,0)
Consommation d'alcool (nombre de consommations par jour)	0,3 (0,4)	0,00 (0,0)	0,2 (0,3)	0,1 (0,2)
Heures de lever (hh :mm)	7:44 (0:54)	7:49 (1:01)	6:43 (0:45)	6:46 (0:41)
Heures de coucher <sup>1</sup>	23:34 (0:49)	23:42 (0:46)	22:52 (0:37)	22:52 (0:39)
Durée du temps passé au lit	8:09 (0:27)	8:06 (0:03)	7:51 (0:53)	7:43 (0:43)

<sup>1</sup> $p \leq 0.05$  comparaison inter-groupe

Tableau IV: Moyennes (et déviations standard) pour l'âge, l'index de masse corporelle, les heures de lever et de coucher, la consommation de caféine et d'alcool pour les semaines avant les séjours en laboratoire pour l'étude S200-LEG.

## 2.2 Mesure salivaire de caféine

La figure 8 de la page 87 présente la concentration de la caféine salivaire aux deux temps de mesures pour la condition caféine et placebo. Les analyses statistiques ont démontré un effet d'interaction significatif *condition X temps* ( $F(1,22)=118,6$ ,  $p<0,0001$ ). Les analyses d'effet simple indiquent que les sujets de la condition placebo ont significativement ( $F(1,22)=5,4$ ,  $p=0,03$ ) moins de concentration de caféine salivaire au

temps 2 qu'au temps 1. L'analyse révèle également que lors de la condition caféine, les sujets ont significativement ( $F(1,22)=97,2$ ,  $p<0,00001$ ) plus de caféine salivaire au temps 2 comparativement au temps 1. Aucun effet du groupe d'âge ni d'interaction avec l'âge n'a été trouvé.

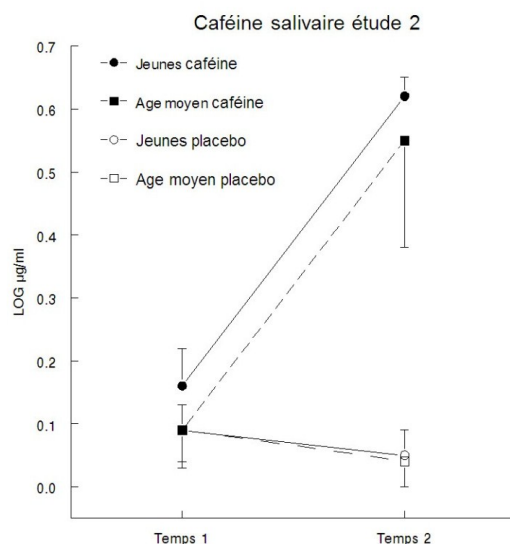


Figure 8: Concentration de caféine salivaire (moyennes et erreurs standard de la moyenne) avant et après l'administration de 200 mg de caféine durant la nuit dans les deux groupes d'âge.

### 2.3 Mesure de vigilance subjective

La figure 9 de la page 88 présente la vigilance subjective des sujets jeunes et d'âge moyen pour la condition caféine et placebo, aux deux temps de mesures. Un effet simple de *temps* significatif ( $F(1,22)=22,8$ ,  $p=0,00009$ ) a été observé indiquant que la vigilance subjective diminue au temps 2 comparativement au temps 1, peu importe la condition. Aucun autre effet significatif n'a été trouvé.



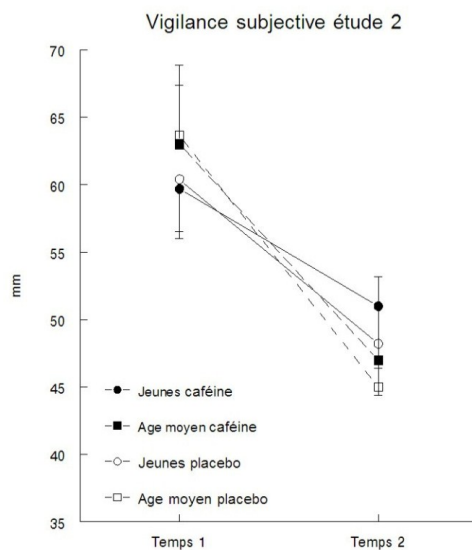


Figure 9: Vigilance subjective (moyennes et erreurs standard de la moyenne) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge.

## 2.4 Mesure de vigilance psychomotrice (PVT)

Les figures 10 et 11 des pages 89 et 90 présentent respectivement la médiane des temps de réaction et la moyenne des temps de réaction des 10 % plus lents au PVT selon les deux conditions pour les deux groupes d'âge, aux deux temps de mesures. Un effet d'interaction significatif ( $F(1,19)=13,52$ ,  $p=0,002$ ) *condition X temps* a été observé au niveau de la médiane des temps de réaction. Les analyses d'effet simple indiquent que les sujets ont des temps de réaction significativement ( $F(1,19)=16,6$ ,  $p=0,006$ ) plus rapides lors du temps 2 comparé au temps 1 pour la condition caféine. Aucun effet n'est présent dans la condition placebo. Aucun effet d'âge ou d'interaction avec l'âge a été trouvé pour cette variable. Un effet d'interaction significatif ( $F(1,19)=8,5$ ,  $p=0,009$ ) *condition X temps* a été observé au niveau de la moyenne des temps de réaction des 10 % plus lents. Les analyses

d'effet simple indiquent que les sujets ont une moyenne des temps de réaction des 10 % plus lents moins élevée au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition caféine. Aucun effet n'est présent dans la condition placebo. Aucun effet d'âge ou d'interaction avec cette variable n'a été trouvé. Des tests de Mann-Whitney ont révélé que les sujets d'âge moyen avaient significativement ( $Z=2,2$ ,  $p=0,03$ ) plus d'omissions au temps 1 dans la condition placebo que les sujets jeunes. Aucun effet de condition n'a été trouvé. Aucun effet n'a été observé au niveau de la moyenne des temps de réaction des 10% plus rapides. Aucun d'âge n'a été trouvé pour le PVT.

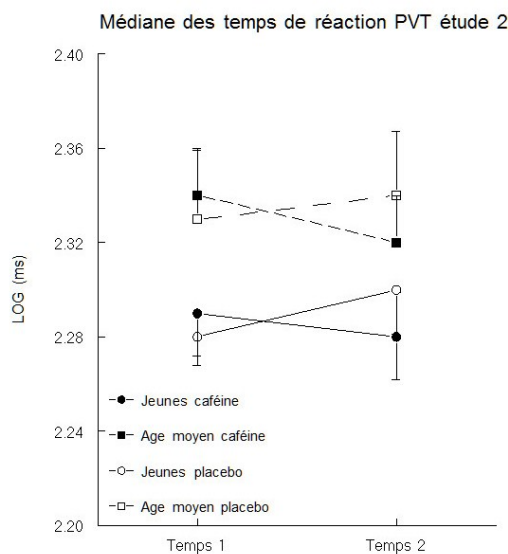


Figure 10 : Médiane des temps de réaction au PVT (moyennes et erreurs standard de la moyenne) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de nuit dans les deux groupes d'âge.

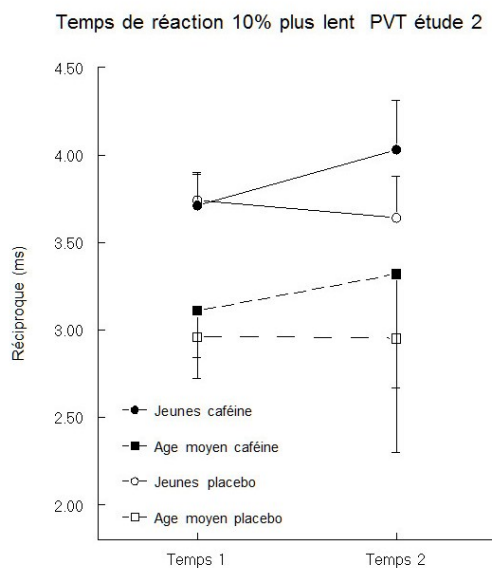


Figure 11 : Moyenne des temps de réaction des 10 % plus lent au PVT (moyenne et erreur standard) avant et après l'administration de la caféine et du placebo au cours de la nuit dans les deux groupes d'âge.

## 2.5 Analyse spectrale

Les tableaux V et VI des pages 91 et 92 présentent l'ensemble des effets observés suite aux ANOVAs à mesures répétées faites sur chaque puissance spectrale de chaque mini-bande de 1 Hz entre 0 et 32 HZ.

Analyse spectrale pour les fréquences comprises entre 0 et 14 Hz pour l'étude 2						
Effet	Âge	Temps	Condition	Condition X X âge	Condition X temps	Condition X temps X âge
Degré de liberté	(1,22)	(1,22)	(1,22)	(1,22)	(1,22)	(1,22)
<b>Fréquences (Hz)</b>						
0-1	F=13,36, p=0,001	F=8,86, p=0,007				
1-2				F=4,38, p=0,05		
2-3	F=8,94, p=0,007	F=5,27, p=0,03				
3-4	F=7,07, p=0,01	F=6,22, p=0,02				
4-5	F=9,5, p=0,005	F=10,78, p=0,003				
5-6	F=7,48, p=0,01	F=16,45, p=0,0005				
6-7		F=9,03, p=0.006		F=7,26, p=0,01		
7-8					F=6,47, p=0,02	
8-9					F=13,89, p=0,001	
9-10			F=4,3, p=0,05			
10-11						F=7,83, p=0,01
11-12						F=4,32, p=0,05
12-13						F=6,68, p=0,02
13-14		F=10,91, p=0,003	F=6,96, p=0,01			

Tableau V: Résultats de l'ANOVA à mesures répétées effectuées afin de comparer la puissance spectrale de chacune des mini-bandes de 1 Hz entre 0 et 14 HZ entre les deux conditions expérimentales et les deux groupes d'âge.

<b>Analyse spectrale pour les fréquences comprises entre 14 et 32 Hz pour l'étude 2</b>						
<b>Effet</b>	<b>Temps</b>	<b>Condition</b>	<b>Condition X âge</b>	<b>Condition X temps</b>	<b>Temps X âge</b>	<b>Condition X temps X âge</b>
<b>Degré de liberté</b>	(1,22)	(1,22)	(1,22)	(1,22)	(1,22)	(1,22)
<b>Fréquences (Hz)</b>						
<b>14-15</b>	F=24,06, p<0,0001	F=7,9, p=0,01				
<b>15-16</b>	F=17,55, p=0,0004					
<b>16-17</b>	F=5,83, p=0,02					
<b>17-18</b>	F=5,49, p=0,03					
<b>18-19</b>	F=13,89, p=0,001					
<b>19-20</b>	F=5,25, p=0,03			F=6,09, p=0,02		
<b>20-21</b>	F=5,66, p=0,02					
<b>21-22</b>	F=17,36, p=0,0004					
<b>22-23</b>	F=11,29, p=0,002	F=9,06, p=0,006				
<b>23-24</b>	F=16,09, p=0,0006	F=4,56, p=0,04				
<b>24-25</b>	F=14,46, p=0,001	F=9,73, p=0,005				
<b>25-26</b>	F=13,42, p=0,001	F=17,62, p=0,0004				
<b>26-27</b>	F=16,27, p=0,0006					
<b>27-28</b>	F=-10,78, p=0,003					
<b>28-29</b>	F=5,69, p=0,03					
<b>29-30</b>	F=8,9, p=0,007					
<b>30-31</b>	F=5,04, p=0,04					
<b>31-32</b>	F=17,72, p=0,0004					

Tableau VI: Résultats de l'ANOVA à mesures répétées effectuées afin de comparer la puissance spectrale de chacune des mini-bandes de 1 Hz entre 0 et 14 HZ entre les deux conditions expérimentales et les deux groupes d'âge.

Une interaction *condition X temps X âge* a été trouvée pour les fréquences 10-13 Hz, 20-21 Hz et 30-31 Hz. Une interaction *condition X temps* a été trouvée seulement dans le groupe des sujets d'âge moyen pour les fréquences 10-11 Hz ( $F=4,6$ ,  $p=0,04$ ), 20-21 Hz ( $F=9,1$ ,  $p=0,006$ ) et 30-31 Hz ( $F=15,5$ ,  $p=0,0007$ ). Aucune interaction *condition X temps* n'a été trouvée chez les jeunes. Les analyses d'effet simple indiquent que les sujets d'âge moyen ont significativement moins de puissance spectrale au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition caféine seulement pour les fréquences 10-11 Hz ( $F(1,22)=7,6$ ,  $p=0,01$ ), 20-21 Hz ( $F(1,22)=21,7$ ,  $p=0,0001$ ) 30-31 Hz ( $F(1,22)=28,4$ ,  $p=0,00002$ ). Aucun effet n'a été trouvé dans la condition placebo pour le groupe d'âge moyen. Un effet *temps X âge* a été trouvé pour la condition placebo pour les fréquences 11-12Hz ( $F=13,9$ ,  $p=0,0012$ ) et 12-13Hz ( $F=5,6$ ,  $p=0,03$ ). Aucune interaction n'a été trouvée dans la condition caféine. Les analyses d'effets simples indiquent que les jeunes ont significativement 11-12Hz ( $F(1,22)=26,3$ ,  $p=0,00004$ ) 12-13Hz ( $F(1,2)=12$ ,  $p=0,002$ ) moins de puissance spectrale au temps 2 comparativement au temps 1 dans la condition placebo. Aucun effet n'a été trouvé pour le groupe d'âge moyen.

Un effet *temps X âge* a été trouvé pour les fréquences 19-20 Hz. Les analyses d'effet simple indiquent que les sujets d'âge moyen ont significativement ( $F(1,22)=15,4$ ,  $p=0,0007$ ) moins de puissance spectrale au temps 2 comparé au temps 1 dans les deux conditions.

Un effet *condition X âge* a été trouvé pour les fréquences 1-2 Hz et 6-7 Hz et 31-32 Hz. Pour les fréquences 1-2 Hz, les analyses d'effet simple indiquent que les jeunes ont significativement ( $F(1,22)=4,3$ ,  $p=0,05$ ) plus de puissance spectrale dans la condition caféine comparée à la condition placebo tandis que l'effet condition n'est pas significatif chez les sujets d'âge moyen. Pour les fréquences 6-7 Hz, les analyses d'effet simple indiquent que le groupe d'âge moyen ont significativement ( $F(1,22)=13,4$ ,  $p=0,001$ ) moins de puissance spectrale dans la condition caféine comparée à la condition placebo. L'effet condition n'est pas significatif chez les jeunes. Pour les fréquences 31-32Hz, les analyses indiquent que les jeunes ont significativement moins de puissance spectrale dans la

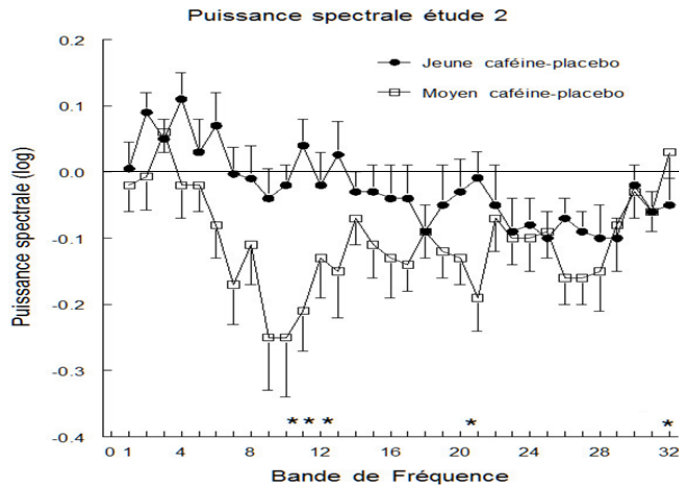
condition caféine que la condition placebo. ( $F(1,22)=6,9$ ,  $p=0,02$ ) tandis que les personnes d'âge moyen montrent une puissance spectrale plus élevée dans la condition caféine que dans la condition placebo ( $F(1,22)=11,1$ ,  $p=0,003$ ).

Un effet *condition X temps* a été trouvé pour les fréquences 7-9Hz et 26-29 Hz. Les analyses d'effet simple indiquent que les sujets ont significativement moins de puissance spectrale 7-8 Hz ( $F(1,22)= 8,2$ ,  $p=0,009$ ) 8-9Hz ( $F(1,22)=17,2$ ,  $p=0,0004$ ) 26-27 Hz ( $F(1,22)=16,6$ ,  $p=0,0005$ ) 27-28 Hz ( $F(1,22)= 22,1$ ,  $p=0,0001$ ) 28-29 Hz ( $F(1,22)= 8,2$ ,  $p=0,009$ ) au temps 2 comparé au temps 1 dans la condition caféine alors qu'aucun effet n'est observé dans la condition placebo.

Un effet d'*âge* a été trouvé pour les fréquences 0-1 Hz et 2-7Hz. Nous avons trouvé que les sujets d'âge moyen avaient significativement moins de puissance spectrale pour ces fréquences que le groupe des jeunes.

Un effet *temps* a été trouvé pour les fréquences 0-1 Hz et 2- 6Hz, 13-17 Hz, 18-19Hz, 21-26 Hz, 29-30 Hz. Nous avons observé que la puissance spectrale tendait à diminuer avec le temps.

Un effet *condition* a été trouvé pour les fréquences 9-10 Hz, 13-15 Hz, 17-18 Hz, 19-20 Hz, 22-26 Hz indiquant que la puissance spectrale dans la condition caféine est moins élevée que dans la condition placebo. La figure 12 page 95 présente la différence de puissance spectrale entre la condition caféine et la condition placebo pour chaque groupe d'âge et chaque mini-bande



\* interaction triple condition  $X$  temps  $X$  âge significative.

Figure 12: Puissance spectrale de la condition caféine moins la condition placebo pour les deux groupes d'âge.



## Discussion

La présente recherche avait comme objectif principal de déterminer l'impact de l'âge sur les effets de la caféine au niveau de la vigilance des sujets jeunes (20-30ans) et d'âge moyen (40-60ans). Une première étude de notre laboratoire n'avait pas relevé de différences significatives sur les mesures de vigilance entre un groupe de jeunes (20-30 ans) et d'âge moyen (40-60) lors de l'administration en soirée de 200 mg de caféine chez des consommateurs modérés de caféine (Drapeau, 2005). Suite à ces résultats, nous avons émis l'hypothèse que certains facteurs puissent masquer des différences d'âge dans les effets de la caféine, dont le niveau de vigilance basal et un effet de tolérance conséquente d'une consommation régulière de caféine. Deux études ont ainsi été élaborées. Notre première étude a mesuré les effets de la caféine lors d'une nuit de privation de sommeil de 25 heures, donc lorsque le niveau d'alerte basal est diminué par une augmentation de pression homéostatique et par l'atténuation du signal circadien d'éveil, chez ces deux groupes d'âge. Notre deuxième étude a comparé les effets de la caféine chez des consommateurs légers jeunes et d'âge moyen afin de déterminer si les habitudes de consommation pouvaient influencer le niveau de sensibilité à la substance.

### **1. Résumés des résultats de l'étude 1 : effets de la caféine au cours d'une privation de sommeil**

Nous avons observé lors de notre étude 1 que la caféine augmentait la vigilance subjective, diminuait la médiane des temps de réaction au PVT de même que la moyenne des temps des 10 % plus lents et enfin diminuait le nombre d'omissions au cours de la nuit dans une situation où le niveau de vigilance est diminué. Nous avons également observé que la caféine diminuait la puissance spectrale des fréquences 7-10 Hz, 13-14 Hz, 15-21 Hz, 22-24 Hz et 25-27 Hz. Or, aucune différence significative pour l'âge n'a été relevée dans les effets de la caféine sur les mesures de vigilance subjective et de vigilance psychomotrice. Des analyses de puissance ont été effectuées afin de déterminer combien de sujets seraient nécessaires afin d'observer un effet condition par âge selon un seuil de 0,05 avec un niveau de puissance de 80%. Pour la mesure de vigilance subjective, l'ampleur de

l'effet observé était très petite (Cohen, 1988) soit  $f=0,02134$ . Ainsi, plus de 100 000 sujets par groupe auraient été nécessaires afin de voir une différence significative entre les deux groupes d'âge pour la condition caféine. En ce qui a trait aux mesures de vigilance psychomotrice, les effets étaient respectivement pour la médiane, les temps de réaction 10 % plus lents et le nombre d'omissions de  $f=0,032$ ,  $f=0,06$ ,  $f=0,02$ . En somme, plus de 2000 sujets par groupe auraient été nécessaires afin d'obtenir un effet condition par groupe d'âge pour les variables de vitesse médiane et le nombre d'omissions et 950 sujets pour la moyenne des temps de réaction des 10 % plus lents. Il semble donc que le manque de différence d'âge dans les effets de la caféine ne soit pas attribuable à un manque de sensibilité statistique.

Par ailleurs, nous avons obtenu une différence de sensibilité à la caféine entre les sujets jeunes et les sujets d'âge moyen lors de l'EEG d'éveil pour les fréquences 12-13 Hz, 17-18hz et 21-22 Hz. En effet, nous avons observé une diminution de la puissance spectrale dans ces bandes au temps 2 dans la condition caféine chez les sujets d'âge moyen seulement. De plus, nous avons observé que les sujets d'âge moyen avaient significativement moins de puissance spectrale dans les bandes de fréquences 25-26 Hz dans la condition caféine comparée à la condition placebo. Bien que seulement observés sur quelques mini-bandes rapides, ces résultats suggèrent une plus grande sensibilité aux effets de la caféine chez les sujets d'âge moyen que chez les sujets jeunes.

## **2. Résumés des résultats de l'étude 2 : Les effets de la caféine sur la vigilance chez les consommateurs légers de caféine**

Nos résultats de l'étude 2 démontrent que la caféine n'a pas d'effet sur la mesure de vigilance subjective, mais diminue les temps de réaction médians et la moyenne des temps de réaction des 10 % plus lents au PVT chez les consommateurs légers de caféine. Nous avons également observé une diminution des bandes de fréquences situées entre 7-9 Hz et 26-29 Hz dans la condition caféine seulement. Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les deux groupes d'âge dans les effets de la caféine sur les mesures de

vigilance subjective ou psychomotrice. Nous avons également fait des analyses de puissance afin de déterminer combien de sujets seraient nécessaires afin d'observer un effet condition par âge selon un seuil de 0,05 avec un niveau de puissance de 80%. La taille des effets pour les mesures de vigilance subjective, des temps de réaction médians et la moyenne des temps de réaction des 10 % plus lents étaient respectivement de  $f=0,003$ ,  $f=0,04$ ,  $f=0,09$ . En somme, plus de 2000 sujets par groupe auraient été nécessaires afin d'observer un effet condition par âge pour les mesures de vigilance subjective et la médiane des temps de réaction et 480 sujets par groupe pour la moyenne des temps de réaction des 10 % plus lents. Encore ici, l'absence d'effet d'âge dans les effets de la caféine sur la vigilance subjective et psychomotrice ne semble pas attribuable à un manque de sensibilité statistique du protocole.

Cependant, nous avons observé une différence de sensibilité à la caféine à l'EEG d'éveil où les sujets d'âge moyen seulement ont significativement moins de puissance spectrale au temps 2 pour les fréquences 10-11 Hz, 20-21Hz et 30-31 Hz dans la condition caféine comparativement au temps 1. Il semble également que comparée à la condition placebo, la condition caféine augmente la puissance spectrale des fréquences 1-2 Hz et diminue la puissance spectrale des bandes de fréquences 31-32 Hz chez les jeunes seulement, tandis que la caféine diminue la puissance spectrale des fréquences 6-7Hz et augmente la puissance spectrale des fréquences 31-32 Hz chez les sujets d'âge moyen.

### **3. Effet de la caféine sur la vigilance**

#### **3.1 Vigilance subjective et patron de consommation de caféine**

La caféine semble augmenter la vigilance subjective de nos sujets consommateurs lorsque ceux-ci sont sous l'influence d'une pression homéostatique importante. Ces résultats concordent avec ceux obtenus lors d'études où la caféine augmentait la vigilance subjective de sujets soumis à une privation de sommeil (Beaumont et al., 2001b; Childs & de, 2008; Dagan & Doljansky, 2006; Killgore et al., 2009; Kohler, Pavy, & Van Den Heuvel, 2006a). Des résultats antérieurs de notre laboratoire avaient montré que les

consommateurs modérés de caféine perçoivent une augmentation de la vigilance subjective suite à l'ingestion de caféine en soirée. Par contre les résultats de cette thèse ne montrent pas d'effet significatif de la caféine sur la vigilance subjective chez les consommateurs légers de caféine lors de la même administration en soirée. Des analyses de puissance ont été effectuées afin de déterminer combien de sujets seraient nécessaires afin d'observer un effet condition par temps selon un seuil de 0,05 avec un niveau de puissance de 80%. Pour la mesure de vigilance subjective, l'ampleur de l'effet observé était petite (Cohen, 1988) soit  $f = 0,1815$ . Ainsi, 120 sujets par groupe auraient été nécessaires afin de voir une différence significative. En somme, nos résultats ne semblent pas imputables à un manque de puissance statistique. Ces résultats sont semblables à Attwood et collaborateurs (2007) qui ont observé que la vigilance subjective était davantage augmentée suite à une administration de caféine chez les consommateurs modérés à élevés (200 mg par jour et plus) comparés aux consommateurs légers (moins de 200 mg par jour) (Attwood et al., 2007).

Comment expliquer que les consommateurs légers ne semblent pas sensibles aux effets subjectifs de la caféine? Plusieurs études montrent que des facteurs génétiques peuvent influencer les patrons habituels de consommation de caféine ainsi que la sensibilité aux effets de la caféine. Par exemple, il a été démontré que les personnes portant le génotype ADORA2A TT étaient plus enclines à consommer de la caféine (Cornelis, El-Sohemy, & Campos, 2007) et que certains gènes pouvaient même prédisposer à préférer une source particulière de caféine tels le thé ou le café (Luciano, Kirk, Heath, & Martin, 2005). De plus, les porteurs de l'allèle T du nucléotide 1976 T >C du gène ADORA2A (récepteur adénosinergique A2a), sont plus susceptibles de ressentir des symptômes d'anxiété suite à la consommation de caféine (Alsene, Deckert, Sand, & de, 2003; Rogers et al., 2010; Childs et al., 2008). Certains gènes semblent également influencer la magnitude des perturbations du sommeil suite à une consommation de caféine (Luciano et al., 2007). De fait, les porteurs des allèles C du nucléotide 1083 T >C du gène ADORA2A sont davantage prédisposés à évaluer négativement la qualité de leur nuit de sommeil suite à l'ingestion de caféine (Retey et al., 2007a). Enfin, la capacité de la caféine à contrecarrer

les effets délétères de la privation de sommeil sur la vigilance semble aussi déterminer génétiquement. Ainsi, Bodenmann et collaborateurs (Bodenmann et al., 2011) ont évalué les effets de deux doses de 200 mg de caféine lors d'une privation de sommeil de 40 heures chez les porteurs de huit polymorphismes du gène ADORA2A (HT1 à HT8). Des tests de vigilance psychomotrice (PVT) et un EEG étaient colligés. Les résultats démontrent que malgré le fait que la privation de sommeil compromettait la performance de tous les types de porteurs d'haplotype, la caféine ne parvenait pas à contrecarrer les effets délétères de la privation chez les porteurs HT4. Ces résultats corroborent ainsi que l'aspect génétique est un facteur primordial qui influe sur les effets de la caféine sur la vigilance. Cependant, afin de bien différencier si la réponse à la caféine selon le bagage génétique repose sur une pharmacodynamique différente selon le polymorphisme versus une pharmacocinétique, il faudrait comparer le métabolisme de la caféine chez les sujets portant les divers allèles (CC, TT et CT). Ainsi, si la dégradation de la caféine, donc sa pharmacocinétique, change entre les polymorphismes, nous ne pouvons conclure que c'est le système adénoenergique, donc la pharmacodynamique, qui peut expliquer les réponses différentes à la caféine selon les combinaisons d'allèles. En d'autres termes, si la pharmacocinétique explique les différents résultats, c'est la concentration de caféine qui ferait une différence entre les groupes, les plus sensibles métabolisant plus lentement la substance.

Des études génétiques nous montrent également que le système adénoenergique influence à la fois la sensibilité à la caféine et les effets d'une augmentation de la pression homéostatique. Comme des différences génétiques semblent être à la base des différences de sensibilité à la caféine, Rétey et collaborateurs (Retey et al., 2006) ont tenté d'identifier les effets différentiels d'une privation de sommeil de 40 heures chez deux groupes d'hommes se qualifiant soit de non sensibles aux effets de la caféine ou sensibles. Suite à 11 heures et 23 heures d'éveil, ils recevaient un placebo ou 200 mg de caféine. Les résultats démontrent que le groupe se disant sensible aux effets de la caféine montrait une baisse de la vigilance mesurée par PVT davantage significative suite à la privation de sommeil que le groupe non sensible lors de la condition placebo. De même, les sujets sensibles bénéficiaient davantage des effets de la caféine sur la vigilance que les non sensibles. Ces

données suggèrent donc que des différences génétiques au niveau du système adenosinergique contribuent aux différences interindividuelles suite à une privation de sommeil. Des analyses génétiques de ce même groupe ont déterminé que les porteurs des allèles C se retrouvaient davantage dans le groupe des personnes se percevant comme sensibles aux effets de la caféine (Retey et al., 2007b). En somme, des différences de sensibilités à la caféine se manifestant par une augmentation plus grande de la vigilance lors d'une privation et par un moins grand rebond de sommeil lent chez l'une des combinaisons d'allèles nous donnent des indications intéressantes sur le rôle du système adenosinergique dans la sensibilité aux effets de caféine et à la privation de sommeil. Par exemple, les études génétiques peuvent identifier les personnes plus à risque de subir des impacts négatifs suite à une privation de sommeil et/ou une consommation trop importante de caféine. Les études futures sur la caféine devront également considérer l'interaction possible d'une part entre la génétique et les habitudes de consommation et d'autre part entre la génétique et la sensibilité aux effets de la caféine. Ainsi, il serait nécessaire de bien documenter les habitudes de consommation des sujets, les non-consommateurs faisant certainement partie d'un groupe génétique différent des consommateurs élevés. De même, un questionnaire incorporant une évaluation subjective de la sensibilité à la caféine peut être un autre moyen afin d'identifier sommairement l'appartenance génétique. Ces deux moyens, plus économiques, mais moins précis qu'une analyse génétique, peuvent apporter un éclairage sur l'interprétation des données recueillies.

Les attentes face aux effets de la caféine s'avèrent un autre facteur pouvant sous-tendre le fait que les consommateurs légers et modérés de caféine ne rapportent pas les mêmes effets subjectifs de la caféine sur la vigilance. Plusieurs études mettant en jeu l'alcool, le glucose et la nicotine montrent que les attentes face à la nature de la substance influencent la performance et l'appréciation subjective de l'humeur suite à leur consommation (Elliman, Ash, & Green, 2010; Fillmore & Vogel-Sprott, 1992; Green, Taylor, Elliman, & Rhodes, 2001; Poltavski & Petros, 2006; Poltavski & Petros, 2006; Pihl, Paylan, Gentes-Hawn, & Hoaken, 2003). Il semble que la caféine ne soit pas exempte de ce phénomène. Par exemple, Fillmore et collaborateurs (1994) ont testé l'effet placebo pour la

caféine chez une population de jeunes hommes. Ainsi, un groupe recevait l'information que la caféine affecte de manière positive l'humeur et la performance et un autre groupe recevait l'information que la caféine les affecte négativement. Les résultats démontrent que l'humeur et la performance des sujets concordent avec le type d'information donnée au préalable (Fillmore, Mulvihill, & Vogel-Sprott, 1994). Eillman et collaborateurs (2010) ont testé l'influence des attentes mêmes des sujets face aux effets de la caféine sur la performance. Ces auteurs ont administré deux breuvages caféinés et deux breuvages décaféinés en quatre occasions différentes chez un groupe de participants. Ceux-ci recevaient l'information sur le vrai contenu du breuvage à deux occasions seulement et recevaient une fausse information les deux fois suivantes. Les résultats démontrent que la caféine augmentait la performance seulement lorsque l'information véridique sur le breuvage était donnée (Eillman et al., 2010). Ainsi, il est plausible que les sujets de notre étude 2 aient un profil de consommation léger puisqu'ils n'ont pas la croyance en un effet bénéfique de la caféine sur la vigilance. Ainsi, les sujets non consommateurs, guidés par leurs attentes négatives, n'auraient pas ressenti une augmentation de la vigilance suite à l'ingestion de caféine.

### **3.2 Effet de la caféine sur la vigilance psychomotrice**

Nos résultats démontrent que la caféine tend à augmenter la vigilance psychomotrice lors d'une privation de sommeil. Ces résultats corroborent ceux de plusieurs études démontrant l'efficacité de la caféine à augmenter la vigilance psychomotrice lors d'une condition où la pression homéostatique est élevée (Beaumont et al., 2001b; Childs & de, 2008; Dagan & Doljansky, 2006; Killgore et al., 2009; Kohler et al., 2006a). Certes, la présence d'une augmentation de la vigilance psychomotrice chez nos groupes de consommateurs légers réfute l'hypothèse que les effets de la caféine soient totalement liés à un renversement des symptômes de sevrage chez les participants (James, Gregg, Kane, & Harte, 2005; James & Rogers, 2005; James, 1994; Rogers & DERNONCOURT, 1998b; Rogers, Richardson, & DERNONCOURT, 1995). Nous corroborons donc les résultats obtenus par Haskell et collaborateurs et Childs et Wit qui ont observé une augmentation de la vigilance

psychomotrice suite à la consommation de caféine chez des sujets non consommateurs (Haskell et al., 2005; Childs & de, 2006). En somme, la caféine semble en soi augmenter la vigilance psychomotrice, et ce peu importe le niveau d'activation basal. De plus, tant l'âge que le patron habituel de caféine ne semblent pas être des facteurs pouvant moduler les effets de la caféine.

En contrepartie, il semble que les habitudes de consommations puissent moduler les différences d'âge dans la vitesse psychomotrice. Comme Drapeau et coll. (2005), nos résultats de vigilance psychomotrice lors de l'étude 1 indiquent que les sujets d'âge moyen, consommateurs modérés de caféine, ont significativement une vitesse de réponse médiane plus lente que les jeunes peu importe la condition. En effet, l'âge semble être un facteur de prédiction de la moyenne des temps de réaction au PVT (Blatter et al., 2006; Philip, Taillard, Quera-Salva, & Bioulac, 1999). De manière surprenante, les différences d'âge ne sont pas présentes lors de notre étude 2, soit chez une population de consommateurs légers de caféine. En effet, la médiane des temps de réaction entre nos sujets jeunes et d'âge moyen ne présente aucune différence, peu importe la condition et le temps de mesure. Comme la seule différence mesurée entre nos échantillons de l'étude 1 et 2 est la consommation quotidienne de caféine, nous posons l'hypothèse que les habitudes de consommation de caféine peuvent expliquer en partie ces résultats.

Certes, une nouvelle littérature émerge en ce qui concerne les effets possiblement bénéfiques d'une consommation régulière de caféine à long terme sur la cognition (Cunha & Agostinho, 2010; Nehlig, 2010; Eskelinen & Kivipelto, 2010; Santos, Costa, Santos, Vaz-Carneiro, & Lunet, 2010; Santos et al., 2010). En effet, certaines études font une différenciation entre les effets aigus d'une consommation de caféine et une consommation régulière. De fait, il semble que l'administration chronique de caféine augmente la concentration plasmatique d'adénosine ce qui pourrait avoir un effet neuroprotecteur sur le système nerveux central (Conlay, Conant, de Bros, & Wurtman, 1997) tandis qu'une administration aiguë pourrait causer des dommages neuronaux importants (de, Sebastiao, & Ribeiro, 2000). Ces avancements théoriques sont en contradictions avec nos résultats. De fait,



il a été prouvé que la consommation de caféine pouvait modifier la structure du sommeil en augmentant le nombre d'éveils et en diminuant le sommeil lent, et ce, même chez les consommateurs modérés de caféine. (Drapeau et al., 2006; Carrier et al., 2009; Landolt et al., 2004; Landolt, Dijk, Gaus, & Borbély, 1995). Dans une étude longitudinale échelonnée sur 3 ans, Foley et ses collaborateurs ont établi que la bonne santé des personnes âgées de 65 ans et plus (donc sans maladies du cœur, apoplexie, cancer, diabète, fracture de la hanche, symptômes dépressifs, etc.) n'était pas corrélée avec l'avancement en âge, mais bien avec la qualité du sommeil (Foley, Monjan, Izmirlian, Hays, & Blazer, 1999; Foley, Monjan, Simonsick, Wallace, & Blazer, 1999). Ainsi, sachant que la caféine perturbe le sommeil, il est plausible de penser qu'une perturbation du sommeil répétée due à une consommation quotidienne de caféine pouvait, à long terme, provoquer un déclin plus rapide de la vitesse psychomotrice chez les personnes d'âge moyen consommatrices. Il serait possible de tester cette hypothèse en comparant certains indicateurs de bonne qualité de sommeil lors d'une série d'enregistrements polysomnographiques de nuit chez des sujets consommateurs réguliers et naïfs. Ainsi, une moins grande occurrence d'éveils en sommeil, une plus grande proportion de sommeil lent profond, une efficacité de sommeil plus élevée chez nos consommateurs naïfs versus réguliers pourraient corroborer cette hypothèse. Il serait également intéressant de vérifier si la qualité de sommeil de sujets consommateurs pourrait augmenter suite à un sevrage extensif de caféine se déroulant sur plusieurs semaines. De plus, advenant un changement dans les paramètres de sommeil, une comparaison des temps de réponse aux tests de vigilance psychomotrice pourrait être faite par la suite.

De plus, des différences génétiques associées au système adénoenergique peuvent possiblement sous-tendre des différences de performances psychomotrices. Ainsi, Bodenmann et collaborateurs (Bodenmann et al., 2011) ont comparé les performances au PVT d'un groupe porteur des haplotype HT4 du gène ADORA2A à des groupes porteurs des haplotypes HT1, HT2, HT3, HT5, HT6, HT7 et HT8. Il semble que le groupe porteur des HT4 (moins sensible aux effets de la caféine) a une moyenne des temps de réaction et une moyenne des temps les 10% plus rapides moins élevées que les groupes porteurs de

HT1, HT2, HT3 et HT5. Ils sont donc en définitive plus rapides que les autres groupes. Les auteurs expliquent leur résultat par la possible implication des récepteurs A2a au niveau du striatum et du globus pallidus. L'augmentation de l'adénosine extracellulaire affecte l'activité psychomotrice par la désinhibition des récepteurs D2, principal médiateur dans le circuit moteur striato-pallidale (Cauli & Morelli, 2005; Fisone, Borgkvist, & Usiello, 2004; Fuchs, Nagel, & Hauber, 2005). Ainsi, l'action antagoniste des récepteurs A2a de la caféine permettrait d'inhiber les récepteurs D2 ce qui résulterait par une potentialisation du signal dopaminergique qui mène à une activation psychomotrice (El et al., 2000; Higgins et al., 2007). Ainsi, les porteurs de ces allèles HT4 auraient possiblement des mécanismes liés aux récepteurs A2a et dopaminergiques différents et pourraient expliquer leur plus grande rapidité. Ces résultats peuvent suggérer que nos propres sujets d'âge moyen de l'étude 2 pourraient faire partie des porteurs de cet allèle. En effet, ils ont démontré des temps de réaction aussi rapides que le groupe de jeunes au PVT. Ces éléments nous portent à croire que la composition des groupes participant à une recherche selon un profil génétique spécifique pourrait être une avenue intéressante et nécessaire dans un avenir à plus ou moins long terme puisqu'il semble que même des mesures simples semblent subir une influence considérable de la génétique.

### **3.3 Effet de la caféine sur l'EEG d'éveil**

Selon nos résultats, la caféine semble diminuer la puissance spectrale des bandes de fréquences thêta, alpha et bêta. Plusieurs mécanismes sous-tendent certainement ce type de patron ou «signature» de l'EEG en éveil suite à la consommation de caféine.

#### **3.3.1 Signature homéostatique**

Nos résultats sur les effets de la caféine sur l'EEG d'éveil mimique en partie une diminution de la pression homéostatique. En effet, l'augmentation de la puissance spectrale des fréquences thêta/alpha à l'EEG d'éveil, principalement les fréquences comprises entre 5 Hz et 9 Hz, est traditionnellement associée avec l'accumulation de pression homéostatique i.e l'accumulation du nombre d'heures d'éveil (Cajochen et al., 1999;

Cajochen, Brunner, Krauchi, Graw, & Wirz-Justice, 1995; Cajochen et al., 2002; Aeschbach et al., 1997; Dumont et al., 1999; Drapeau & Carrier, 2004). Par l'entremise de protocoles robustes, tels, les protocoles de routine constante (Dumont et al., 1999; Aeschbach et al., 1999) ou de désynchronisation forcée (Cajochen et al., 2002), des recherches ont également permis d'identifier une augmentation de certaines fréquences d'ondes alpha rapides et bêta suite à une accumulation d'heures en éveil. Par conséquent, la diminution de la puissance spectrale des fréquences thêta, alpha et bêta observée dans nos deux études suite à l'administration de caféine peut être interprétée comme une diminution de l'accumulation de la pression homéostatique via le blocage des récepteurs adénoenergiques. Nos résultats sont similaires à Landolt et collaborateurs qui ont également démontré que la caféine diminuait la puissance spectrale des fréquences d'activité thêta à l'éveil, spécifiquement les fréquences comprises entre 5-8Hz, comparée à un placebo (Landolt et al., 2004). Toutefois, seules les données sur l'activité thêta ont été rapportées dans cette étude. Nos résultats concordent également avec une étude antérieure de notre laboratoire (Drapeau, 2005) qui a démontré que, comparée à un placebo, la caféine diminuait la puissance spectrale des fréquences 0-1 Hz, 6-8Hz, 13-22 Hz et 24-25 Hz.

Wyatt et collaborateurs (Wyatt et al., 2004) ont pu investiguer si l'effet de la caféine sur la vigilance transige par son effet sur le processus circadien et/ou homéostatique. Ainsi, un protocole de désynchronisation forcée contrebalancé à double insu a été effectué sur une période de 29 jours selon des cédules de 42.85 heures (dont 28.57 heures d'éveil). Une administration de 0.3 mg/kg de caféine était faite chaque heure durant l'éveil afin de minimiser les pics et les chutes trop importantes de la concentration sanguine de caféine. Les résultats démontrent que la caféine permet de contrecarrer les déficits observés au PVT et prévenir les endormissements spontanés qui surviennent avec l'accumulation du temps d'éveil en placebo, peu importe le moment circadien. Les effets de la caféine étaient toutefois davantage bénéfiques pour les sujets au nadir du signal circadien d'éveil, soit proche du nadir de la température et du zénith de la sécrétion de la mélatonine, et lorsque le temps d'éveil était à son maximum. Les auteurs concluent que la réduction significative des déficits lors de la condition caféine apparaît comme étant reliée à une atténuation de

l'accumulation de pression homéostatique. Toutefois, ces auteurs indiquent également que la caféine ne remplace pas les impacts sur la restauration que peut avoir une sieste.

Les études sur les effets de la caféine sur le sommeil suggèrent également que la caféine mimique les effets d'une diminution de la pression homéostatique puisque qu'elle diminue le sommeil lent profond, la puissance spectrale en delta. Carrier et collaborateurs (Carrier et al., 2009) ont administré 200 mg de caféine ou un placebo chez des sujets lors d'une privation de sommeil de 25 heures. L'analyse de la nuit de récupération faite le jour suivant la privation indique que comparée à la condition placebo, les sujets sous la condition caféine ont moins de sommeil à ondes lentes, signe distinctif du processus homéostatique (Dijk & Czeisler, 1995; Landolt, 2008b), moins de sommeil paradoxal, une diminution de l'efficacité et de la durée de sommeil. De même, lorsque le premier cycle de sommeil non paradoxal est analysé, la caféine diminue les bandes de fréquences comprises entre 0.5 et 3 Hz, mais aussi celles comprises entre 4 et 10 Hz et 11 et 12 Hz des dérivations antérieures. Ainsi, ces auteurs ont observé que la caféine avait également une influence sur les bandes à la fois deltas et thêtas, corroborant ainsi la thèse que la caféine reproduit une diminution du processus homéostatique. Drapeau et collaborateurs (Drapeau et al., 2006) ont également pu observer que comparée à une administration d'un placebo en soirée, l'administration de 200 mg de caféine augmentait non seulement le temps de latence et diminuait l'efficacité de sommeil, le temps et la quantité de stade 2, mais surtout diminuait la puissance spectrale des fréquences delta en frontal, central et pariétal lors de la nuit suivante. Enfin, Landolt et collaborateurs (Landolt et al., 2004) ont administré un placebo ou 200 mg à des sujets lors d'une privation de sommeil de 40 heures suite à 11 heures et 23 heures d'éveil. Comparée au placebo, la caféine réduit la somnolence et l'activité thêta durant l'éveil. De plus, comparé à une nuit de récupération suite à un placebo, la caféine réduit les bandes deltas entre 0.75 et 2Hz et augmente les bandes alphas et bêtas entre 11,25-20 Hz. En somme, l'ensemble de ces données suggère que la caféine atténue l'accumulation de pression homéostatique associée avec un éveil prolongé et supporte l'idée que l'adénosine et les récepteurs adénosinergiques jouent un rôle dans la régulation homéostatique de l'éveil et du sommeil.

Or, malgré le fait que la caféine est connue comme un antagoniste de l'adénosine, une molécule que l'on croit liée au processus homéostatique, certains détracteurs ne croient pas en son utilisation comme outils pharmacologiques efficaces et spécifiques de réduction de la pression homéostatique (Ribeiro & Sebastiao, 2010). En effet, la caféine est d'abord un antagoniste peu puissant puisque son affinité pour les récepteurs à adénosine est évaluée par certains auteurs comme faible et peu sélective (Ribeiro & Sebastiao, 2010). De même, l'adénosine et les récepteurs à adénosine sont présents dans presque toutes les cellules du cerveau. Ainsi, il serait étonnant que la caféine ait une action sur un seul système ou processus. Cette absence de spécificité pourrait donc amener plusieurs facteurs confondants.

### **3.3.2 Signature pharmacologique**

Il est possible que les résultats obtenus à l'EEG soient des effets non spécifiques ayant pour cause l'effet pharmacologique psychostimulant de la caféine. On définit l'action pharmacologique comme la résultante de l'interaction entre un ligand et son récepteur. L'effet pharmacologique est plutôt la conséquence ultime de l'action pharmacologique et est mesuré au niveau de la cellule entière ou de l'organe (ex : potentiel d'action, vasoconstriction, etc.). Il est possible de vérifier si les effets de la caféine sur l'EEG sont spécifiques à son action sur le processus homéostatique ou non spécifiques à un psychostimulant en comparant ses effets pharmacologiques à ceux d'autres psychostimulants.

Plusieurs autres psychostimulants qui n'agissent pas directement sur le système adénoenergique montrent une signature semblable à l'EEG d'éveil à la caféine et supportent une action non spécifique de la caféine. Par exemple, 200 mg de modafinil diminue l'activité delta (James et al., 2011) et thêta, (James et al., 2011; Bodenmann & Landolt, 2010) mais augmente l'activité alpha et bêta (James et al., 2011) à l'EEG d'éveil lors d'une privation de sommeil comparé à un placebo chez les sujets sains. Contrairement à la caféine (Carrier et al., 2009), la modafinil ne diminue cependant pas l'activité en ondes lentes (0.75-4,5 Hz), lors du sommeil de récupération qui suit une privation de sommeil

(Bodenmann & Landolt, 2010). Les effets de l'ingestion de 100 mg de MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine) aussi appelée Ecstasy, se traduisent également à l'EEG d'éveil par une diminution de l'activité thêta et alpha (Lansbergen, Dumont, van Gerven, Buitelaar, & Verkes, 2011). Cependant, aucune étude n'a étudié les effets des méthamphétamines sur le sommeil de récupération suivant une privation de sommeil (Bonnet et al., 2005).

Il semble donc que l'effet activateur de la caféine, dont sa capacité à diminuer les fréquences thêta et alpha, sur l'EEG d'éveil est relativement, mais non complètement, comparable à d'autres psychostimulants. Toutefois, seule la caféine semble diminuer les fréquences bêta. Ces éléments peuvent être considérés comme un argument en faveur de la capacité de la caféine à diminuer la pression homéostatique. Afin de vérifier si la caféine a une réelle capacité à abaisser notre « besoin » en sommeil, il serait intéressant d'enregistrer une deuxième nuit de récupération suite à une première nuit comprenant l'ingestion de la caféine. Ainsi, si la caféine peut diminuer l'accumulation de la pression homéostatique, la deuxième nuit devrait démontrer un enregistrement polysomnographique comparable à une nuit normale de sommeil. Au contraire, si la diminution de l'activité lente en sommeil lors de la première nuit est le reflet de l'effet psychostimulant pur, nous devrions observer une augmentation du rebond de sommeil lent profond lors de la deuxième nuit de récupération, car le « besoin de dormir » ou pression homéostatique n'aurait pas été dissipée lors de la première nuit. Landolt et collaborateurs (Landolt, Werth, Borbély, & Dijk, 1995) ont testé l'hypothèse de l'action de la caféine sur le système homéostatique en administrant 200 mg de caféine à un groupe de neuf jeunes hommes à 7h10 le matin de l'expérimentation. Un enregistrement polysomnographique a été colligé lors de la nuit subséquente. Il est à noter que la caféine contenue dans la salive lors du coucher était d'en moyenne de  $2,7 \mu \text{ mol/l}$  ce qui constitue un niveau très faible. Les résultats démontrent que comparée à une condition placebo, la caféine diminue l'efficacité de sommeil et le temps de sommeil. De même, lors du sommeil lent, une diminution de la puissance spectrale des bandes comprises entre 0,25-0,5Hz et une augmentation des fréquences alpha rapides (11,25-12 et 13,25-14 Hz) ont été observées. Enfin, la puissance spectrale des fréquences entre 0,75 et 4,5 Hz et 5,25-6 Hz

était diminuée lors du sommeil paradoxal. Malgré ces changements, l'évaluation subjective de la qualité de sommeil n'était pas diminuée. Ces auteurs concluent que la caféine semble avoir une action sur l'accumulation de la propension au sommeil durant tout le jour. Ces chercheurs précisent cependant que la substance ne joue pas sur les mêmes fréquences alpha qu'une privation de sommeil, ce qui, en soi, aurait fait de la caféine un agent agissant directement et seulement sur le processus homéostatique.

Par ailleurs, nous avons obtenu des résultats qui sont à première vue contradictoires avec notre hypothèse de départ soit que la caféine diminue la pression homéostatique. Ainsi, nous avons pu observer que les sujets non-consommateurs de caféine démontraient à l'EEG une augmentation des mini-bandes de fréquences deltas 1-2Hz. De plus, les sujets jeunes démontraient une diminution des fréquences situées entre 31-32 Hz tandis que les sujets d'âge moyen présentaient une augmentation de ces mêmes fréquences. Il subsiste dans la littérature des résultats contradictoires à l'EEG suite à une consommation de caféine (Keane & James, 2008; Lorist & Tops, 2003). Ainsi, certains auteurs ont observé une augmentation des fréquences deltas suite à l'administration de caféine (Clubley, Bye, Henson, Peck, & Riddington, 1979; Pritchard, Robinson, deBethizy, Davis, & Stiles, 1995). Hasenfratz et Bättig (Hasenfratz & Bättig, 1992) ont observé une augmentation des bandes thêta concordant avec une augmentation de la dose. Hasenfratz et Bättig (Hasenfratz & Battig, 1994) de même que Gilbert et collaborateurs (Gilbert et al., 2000) ont tous obtenu une augmentation des bandes alpha suite à l'administration de caféine. Enfin, Jones et collaborateurs (Jones, Herning, Cadet, & Griffiths, 2000) ont pu observer une augmentation des bandes bêta suite à l'administration de caféine. Alors que certains auteurs croient que des différences individuelles peuvent expliquer ces différences (Clubley et al., 1979), d'autres allèguent que l'effet dose-réponse de la caféine serait de nature quadratique (Watters et al., 1998) où des doses trop faibles ou trop élevées de caféine pourraient avoir un effet contraire à l'activation. Pour notre part, nous croyons que nos quelques résultats peu communs sont possiblement le fruit d'un effet pharmacologique en interaction avec l'organisme de l'individu même (tolérance à la caféine, sensibilité aux substances en général) et possiblement un effet de la dose puisque nos sujets étaient non consommateurs

de caféine ce qui peut signifier que 200mg de caféine peut avoir un effet plus important que chez des consommateurs. En regard aux effets différentiels de l'âge, il est possible qu'un changement dans le système adénoenergique avec le vieillissement change également l'effet pharmacologique de la caféine.

### **3.3.3 Signature vasculaire**

Nos résultats peuvent être également comparé à ceux obtenus de Siepmann et Kirch (Siepmann & Kirch, 2002) qui ont observé que 200 mg de caféine réduisait la puissance totale des fréquences comprises entre 1.25 et 35 Hz, mais surtout au niveau des bandes alpha de même que bêta lent comparé à une condition placebo. Par ailleurs, ces auteurs ont interprété la diminution globale des bandes de fréquences suite à la consommation de caféine comme étant le résultat de l'effet vasoconstricteur de la caféine (Siepmann & Kirch, 2002). En effet, la caféine peut réduire le flot sanguin cérébral (Fredholm et al., 1999) (Koppelstaetter et al., 2010) et jusqu'à 27 % comparé à une condition placebo (Addicott et al., 2009). Les mécanismes exacts de son effet vasoconstricteur ne sont pas connus, mais certaines données suggèrent que la caféine aurait un effet sur le tonus des muscles mous du système vasculaire cérébral (Pelligrino, Xu, & Vetri, 2010). De fait, les agents vasoconstricteurs causent habituellement une diminution de la puissance spectrale à l'EEG chez le sujet sain (Siepmann & Kirch, 2000; Kraaier, Van Huffelen, Wieneke, Van der Worp, & Bar, 1992). Cependant certains auteurs ne croient pas que les effets de la caféine soit imputables entièrement à l'effet vasoconstricteur (Koppelstaetter et al., 2008). En effet, la spécificité de la diminution de la puissance spectrale pour certaines fréquences seulement dans nos résultats et ceux d'autres études (Landolt et al., 2004; Carrier et al., 2009; Drapeau et al., 2006; Wyatt et al., 2004; Kenemans & Lorist, 1995; Gevins et al., 2002; Patat et al., 2000) rend moins probable l'action d'un processus global tel que la diminution de la pression sanguine comme seul acteur de l'effet observé.



### **3.3.4 Limites et directions futures**

Plusieurs électrodes ont malheureusement été perdues lors de l'enregistrement (mouvement des yeux et bruit fait par le musculaire), principalement les électrodes situées en frontal. Selon le type d'analyse que nous avons faite (FFT), nous avons jugé important de rapporter les données en central, les données davantage postérieures étant jugées moins intéressantes pour des hypothèses homéostatiques. En effet, la privation de sommeil semble atteindre principalement l'activité dans les dérivations antérieures que postérieures (Carrier et al., 2009; Drapeau et al., 2004). Or, il aurait été pertinent de faire l'analyse spectrale sur l'ensemble des dérivations enregistrées afin de vérifier si des différences entre les deux groupes peuvent être plus ou moins marquées selon les sites d'enregistrement.

De plus, comme la caféine peut avoir un effet global à l'EEG, c'est-à-dire une diminution de la puissance spectrale dans toutes les bandes de fréquences, dû principalement à son action de vasoconstriction, il aurait été intéressant de procéder à des analyses sur la puissance relative en plus de la puissance absolue. En effet, il nous aurait été permis de départager la part du changement de chaque fréquence sur les résultats globaux.

## **4. Effet différentiel de la caféine selon l'âge**

Nos résultats à l'EEG d'éveil indiquent un effet, quoique peu important, de l'âge sur les effets de la caféine sur la vigilance. En somme, la caféine diminue certaines fréquences alpha et bêta seulement chez le groupe d'âge moyen.

### **4.1 Effet différentiel de l'âge sur l'EEG, mais non sur les mesures de vigilance subjective ou psychomotrice.**

Certes, l'EEG a permis de différencier les effets de la caféine selon l'âge alors que les effets de la caféine sur la vigilance subjective et la performance psychomotrice n'ont pas montré d'effets d'âge. De manière générale, l'analyse quantitative de l'EEG d'éveil est une mesure neurophysiologique de l'activation du cerveau qu'il est possible de corrélérer avec la performance (Cajochen et al., 1999; Cajochen et al., 1999; Deslandes et al., 2004;

Siepmann & Kirch, 2002). Nos résultats supportent la notion que l'EEG d'éveil puisse être une mesure plus sensible permettant de distinguer les effets différentiels de la caféine avec l'âge. Certains auteurs ont d'ailleurs rapporté que la relation entre l'EEG et la performance n'est pas systématique, et ce, principalement chez les sujets vigilants (sans influence de privation de sommeil) (pour une revue, voir (Oken et al., 2006)).

Nous avons testé si le degré de corrélation entre nos résultats à l'EEG d'éveil et les résultats aux mesures de vigilance subjective et psychomotrice pouvaient varier selon le niveau de vigilance ou l'âge. Ainsi, nous avons vérifié si la diminution de la puissance spectrale observée en condition caféine comparée en condition placebo au temps 2 corrélait avec l'augmentation de la vigilance subjective et psychomotrice (vitesse médiane) (condition caféine au temps 2 moins condition placebo au temps 2) dans chacun des groupes d'âge. En somme, seule l'augmentation de la vigilance mesurée subjectivement semble corrélérer avec la diminution de la puissance spectrale à l'EEG d'éveil de certaines bandes de fréquences seulement. Pour l'étude 1 (N-200-MOD), seules les fréquences 7 et 12 Hz corrèlent négativement (respectivement  $r=-0.61$  et  $r=-0.67$   $p<0.05$ ) avec la vigilance subjective chez les sujets d'âge moyen seulement. Pour l'étude 2 (S-200-LEG), seule la fréquence 16 Hz corrèle négativement ( $r=-0.66$ ,  $p<0.05$ ) avec la mesure subjective chez les jeunes seulement. Nos résultats ne corroborent donc pas une relation étroite entre les effets de la caféine sur l'EEG et les autres variables de vigilance.

Selon les auteurs Lorist et Tops (Lorist & Tops, 2003), les indices de performance comportementale ne sont pas toujours appropriés afin de préciser la nature des effets de la caféine. De fait, il semble que l'activité cérébrale soit un index plus spécifique à l'effet activateur de la caféine. Par exemple, dans le but de caractériser les effets de différentes substances psychoactives, dont 200 mg de caféine, la diphenhydramine et l'alcool, Gevins et collaborateurs (Gevins et al., 2002) ont élaboré un essai croisé randomisé avec inversion de traitement, contrebalancé et à double insu. Ainsi, seize sujets étaient soumis à une série de tests psychométriques mnésiques à un bas et haut niveau de charge cognitive. De même, un enregistrement EEG était acquis lors des tâches et entre celles-ci. Selon les résultats, la

caféine n'a pu augmenter la performance des sujets lors des tâches cognitives. Cependant, une réduction des bandes alpha durant l'exécution des tâches était présente. Ces résultats suggèrent que l'EEG est une mesure plus sensible que des tests cognitifs.

D'autre part, Jones et collaborateurs (Jones et al., 2000) ont testé l'effet de 13 à 20 heures de sevrage de caféine sur la vigilance chez un groupe de sujets. Suite au sevrage, une administration de caféine ou d'un placebo était faite. Des mesures de vigilance subjective, de performance, d'EEG et de vélocité sanguine étaient alors colligées. Les auteurs ont observé dans la condition placebo une augmentation des bandes de fréquences delta-thêta (3,6 à 7,5 Hz) et une augmentation de la vélocité sanguine dans les artères cérébrales moyennes et antérieures. Toutefois, aucun effet au niveau de la performance n'était noté. Ces résultats corroborent ainsi que l'EEG peut être une mesure plus sensible que la performance à des tâches afin de quantifier le niveau d'activation cérébrale, ou vigilance, relative à l'ingestion ou le sevrage de la caféine.

#### **4.2 Modifications du système adénoenergique au cours du vieillissement**

Tel que précité, la littérature suggère que c'est par son action antagoniste de l'adénosine que la caféine a un effet sur la vigilance. Comme nous observons un léger effet différentiel de la caféine selon le groupe d'âge sur l'EEG d'éveil, il est possible de suggérer que des modifications du système adénoenergique au cours du vieillissement peuvent sous-tendre nos résultats.

En effet, des recherches chez les rats âgés indiquent une diminution dans l'expression et la densité des récepteurs A1 au niveau du cortex, de l'hippocampe, des ganglions de la base et du thalamus (Castillo et al., 2009; Cunha et al., 2001; Cunha, 2005; Meerlo et al., 2004). On observe également avec l'âge une diminution de la capacité de liaison des récepteurs A1 avec l'adénosine (Meerlo et al., 2004). Quant aux récepteurs A2a, on note une diminution au niveau du striatum et du cortex, mais une augmentation de leur concentration au niveau de l'hippocampe et du système limbique avec l'âge (Cunha et al., 2001). En outre, il a été observé chez le rat que la capacité des récepteurs A2 à faciliter la

transmission synaptique au niveau de l'hippocampe était augmentée avec l'âge (Rebola et al., 2005).

Selon toute probabilité, il existe plusieurs sous-systèmes d'éveil et de sommeil plutôt qu'un centre unique du sommeil et de l'éveil (Diaz-Munoz & Salin-Pascual, 2010a). Cette redondance pourrait assurer le maintien du sommeil et de l'éveil malgré la perturbation d'un de ces systèmes. Par exemple, la destruction de 95% des cellules cholinergiques du cortex basal ne perturbe pas la propension au sommeil chez le rat (Blanco-Centurion et al., 2006). Ainsi, il existerait plusieurs sous-systèmes tributaires des récepteurs A2a et A1. Chaque sous-système pourrait compenser les défaillances de l'autre afin d'assurer une nuit de sommeil et une capacité d'éveil. De fait, il est plausible que la diminution de la capacité de liaison des récepteurs A1 avec l'âge provoque une augmentation des récepteurs A2a en guise de processus compensatoire. La diminution au niveau cellulaire des récepteurs A1 pourrait expliquer les modifications du sommeil observées avec l'âge dont une diminution du sommeil lent profond et une augmentation de l'éveil. L'augmentation du nombre de récepteurs A2a et de leur efficacité pourrait amener comme « dommages collatéraux » une plus grande sensibilité à la caféine avec le vieillissement. L'utilisation de souris knock-out pourrait peut-être servir de modèle afin de voir comment le système se réorganise lorsqu'il manque l'un ou l'autre des récepteurs.

## 5. Recherches futures

Les récepteurs adénosinergiques sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques tels que la régulation périphérique des nerfs et de la pression sanguine coronarienne, dans la physiologie des poumons et des reins, dans les processus inflammatoires, de neuroprotection et de neurodégénération, la fibrose, l'angiogenèse et le cancer. Plus précisément, les récepteurs A1 interfèrent avec le rythme cardiaque et les récepteurs A2a produisent de la vasodilatation et sont impliqués dans la maladie de Parkinson (Borea, Gessi, Bar-Yehuda, & Fishman, 2009; Diaz-Munoz & Salin-Pascual, 2010b). L'importance d'étudier les effets de la caféine au cours du vieillissement

sur d'autres systèmes que le cycle éveil-sommeil est donc primordiale. Par exemple, la caféine peut être consommée régulièrement par les personnes vieillissantes qui peuvent être plus susceptibles à une maladie cardiaque. Pourtant, l'effet de la caféine sur le système cardiaque a été très peu étudié (Bonnet, Tancer, Uhde, & Yeragani, 2005; Corti et al., 2002; Cornelis & El-Sohehy, 2007; Rauh, Burkert, Siepmann, & Mueck-Weymann, 2006; Kohler, Pavy, & Van Den Heuvel, 2006b). De plus, la caféine est utilisée fréquemment comme psychostimulant lors de situation de privation de sommeil. Or, la privation de sommeil chronique seule comporte des risques au niveau cardiovasculaires (Sauvet et al., 2010). En somme, il est impératif d'investiguer si la consommation quotidienne de caféine peut accroître les risques cardiovasculaires et étudier la possible interaction d'une privation de sommeil et d'une consommation de caféine chez la population vieillissante.

## Conclusion

Ces travaux suggèrent tout d'abord que la caféine tend à augmenter la vigilance, peu importe le niveau basal d'alerte. De plus, malgré une consommation régulière de caféine, les consommateurs bénéficient encore des effets de la caféine sur la vigilance supportant l'hypothèse d'une absence de tolérance ou d'une tolérance incomplète aux effets de la caféine. Aussi, bien que les consommateurs légers de caféine ne montrent pas d'effet subjectif de la caféine sur la vigilance, leur performance psychomotrice est améliorée supportant la notion que les effets de la caféine ne sont pas qu'un simple renversement des effets de sevrage.

Sur le plan des différences d'âge, nos deux études indiquent que globalement, les mesures de vigilance ne montrent pas d'effet différentiel de la caféine selon l'âge. Toutefois, les sujets d'âge moyen semblent relativement plus sensibles que les sujets jeunes à l'effet activateur de la caféine lorsque des mesures EEG d'éveil sont utilisées. Or, malgré la sensibilité de l'EEG d'éveil pour détecter les effets différentiels de la caféine avec l'âge, sa spécificité reste encore à déterminer. En effet, l'EEG est possiblement sensible aux effets de la caféine sur le processus homéostatique en agissant sur les fréquences habituellement associées à celui-ci. Cependant, l'EEG est également sensible à des effets plus globaux tels que les variations vasculaires cérébrales ou les effets pharmacologiques des substances.

Les résultats obtenus dans ces études peuvent guider les recommandations faites aux personnes plus âgées désirant améliorer leur sommeil. En effet, une plus grande sensibilité à la caféine peut devenir un désavantage à la consommation régulière de caféine puisque nous savons que la caféine a un effet important sur le sommeil. Les recherches futures devront certainement ajouter les facteurs génétiques comme variables indépendantes afin de mieux comprendre comment le vieillissement influence les effets de la caféine sur le cycle éveil-sommeil.

## Bibliographie

### Reference List

Educ alcool (2010a). <http://www.educalcoool.qc.ca/> [On-line].

Code de champ modifié

International Food Information Council (2010b). <http://www.foodinsight.org/> [On-line].

Code de champ modifié

Adam, M., Retey, J. V., Khatami, R., & Landolt, H. P. (2006). Age-related changes in the time course of vigilant attention during 40 hours without sleep in men. *Sleep, 29*, 55-57.

Addicott, M. A., Yang, L. L., Peiffer, A. M., Burnett, L. R., Burdette, J. H., Chen, M. Y. et al. (2009). The effect of daily caffeine use on cerebral blood flow: How much caffeine can we tolerate? *HuanBrain Mapping, 30*, 3102-3114.

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

Aeschbach, D., Matthews, J. R., Postolache, T. T., Jackson, M. A., Giesen, H. A., & Wehr, T. A. (1999). Two circadian rhythms in the human electroencephalogram during wakefulness. *American Journal of Physiology, 277*, R1771-R1779.

Akerstedt, T., Connor, J., Gray, A., & Kecklund, G. (2008). Predicting road crashes from a mathematical model of alertness regulation--The Sleep/Wake Predictor. *Accident Analysis Prevention, 40*, 1480-1485.

Alsene, K., Deckert, J., Sand, P., & de, W. H. (2003). Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology, 28*, 1694-1702.

Anderson, C. & Horne, J. A. (2008). Placebo response to caffeine improves reaction time performance in sleepy people. *Human Psychopharmacology, 23*, 333-336.

Anund, A., Kecklund, G., Peters, B., & Akerstedt, T. (2008). Driver sleepiness and individual differences in preferences for countermeasures. *Journal of Sleep Research, 17*, 16-22.

Attwood, A. S., Higgs, S., & Terry, P. (2007). Differential responsiveness to caffeine and perceived effects of caffeine in moderate and high regular caffeine consumers. *Psychopharmacology (Berlin), 190*, 469-477.

Babkoff, H., Mikulincer, M., Caspy, T., Kempinski, D., & Sing, H. (1988). The topology of performance curves during 72 hours of sleep loss: A memory and search task. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 737-756*.

Barone, J. J. & Roberts, H. R. (1996). Caffeine consumption. *Food and Chemical Toxicology, 34*, 119-129.



Barry, R. J., Johnstone, S. J., Clarke, A. R., Rushby, J. A., Brown, C. R., & McKenzie, D. N. (2007). Caffeine effects on ERPs and performance in an auditory Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology*, *118*, 2692-2699.

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

Basheer, R., Strecker, R. E., Thakkar, M. M., & McCarley, R. W. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in neurobiology*, *73*, 379-396.

Beaumont, M., Batejat, D., Pierard, C., Coste, O., Doireau, P., van Beers, P. et al. (2001a). *Journal of Sleep Research* *10*, 265-276.

Beaumont, M., Batejat, D., Pierard, C., Coste, O., Doireau, P., Van, B. P. et al. (2001b). Slow release caffeine and prolonged (64-h) continuous wakefulness: effects on vigilance and cognitive performance. *Journal of Sleep Research*, *10*, 265-276.

Bjorness, T. E., Kelly, C. L., Gao, T., Poffenberger, V., & Greene, R. W. (2009). Control and function of the homeostatic sleep response by adenosine A1 receptors. *Journal of Neuroscience*, *29*, 1267-1276.

Blanco-Centurion, C., Xu, M., Murillo-Rodriguez, E., Gerashchenko, D., Shiromani, A. M., Salin-Pascual, R. J. et al. (2006). Adenosine and sleep homeostasis in the Basal forebrain. *Journal of Neuroscience*, *26*, 8092-8100.

Blatter, K., Graw, P., Munch, M., Knoblauch, V., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2006). Gender and age differences in psychomotor vigilance performance under differential sleep pressure conditions. *Behavioural Brain Research, 168*, 312-317.

Bodenmann, S., Hohoff, C., Freitag, C., Deckert, J., Retey, J. V., Bachmann, V. et al. (2012). Polymorphisms of ADORA2A modulate psychomotor vigilance and the effects of caffeine on neurobehavioral performance and sleep EEG after sleep deprivation. *British Journal of Pharmacology, 165*, 1904-13.

Bodenmann, S. & Landolt, H. P. (2010). Effects of modafinil on the sleep EEG depend on Val158Met genotype of COMT. *Sleep, 33*, 1027-1035.

Bonnet, M., Tancer, M., Uhde, T., & Yeragani, V. K. (2005). Effects of caffeine on heart rate and QT variability during sleep. *Depression and Anxiety, 22*, 150-155.

Bonnet, M. H. & Arand, D. L. (1998). Sleepiness as measured by modified multiple sleep latency testing varies as a function of preceding activity. *Sleep, 21*, 477-483.

Bonnet, M. H., Balkin, T. J., Dinges, D. F., Roehrs, T., Rogers, N. L., & Wesensten, N. J. (2005). The use of stimulants to modify performance during sleep loss: a review by the sleep deprivation and Stimulant Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep, 28*, 1163-1187.

Borea, P. A., Gessi, S., Bar-Yehuda, S., & Fishman, P. (2009). A3 adenosine receptor: pharmacology and role in disease. *Handbook of Experimental Pharmacology, 297-327*.

Brice, C. F. & Smith, A. P. (2002). Factors associated with caffeine consumption. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 53, 55-64.

Brown, S. L., Salive, M. E., Pahor, M., Foley, D. J., Corti, C., Langlois, J. A. et al. (1995). Occult caffeine as a source of sleep problems in an older population. *Journal of American geriatrics society*, 43, 860-864.

Bryant, C. A., Farmer, A., Tiplady, B., Keating, J., Sherwood, R., Swift, C. G. et al. (1998). Psychomotor performance: investigating the dose-response relationship for caffeine and theophylline in elderly volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54, 309-313.

Bunker, M. L. & McWilliams, M. (1979). Caffeine content of common beverages. *Journal of the American Dietetic Association.*, 74, 28-32.

Buysse, D. J., Browman, B. A., Monk, T. H., Reynolds, C. F., Fascizka, A. L., & Kupfer, D. J. (1992). Napping and 24 - hour sleep/wake patterns in healthy elderly and young adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 779-786.

Buysse, D. J., Monk, T. H., Carrier, J., & Begley, A. (2005). Circadian patterns of sleep, sleepiness, and performance in older and younger adults. *Sleep*, 28, 1365-1376.

Buysse, D. J., Monk, T. H., Reynolds, C. F., Mesiano, D., Houck, P. R., & Kupfer, D. J. (1993). Patterns of sleep episodes in young and elderly adults during a 36-hour constant routine. *Sleep*, 16(7), 632-637.

Cajochen, C., Brunner, D. P., Krauchi, K., Graw, P., & Wirz-Justice, A. (1995). Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep, 18*, 890-894.

Cajochen, C., Foy R., & Dijk, D. J. (1999). Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Research Online, 2*, 65-69.

Cajochen, C., Khalsa, S. B. R., Wyatt, J. K., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (1999). EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *American Journal of Physiology, 277*, R640-R649.

Cajochen, C., Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., & Wirz-Justice, A. (2006). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiology International, 23*, 461-474.

Cajochen, C., Wyatt, J. K., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (2002). Separation of circadian and wake duration dependent modulation of EEG activation during wakefulness. *Neuroscience, 114*, 1047-1060.

Cajochen, C., Zeitzer, J. M., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (2000). Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behavioural Brain Research, 115*, 75-83.

Campagne, A., Pebayle, T., & Muzet, A. (2004). Correlation between driving errors and vigilance level: influence of the driver's age. *Physiology & Behavior, 80*, 515-524.

Carrier, J. & Monk, T. H. (1997). Estimating the endogenous circadian temperature rhythm without keeping people awake. *Journal of Biological Rhythms, 12*, 266-277.

Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1996). Amplitude reduction of the circadian temperature and sleep rhythms in the elderly. *Chronobiology International, 13*, 373-386.

Carrier, J., Paquet, J., Fernandez-Bolanos, M., Girouard, L., Roy, J., Selmaoui, B. et al. (2009). Effects of caffeine on daytime recovery sleep: A double challenge to the sleep-wake cycle in aging. *Sleep Medicine, 10*, 1016-1024.

Carskadon, M. A. (1994). Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A standard measure of sleepiness. In M.H.Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (2 ed., pp. 962-966). Philadelphia: W.B.Saunders Company.

Carskadon, M. A. & Dement, W. C. (1981). Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. *Psychophysiology, 18*, 107-113.

Castillo, C. A., Albasanz, J. L., Leon, D., Jordan, J., Pallas, M., Camins, A. et al. (2009). Age-related expression of adenosine receptors in brain from the senescence-accelerated mouse. *Experimental Gerontology, 44*, 453-461.

Cauli, O. & Morelli, M. (2005). Caffeine and the dopaminergic system. *Behavioural Pharmacology*, *16*, 63-77.

Chen, J. F., Yu, L., Shen, H. Y., He, J. C., Wang, X., & Zheng, R. (2010). What knock-out animals tell us about the effects of caffeine. *Journal of Alzheimers Disease*, *20 Suppl 1*, S17-S24.

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

Childs, E. & de, W. H. (2008). Enhanced mood and psychomotor performance by a caffeine-containing energy capsule in fatigued individuals. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *16*, 13-21.

Childs, E., Hohoff, C., Deckert, J., Xu, K., Badner, J., & de, W. H. (2008). Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*, *33*, 2791-2800.

Chou, T. C., Scammell, T. E., Gooley, J. J., Gaus, S. E., Saper, C. B., & Lu, J. (2003). Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *Journal of Neuroscience*, *23*, 10691-10702.

Christie, M. A., Bolortuya, Y., Chen, L. C., McKenna, J. T., McCarley, R. W., & Strecker, R. E. (2008). Microdialysis elevation of adenosine in the basal forebrain produces vigilance impairments in the rat psychomotor vigilance task. *Sleep*, *31*, 1393-1398.

Clubley, M., Bye, C. E., Henson, T. A., Peck, A. W., & Riddington, C. J. (1979). Effects of caffeine and cyclizine alone and in combination on human performance, subjective effects and EEG activity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 7, 157-163.

Coenen, A. M. (1998). Neuronal phenomena associated with vigilance and consciousness: from cellular mechanisms to electroencephalographic patterns. *Consciousness and Cognition*, 7, 42-53.

Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. (2nd ed.) Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

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

Conlay, L. A., Conant, J. A., de Bros, F., & Wurtman, R. (1997). Caffeine alters plasma adenosine levels. *Nature*, 389, 136.

Cornelis, M. C. & El-Sohemy, A. (2007). Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 10, 745-751.

Cornelis, M. C., El-Sohemy, A., & Campos, H. (2007). Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86, 240-244.

Corti, R., Binggeli, C., Sudano, I., Spieker, L., Hanseler, E., Ruschitzka, F. et al. (2002). Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure

independently of caffeine content: role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation*, *106*, 2935-2940.

Cunha, R. A. (2005). Neuroprotection by adenosine in the brain: From A(1) receptor activation to A (2A) receptor blockade. *Purinergic Signalling*, *1*, 111-134.

Cunha, R. A. & Agostinho, P. M. (2010). Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, *20 Suppl 1*, S95-116.

Cunha, R. A., Almeida, T., & Ribeiro, J. A. (2001). Parallel modification of adenosine extracellular metabolism and modulatory action in the hippocampus of aged rats. *Journal of Neurochemistry*, *76*, 372-382.

Czeisler, C. A., Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W. et al. (1999). Stability, precision and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, *284*, 2177-2181.

Czeisler, C. A., Dumont, M., Duffy, J. F., Steinberg, J. D., Richardson, G. S., Brown, E. N. et al. (1992). Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet*, *340*, 933-936.

Czeisler, C. A. & Khalsa, S. B. S. (2000). The human circadian timing system and sleep-wake regulation. In M.H.Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (3rd ed. ed., pp. 1197-1226). Philadelphia: W.B. Saunders Company.



Daan, S., Beersma, D. G. M., & Borbély, A. A. (1984). Timing of human sleep: recovery process gated by circadian pacemaker. *American Journal of Physiology*, *246*, R161-R183.

Dagan, Y. & Doljansky, J. T. (2006). Cognitive performance during sustained wakefulness: A low dose of caffeine is equally effective as modafinil in alleviating the nocturnal decline. *Chronobiology International*, *23*, 973-983.

de, M. A., Sebastiao, A. M., & Ribeiro, J. A. (2000). Adenosine: does it have a neuroprotective role after all? *Brain Research Reviews*, *33*, 258-274.

Deslandes, A. C., Veiga, H., Cagy, M., Piedade, R., Pompeu, F., & Ribeiro, P. (2004). Effects of caffeine on visual evoked potential (P300) and neuromotor performance. *Arquivos Neuropsiquiatria*, *62*, 385-390.

Deslandes, A. C., Veiga, H., Cagy, M., Piedade, R., Pompeu, F., & Ribeiro, P. (2005). Effects of caffeine on the electrophysiological, cognitive and motor responses of the central nervous system. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *38*, 1077-1086.

Diaz-Munoz, M. & Salin-Pascual, R. (2010a). Purine molecules as hypnogenic factors role of adenosine, ATP, and caffeine. *Central Nervous Systems Agents in Medical Chemistry*, *10*, 259-268.

Diaz-Munoz, M. & Salin-Pascual, R. (2010b). Purine molecules as hypnogenic factors role of adenosine, ATP, and caffeine. *Central Nervous Systems Agents in Medical Chemistr*, *10*, 259-268.

Dijk, D. J. & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters*, *166*, 63-68.

Dijk, D. J. & Czeisler, C. A. (1995). Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *Journal of Neuroscience*, *15*, 3526-3538.

Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (1992). Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *Journal of Sleep Research*, *1*, 112-117.

Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2000). Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International*, *17*, 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. *Journal of Physiology*, *516*, 611-627.

Dijk, D. J., Shanahan, T. L., Duffy, J. F., Ronda, J. M., & Czeisler, C. A. (1997). Variation of electroencephalographic activity during non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep with phase of circadian melatonin rhythm in humans. *Journal of Physiology*, *503*, 851-858.

Dinges, D. F. (1992). Probing the limits of functional capability: The effects of sleep loss on short-duration tasks. In R.J.Broughton & R. D. Ogilvie (Eds.), *Sleep, Arousal, and Performance: a tribute to Bob Wilkinson* (pp. 176-188). Boston: Birkhauser.

Dinges, D. F., Pack, F., Williams, K., Gillen, K. A., Powell, J. W., Ott, G. E. et al. (1997). Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep, 20*, 267.

Dinges, D. F. & Powell, J. W. (1985). Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behavior Research Methods, Instruments and Computers, 17*, 652-655.

Drapeau, C. (2005). Effets de l'accumulation de l'éveil et de l'administration de caféine sur le cycle éveil-sommeil au milieu de l'âge adulte. Thèse. Université de Montréal .

Drapeau, C. & Carrier, J. (2004). Fluctuation of waking electroencephalogram and subjective alertness during a 25-hour sleep-deprivation episode in young and middle-aged subjects. *Sleep, 27*, 55-60.

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

Driver, H. S., Dijk, D. J., Werth, E., Biedermann, K., & Borbély, A. A. (1996). Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *81*, 728-735.

Duffy, J. F. & Dijk, D. J. (2002). Getting through to circadian oscillators: why use constant routines?. *Journal of Biological Rhythms*, *17*, 4-13.

Duffy, J. F., Willson, H. J., Wang, W., & Czeisler, C. A. (2009). Healthy older adults better tolerate sleep deprivation than young adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*, 1245-1251.

Duffy, J. F., Zeitzer, J. M., Rimmer, D. W., Klerman, E. B., Dijk, D. J., & Czeisler, C. A. (2002). Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, *282*, E297-E303.

Dumont, M., Macchi, M., Carrier, J., Lafrance, C., & Hébert, M. (1999). Time course of narrow frequency bands in the waking EEG during sleep deprivation. *NeuroReport*, *10*, 403-407.

Dunwiddie, T. V. & Masino, S. A. (2001). The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annual Review of Neurosciences*, *24*, 31-55.

Durlach, P. J. (1998). The effects of a low dose of caffeine on cognitive performance. *Psychopharmacology*, *140*, 116-119.

El, Y. M., Ledent, C., Menard, J. F., Parmentier, M., Costentin, J., & Vaugeois, J. M. (2000). The stimulant effects of caffeine on locomotor behaviour in mice are mediated through its blockade of adenosine A(2A) receptors. *British Journal of Pharmacology*, *129*, 1465-1473.

Elliman, N. A., Ash, J., & Green, M. W. (2010). Pre-existent expectancy effects in the relationship between caffeine and performance. *Appetite*, *55*, 355-358.

Elmenhorst, D., Basheer, R., McCarley, R. W., & Bauer, A. (2009). Sleep deprivation increases A(1) adenosine receptor density in the rat brain. *Brain Research*, *1258*, 53-58.

Eskelinen, M. H. & Kivipelto, M. (2010). Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *20 Suppl 1*, S167-S174.

Ferre, S. (2008). An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *Journal of Neurochemistry*, *105*, 1067-1079.

Ferre, S., Ciruela, F., Borycz, J., Solinas, M., Quarta, D., Antoniou, K. et al. (2008). Adenosine A1-A2A receptor heteromers: new targets for caffeine in the brain. *Frontiers of Bioscience*, *13*, 2391-2399.

Fillmore, M. & Vogel-Sprott, M. (1992). Expected effect of caffeine on motor performance predicts the type of response to placebo. *Psychopharmacology (Berl)*, *106*, 209-214.

Fillmore, M. T., Mulvihill, L. E., & Vogel-Sprott, M. (1994). The expected drug and its expected effect interact to determine placebo responses to alcohol and caffeine. *Psychopharmacology (Berlin)*, *115*, 383-388.

Fisone, G., Borgkvist, A., & Usiello, A. (2004). Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *61*, 857-872.

Foley, D. J., Monjan, A., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1999). Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep*, *22 Suppl 2*, S366-S372.

Foley, D. J., Monjan, A. A., Izmirlian, G., Hays, J. C., & Blazer, D. G. (1999). Incidence and remission of insomnia among elderly adults in a biracial cohort. *Sleep*, *22 Suppl 2*, S373-S378.

Folkard, S., Akerstedt, T., MacDonald, I., Tucker, P., & Spencer, M. B. (1999). Beyond the three-process model of alertness: estimating phase, time on shift, and successive night effects. *Journal of Biological Rhythms*, *14*, 577-587.

Fredholm, B. B. (2007). Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death and Differentiation*, *14*, 1315-1323.

Fredholm, B. B., Bättig, K., Holmén, J., Nehlig, A., & Zvartau, E. E. (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews*, *51*, 83-133.

Fredholm, B. B., Battig, K., Holmen, J., Nehlig, A., & Zvartau, E. E. (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews*, *51*, 83-133.

Fredholm, B. B., Chen, J. J., Cunha, R. A., Svenningsson, P., & Vaugeois, J. M. (2005). Adenosine and brain function. *International Review of Neurobiology*, *63*, 191-270.

Fuchs, H., Nagel, J., & Hauber, W. (2005). Effects of physiological and pharmacological stimuli on dopamine release in the rat globus pallidus. *Neurochemistry International*, *47*, 474-481.

Fuller, P. M., Gooley, J. J., & Saper, C. B. (2006). Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *Journal of Biological Rhythms*, *21*, 482-493.

Gass, N., Porkka-Heiskanen, T., & Kalinchuk, A. V. (2009). The role of the basal forebrain adenosine receptors in sleep homeostasis. *NeuroReport*, *20*, 1013-1018.

Gevens, A., Smith, M. E., & McEvoy, L. K. (2002). Tracking the cognitive pharmacodynamics of psychoactive substances with combinations of behavioral and neurophysiological measures. *Neuropsychopharmacology*, *26*, 27-39.

Gilbert, D. G., Dibb, W. D., Plath, L. C., & Hiyane, S. G. (2000). Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology*, *37*, 583-595.

Green, M. W., Taylor, M. A., Elliman, N. A., & Rhodes, O. (2001). Placebo expectancy effects in the relationship between glucose and cognition. *British Journal of Nutrition*, *86*, 173-179.

Halldner, L., Adén, U., Dahlberg, V., Johansson, B., Ledent, C., & Fredholm, B. B. (2004). The adenosine A1 receptor contributes to the stimulatory, but not the inhibitory effect of caffeine on locomotion: a study in mice lacking adenosine A1 and/or A2a receptors. *Neuropharmacology*, *46*, 1008-1017.

Hameleers, P. A., van Boxtel, M. P., Hogervorst, E., Riedel, W. J., Houx, P. J., Buntinx, F. et al. (2000). Habitual caffeine consumption and its relation to memory, attention, planning capacity and psychomotor performance across multiple age groups. *Human Psychopharmacology*, *15*, 573-581.

Hasenfratz, M. & Bättig, K. (1992). No psychophysiological interactions between caffeine and stress? *Psychopharmacology*, *109*, 283-290.

Hasenfratz, M. & Battig, K. (1994). Acute dose-effect relationships of caffeine and mental performance, EEG, cardiovascular and subjective parameters. *Psychopharmacology*, *114*, 281-287.

Haskell, C. F., Kennedy, D. O., Wesnes, K. A., & Scholey, A. B. (2005). Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology (Berlin)*, *179*, 813-825.



Hayaishi, O. & Urade, Y. (2002). Prostaglandin D2 in sleep-wake regulation: recent progress and perspectives. *Neuroscientist*, 8, 12-15.

Hewlett, P. & Smith, A. (2007). Effects of repeated doses of caffeine on performance and alertness: new data and secondary analyses. *Human Psychopharmacology*, 22, 339-350.

Hicks, R. A., Kilcourse, J., & Sinnott, M. A. (1983). Type A-B behavior and caffeine use in college students. *Psychological Reports*, 52, 338.

Hiddinga, A. E., Beersma, D. G. M., & van den Hoofdakker, R. H. (1997). Endogenous and exogenous components in the circadian variation of core body temperature in humans. *Journal of Sleep Research*, 6, 156-163.

Higgins, G. A., Grzelak, M. E., Pond, A. J., Cohen-Williams, M. E., Hodgson, R. A., & Varty, G. B. (2007). The effect of caffeine to increase reaction time in the rat during a test of attention is mediated through antagonism of adenosine A2A receptors. *Behavioral Brain Research*, 185, 32-42.

Hogervorst, E., Riedel, W. J., Schmitt, J. A. J., & Jolles, J. (1998). Caffeine Improves Memory Performance During Distraction in Middle-Aged, But Not in Young or Old Subjects. *Human Psychopharmacology*, 13, 277-284.

Hong, Z. Y., Huang, Z. L., Qu, W. M., Eguchi, N., Urade, Y., & Hayaishi, O. (2005). An adenosine A2a receptor agonist induces sleep by increasing GABA release in

the tuberomammillary nucleus to inhibit histaminergic systems in rats. *Journal of Neurochemistry*, 92, 1542-1549.

Horne, J., Anderson, C., & Platten, C. (2008). Sleep extension versus nap or coffee, within the context of 'sleep debt'. *Journal of Sleep Research*, 17, 432-436.

Hoskins, C. N. (1979). Level of activation, body temperature, and interpersonal conflict. *Nursing Research*, 28, 154-160.

Huang, Z. L., Qu, W. M., Eguchi, N., Chen, J.-F., Schwarzschild, M. A., Fredholm, B. B. et al. (2005). Adenosine A2a, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nature Neuroscience*, 8, 858-859.

Huang, Z. L., Urade, Y., & Hayaishi, O. (2007). Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness. *Current Opinion of Pharmacology*, 7, 33-38.

Huck, N. O., McBride, S. A., Kendall, A. P., Grugle, N. L., & Killgore, W. D. (2008). The effects of modafinil, caffeine, and dextroamphetamine on judgments of simple versus complex emotional expressions following sleep deprivation. *International Journal of Neuroscience*, 118, 487-502.

Hughes, J. R. & Hale, K. L. (1998). Behavioral effects of caffeine and other methylxanthines on children *Experimental of Clinical Psychopharmacology*, 6, 87-95.

James, J. E. (1994). Does caffeine enhance or merely restore degraded psychomotor performance? *Neuropsychobiology*, 30, 124-125.

James, J. E. & Gregg, M. E. (2004). Effects of dietary caffeine on mood when rested and sleep restricted. *Human Psychopharmacology*, *19*, 333-341.

James, J. E., Gregg, M. E., Kane, M., & Harte, F. (2005). Dietary caffeine, performance and mood: enhancing and restorative effects after controlling for withdrawal reversal. *Neuropsychobiology*, *52*, 1-10.

James, J. E. & Rogers, P. J. (2005). Effects of caffeine on performance and mood: withdrawal reversal is the most plausible explanation. *Psychopharmacology (Berlin)*, *182*, 1-8.

James, L. M., Iannone, R., Palcza, J., Renger, J. J., Calder, N., Cerchio, K. et al. (2011). Effect of a novel histamine subtype-3 receptor inverse agonist and modafinil on EEG power spectra during sleep deprivation and recovery sleep in male volunteers. *Psychopharmacology (Berlin)*, *215*, 643-653.

Jarvis, M. J. (1993). Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology*, *110*, 45-52.

Jewett, M. E. & Kronauer, R. E. (1999). Interactive mathematical models of subjective alertness and cognitive throughput in humans. *Journal of Biological Rhythms*, *14*, 588-597.

Jewett, M. E., Wyatt, J. K., Ritz-De, C. A., Khalsa, S. B., Dijk, D. J., & Czeisler, C. A. (1999). Time course of sleep inertia dissipation in human performance and alertness. *Journal of Sleep Research*, *8*, 1-8.

Johnson, M. P., Duffy, J. F., Dijk, D. J., Ronda, J. M., Dyal, C. M., & Czeisler, C. A. (1992). Short-term memory, alertness and performance: A reappraisal of their relationship to body temperature. *Journal of Sleep Research, 1*, 24-29.

Jones, B. E. (2008). Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and orexinergic systems. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1129*, 26-34.

Jones, H. E., Herning, R. I., Cadet, J. L., & Griffiths, R. R. (2000). Caffeine withdrawal increases cerebral blood flow velocity and alters quantitative electroencephalography (EEG) activity. *Psychopharmacology (Berlin), 147*, 371-377.

Judelson, D. A., Armstrong, L. E., Sökmen, B., Roti, M. W., Casa, D. J., & Kellogg, M. D. (2005). Effect of chronic caffeine intake on choice reaction time, mood, and visual vigilance. *Physiology & Behavior, 85*, 629-634.

Juliano, L. M. & Griffiths, R. R. (2004). A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology, 176*, 1-29.

Kaida, K., Akerstedt, T., Kecklund, G., Nilsson, J. P., & Axelsson, J. (2007). Use of subjective and physiological indicators of sleepiness to predict performance during a vigilance task. *Industrial Health, 45*, 520-526.

Kalinchuk, A. V., McCarley, R. W., Stenberg, D., Porkka-Heiskanen, T., & Basheer, R. (2008). The role of cholinergic basal forebrain neurons in adenosine-mediated

homeostatic control of sleep: lessons from 192 IgG-saporin lesions. *Neuroscience*, *157*, 238-253.

Kaplan, G. B., Greenblatt, D. J., Ehrenberg, B. L., Goddard, J. E., Cotreau, M. M., Harmatz, J. S. et al. (1997). Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *Journal of Clinical Pharmacology*, *37*, 693-703.

Keane, M. A. & James, J. E. (2008). Effects of dietary caffeine on EEG, performance and mood when rested and sleep restricted. *Human Psychopharmacology*, *23*, 669-680.

Kenemans, J. L. & Lorist, M. M. (1995). Caffeine and selective visual processing. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *52*, 461-471.

Killgore, W. D., Balkin, T. J., & Wesensten, N. J. (2006). Impaired decision making following 49 h of sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, *15*, 7-13.

Killgore, W. D., Kahn-Greene, E. T., Grugle, N. L., Killgore, D. B., & Balkin, T. J. (2009). Sustaining executive functions during sleep deprivation: A comparison of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil. *Sleep*, *32*, 205-216.

Killgore, W. D., Rupp, T. L., Grugle, N. L., Reichardt, R. M., Lipizzi, E. L., & Balkin, T. J. (2008). Effects of dextroamphetamine, caffeine and modafinil on psychomotor vigilance test performance after 44 h of continuous wakefulness. *Journal of Sleep Research*, *17*, 309-321.

Kohler, M., Pavy, A., & Van Den Heuvel, C. (2006a). The effects of chewing versus caffeine on alertness, cognitive performance and cardiac autonomic activity during sleep deprivation. *Journal of Sleep Research, 15*, 358-368.

Kohler, M., Pavy, A., & Van Den Heuvel, C. (2006b). The effects of chewing versus caffeine on alertness, cognitive performance and cardiac autonomic activity during sleep deprivation. *Journal of Sleep Research, 15*, 358-368.

Kohler, M., Pavy, A., & van den, H. C. (2006). The effects of chewing versus caffeine on alertness, cognitive performance and cardiac autonomic activity during sleep deprivation. *Journal of Sleep Research, 15*, 358-368.

Koppelstaetter, F., Poeppel, T. D., Siedentopf, C. M., Ischebeck, A., Kolbitsch, C., Mottaghy, F. M. et al. (2010). Caffeine and cognition in functional magnetic resonance imaging. *Journal of Alzheimer's Disease, 20 Suppl 1*, S71-S84.

Koppelstaetter, F., Poeppel, T. D., Siedentopf, C. M., Ischebeck, A., Verius, M., Haala, I. et al. (2008). Does caffeine modulate verbal working memory processes? An fMRI study. *NeuroImage, 39*, 492-499.

Kraaier, V., Van Huffelen, A. C., Wieneke, G. H., Van der Worp, H. B., & Bar, P. R. (1992). Quantitative EEG changes due to cerebral vasoconstriction. Indomethacin versus hyperventilation-induced reduction in cerebral blood flow in normal subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 82*, 208-212.

Landolt, H. P. (2008a). Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? *Biochem.Pharmacol*, 75, 2070-2079.

Landolt, H. P. (2008b). Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans?. *Biochemical Pharmacology*, 75, 2070-2079.

Landolt, H. P., Dijk, D. J., Gaus, S. E., & Borbély, A. A. (1995). Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology*, 12, 229-238.

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

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

Landolt, H.-P. (2008c). Sleep homeostasis: A role for adenosine in humans? *Biochemical Pharmacology*, 75, 2070.

Landry, Y. & Rival, Y. (2007). *Dictionnaire pharmaceutique: Pharmacologie et chimie des médicaments*. Lavoisier.

Lansbergen, M. M., Dumont, G. J., van Gerven, J. M., Buitelaar, J. K., & Verkes, R. J. (2011). Acute effects of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) on EEG

oscillations: alone and in combination with ethanol or THC (delta-9-tetrahydrocannabinol). *Psychopharmacology (Berlin)*, 213, 745-756.

Lee, K. A. (1988). Circadian temperature rhythms in relation to menstrual cycle phase. *Journal of Biological Rhythms*, 3(3), 255-263.

Lewy, A. J., Wehr, T. A., Goodwin, F. K., Newsome, D. A., & Markey, S. P. (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210, 1267-1269.

Lieberman, H. R., Tharion, W. J., Shukitt-Hale, B., Speckman, K. L., & Tulley, R. (2002). Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy SEAL training. Sea-Air-Land. *Psychopharmacology (Berlin)*, 164, 250-261.

Linde, L. (1995). Mental effects of caffeine in fatigued and non-fatigued female and male subjects. *Ergonomics*, 38, 864-885.

Liu, Z. W. & Gao, X. B. (2006). Adenosine inhibits activity of hypocretin/orexin neurons via A1 receptor in the lateral hypothalamus: a possible sleep-promoting effect. *Journal of Neurophysiology*, in press.

Lopez-Garcia, E., van Dam, R. M., Rajpathak, S., Willett, W. C., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2006). Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 674-680.



Lorist, M. M., Snel, J., Kok, A., & Mulder, G. (1994). Influence of caffeine on selective attention in well-rested and fatigued subjects. *Psychophysiology*, *31*, 525-534.

Lorist, M. M., Snel, J., Mulder, G., & Kok, A. (1995). Aging, caffeine, and information processing: an event-related potential analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *96*, 453-467.

Lorist, M. M. & Tops, M. (2003). Caffeine, fatigue and cognition. *Brain and cognition*, *53*, 82-94.

Luciano, M., Kirk, K. M., Heath, A. C., & Martin, N. G. (2005). The genetics of tea and coffee drinking and preference for source of caffeine in a large community sample of Australian twins. *Addiction*, *100*, 1510-1517.

Luciano, M., Zhu, G., Kirk, K. M., Gordon, S. D., Heath, A. C., Montgomery, G. W. et al. (2007). "No thanks, it keeps me awake": the genetics of coffee-attributed sleep disturbance. *Sleep*, *30*, 1378-1386.

Mackiewicz, M., Nikonova, E. V., Zimmermann, J. E., Romer, M. A., Cater, J., Galante, R. J. et al. (2006). Age-related changes in adenosine metabolic enzymes in sleep/wake regulatory areas of the brain. *Neurobiology of Aging*, *27*, 351-360.

Maridakis, V., Herring, M. P., & O'Connor, P. J. (2009). Sensitivity to change in cognitive performance and mood measures of energy and fatigue in response to differing doses of caffeine or breakfast. *International Journal of Neuroscience*, *119*, 975-994.

Marks, G. A. & Birabil, C. G. (1998). Enhancement of rapid eye movement sleep in the rat by cholinergic and adenosinergic agonists infused into the pontine reticular formation. *Neuroscience*, *86*, 29-37.

McCormack, H. M., Horne, D. J., & Sheather, S. (1988). Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychological Medicine*, *18*, 1007-1019.

Mednick, S. C., Cai, D. J., Kanady, J., & Drummond, S. P. (2008). Comparing the benefits of caffeine, naps and placebo on verbal, motor and perceptual memory. *Behavioural Brain Research*, *193*, 79-86.

Meerlo, P., Roman, V., Farkas, E., Keijseer, J. N., Nyakas, C., & Luiten, P. G. M. (2004). Ageing-related decline in adenosine A1 receptor binding in the rat brain: An autoradiographic study. *Journal of Neuroscience Research*, *78*, 742-748.

Merrill, R. M., Aldana, S. G., Greenlaw, R. L., Diehl, H. A., & Salberg, A. (2007). The effects of an intensive lifestyle modification program on sleep and stress disorders. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, *11*, 242-248.

Methippara, M. M., Kumar, S., Alam, M. N., Szymusiak, R., & McGinty, D. (2005). Effects on sleep of microdialysis of adenosine A1 and A2a receptor analogs into the lateral preoptic area of rats. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *289*, R1715-R1723.

Meyer, P. T., Elmenhorst, D., Boy, C., Winz, O., Matusch, A., Zilles, K. et al. (2006). Effect of aging on cerebral A(1) adenosine receptors: A [(18)F]CPFPX PET study in humans. *Neurobiology of Aging*, *epub ahead of print*.

Michael, N., Johns, M., Owen, C., & Patterson, J. (2008). Effects of caffeine on alertness as measured by infrared reflectance oculography. *Psychopharmacology (Berlin)*, *200*, 255-260.

Miller, D. B. & O'Callaghan, J. P. (2006). The pharmacology of wakefulness. *Metabolism*, *55*, S13-S19.

Mistlberger, R. E. (2005). Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Research Reviews*, *49*, 429-454.

Monk, T. H., Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Berga, S. L., Jarrett, D., Begley, A. et al. (1997a). Circadian rhythms in human performance and mood under constant conditions. *Journal of Sleep Research*, *6*, 9-18.

Monk, T. H., Buysse, D. J., Reynolds, C. F., III, Berga, S. L., Jarrett, D. B., Begley, A. E. et al. (1997b). Circadian rhythms in human performance and mood under constant conditions. *Journal of Sleep Research*, *6*, 9-18.

Monk, T. H. & Kupfer, D. J. (2000). Circadian rhythms in healthy aging: effects downstream from the pacemaker. *Chronobiology International*, *17*, 355-368.

Monk, T. H., Reynolds, C. F., Kupfer, D. J., Buysse, D. J., Coble, P. A., Hayes, A. J. et al. (1994). The Pittsburgh Sleep Diary. *Journal of Sleep Research*, *3*, 111-120.

Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schröder, C., Schnitzler, C., Kräuchi, K. et al. (2005). Age-related attenuation of the evening circadian arousal signal in humans. *Neurobiology of Aging*, *26*, 1307-1319.

Murimi, M. (2001). Short-Term Nutrition Intervention Increases Calcium Intake Among 45-54 Year Old Women. *Journal of Nutrition for the Elderly*, 20.

Nehlig, A. (2010). Is caffeine a cognitive enhancer? *Journal of Alzheimer's Disease*, 20 Suppl 1, S85-S94.

Oishi, Y., Huang, Z. L., Fredholm, B. B., Urade, Y., & Hayaishi, O. (2008). Adenosine in the tuberomammillary nucleus inhibits the histaminergic system via A1 receptors and promotes non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 19992-19997.

Oken, B. S., Salinsky, M. C., & Elsas, S. M. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement *Clinical Neurophysiology*, 117, 1885-1901.

Olah, M. E. & Stiles, G. L. (1992). Adenosine receptors. *Annual Review of Physiology*, 54, 211-225.

Olson, C. A., Thornton, J. A., Adam, G. E., & Lieberman, H. R. (2010). Effects of 2 adenosine antagonists, quercetin and caffeine, on vigilance and mood. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30, 573-578.

Opp, M. R. (2004). Cytokines and sleep: the first hundred years. *Brain, Behavior and Immunity*, 18, 295-297.

Patat, A., Rosenzweig, P., Enslin, M., Trocherie, S., Miget, N., Bozon, M. C. et al. (2000). Effects of a new slow release formulation of caffeine on EEG, Psychomotor and cognitive functions in sleep-deprived subjects. *Human Psychopharmacology*, 15, 153-170.

Pelligrino, D. A., Xu, H. L., & Vetri, F. (2010). Caffeine and the control of cerebral hemodynamics. *Journal of Alzheimer's Disease, 20 Suppl 1*, S51-S62.

Philip, P., Taillard, J., Quera-Salva, M. A., & Bioulac, B. (1999). Sleep reaction time, duration of driving and sleep deprivation in young versus old automobile drivers. *Sleep Research* 8, 9-14.

Pihl, R. O., Paylan, S. S., Gentes-Hawn, A., & Hoaken, P. N. (2003). Alcohol affects executive cognitive functioning differentially on the ascending versus descending limb of the blood alcohol concentration curve. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 27*, 773-779.

Pizza, F., Contardi, S., Mostacci, B., Mondini, S., & Cirignotta, F. (2004). A driving simulation task: correlations with Multiple Sleep Latency Test. *Brain Research Bulletin, 63*, 423-426.

Poltavski, D. V. & Petros, T. (2006). Effects of transdermal nicotine on attention in adult non-smokers with and without attentional deficits. *Physiology & Behavior, 87*, 614-624.

Porkka-Heiskanen, T. & Kalinchuk, A. V. (2011). Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Medicine Reviews, 15*, 123-135.

Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2000). Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience, 99*, 507-517.

Portas, C. M., Thakkar, M., Rainnie, D. G., Green, D. M., & McCarley, R. W. (1997). Role of adenosine in behavioral state modulation: a microdialysis study in the freely moving cat. *Neuroscience*, *79*, 225-235.

Prediger, R. D., Batista, L. C., & Takahashi, R. N. (2005). Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social recognition memory in rats. Involvement of adenosine A1 and A2A receptors. *Neurobiology of Aging*, *26*, 957-964.

Pritchard, W. S., Robinson, J. H., deBethizy, J. D., Davis, R. A., & Stiles, M. F. (1995). Caffeine and smoking: subjective, performance, and psychophysiological effects. *Psychophysiology*, *32*, 19-27.

Rajaraman, S., Gribok, A. V., Wesensten, N. J., Balkin, T. J., & Reifman, J. (2008). Individualized performance prediction of sleep-deprived individuals with the two-process model. *Journal of Applied Physiology*, *104*, 459-468.

Rauh, R., Burkert, M., Siepmann, M., & Mueck-Weymann, M. (2006). Acute effects of caffeine on heart rate variability in habitual caffeine consumers. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, *26*, 163-166.

Rebola, N., Sebastiao, A. M., de Mendonca, A., Oliveira, C. R., Ribeiro, J. A., & Cunha, R. A. (2005). Enhanced adenosine A2a receptor facilitation of synaptic transmission in the hippocampus of aged rats. *Journal of Neurophysiology*, *90*, 1295-1303.

Rees, K., Allen, D., & Lader, M. (1999). The influences of age and caffeine on psychomotor and cognitive function. *Psychopharmacol Bulletin*, *145*, 181-188.

Retey, J. V., Adam, M., Gottselig, J. M., Khatami, R., Durr, R., Achermann, P. et al. (2006). Adenosinergic mechanisms contribute to individual differences in sleep deprivation-induced changes in neurobehavioral function and brain rhythmic activity. *Journal of Neuroscience*, 26, 10472-10479.

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

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

Ribeiro, J. A. & Sebastiao, A. M. (2010). Caffeine and adenosine. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20 Suppl 1, S3-15.

Riedel, W. J. & Jolles, J. (1996). Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drugs and aging*, 8, 245-274.

Robinson, P. A., Phillips, A. J., Fulcher, B. D., Puckeridge, M., & Roberts, J. A. (2011). Quantitative modelling of sleep dynamics. *Philosophical Transaction- Royal Society, Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369, 3840-3854.

Roehrs, T., Burduvali, E., Bonahoom, A., Drake, C., & Roth, T. (2003). Ethanol and sleep loss: a "dose" comparison of impairing effects. *Sleep, 26*, 981-985.

Roehrs, T. & Roth, T. (2008). Caffeine: sleep and daytime sleepiness. *Sleep Medicine Reviews, 12*, 153-162.

Rogers, P. J. & Deroncourt, C. (1998a). Regular caffeine consumption: a balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. *Pharmacological Biochemistry and Behavior, 59*, 1039-1045.

Rogers, P. J. & Deroncourt, C. (1998b). Regular caffeine consumption: a balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 59*, 1039-1045.

Rogers, P. J., Heatherley, S. V., Hayward, R. C., Seers, H. E., Hill, J., & Kane, M. (2005). Effects of caffeine and caffeine withdrawal on mood and cognitive performance degraded by sleep restriction. *Psychopharmacology, 179*, 742-752.

Rogers, P. J., Hohoff, C., Heatherley, S. V., Mullings, E. L., Maxfield, P. J., Evershed, R. P. et al. (2010). Association of the anxiogenic and alerting effects of caffeine with ADORA2A and ADORA1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption. *Neuropsychopharmacology, 35*, 1973-1983.

Rogers, P. J., Richardson, N. J., & Deroncourt, C. (1995). Caffeine use: is there a net benefit for mood and psychomotor performance? *Neuropsychobiology, 31*, 195-199.



Rusak, B. & Zucker, I. (1979). Neural regulation of circadian rhythms. *Physiological Reviews*, 59, 449-526.

Sagaspe, P., Taillard, J., Chaumet, G., Moore, N., Bioulac, B., & Philip, P. (2007). Aging and nocturnal driving: better with coffee or a nap? A randomized study. *Sleep*, 30, 1808-1813.

Salin-Pascual, R. J., Upadhyaya, U., & Shiromani, P. J. (2002). Effects of hypocaloric diet on sleep in young and old rats. *Neurobiology of Aging*, 23, 771-776.

Santos, C., Costa, J., Santos, J., Vaz-Carneiro, A., & Lunet, N. (2010). Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20 Suppl 1, S187-S204.

Santos, C., Lunet, N., Azevedo, A., de, M. A., Ritchie, K., & Barros, H. (2010). Caffeine intake is associated with a lower risk of cognitive decline: a cohort study from Portugal. *Journal of Alzheimer's Disease* ., 20 Suppl 1, S175-S185.

Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437, 1257-1263.

Sauvet, F., Leftheriotis, G., Gomez-Merino, D., Langrume, C., Drogou, C., Van, B. P. et al. (2010). Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *Journal of Applied Physiology*, 108, 68-75.

Shen, H. Y., Coelho, J. E., Ohtsuka, N., Canas, P. M., Day, Y. J., Huang, Q. Y. et al. (2008). A critical role of the adenosine A2A receptor in extrastriatal neurons in modulating psychomotor activity as revealed by opposite phenotypes of striatum and forebrain A2A receptor knock-outs. *Journal of Neuroscience*, 28, 2970-2975.

Siepmann, M. & Kirch, W. (2000). Drug-drug interactions of new active substances: mibefradil example. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56, 273.

Siepmann, M. & Kirch, W. (2002). Effects of caffeine on topographic quantitative EEG. *Neuropsychobiology*, 45, 161-166.

Sigmon, S. C., Herning, R. I., Better, W., Cadet, J. L., & Griffiths, R. R. (2009a). Caffeine withdrawal, acute effects, tolerance, and absence of net beneficial effects of chronic administration: cerebral blood flow velocity, quantitative EEG, and subjective effects. *Psychopharmacology (Berlin)*, 204, 573-585.

Sigmon, S. C., Herning, R. I., Better, W., Cadet, J. L., & Griffiths, R. R. (2009b). Caffeine withdrawal, acute effects, tolerance, and absence of net beneficial effects of chronic administration: cerebral blood flow velocity, quantitative EEG, and subjective effects. *Psychopharmacology (Berlin)*, 204, 573-585.

Smit, H. J. & Rogers, P. J. (2000). Effects of low doses of caffeine on cognitive performance, mood and thirst in low and higher caffeine consumers. *Psychopharmacology (Berlin)*, 152, 167-173.

Smith, A. (2002). Effects of caffeine on human behavior. *Food and Chemical Toxicology*, 40, 1243-1255.

Smith, A. (2009). Effects of caffeine in chewing gum on mood and attention. *Human Psychopharmacology*, 24, 239-247.

Smith, A., Brice, C., Nash, J., Rich, N., & Nutt, D. J. (2003). Caffeine and central noradrenaline: effects on mood, cognitive performance, eye movements and cardiovascular function. *Journal of Psychopharmacology*, 17, 283-292.

Smith, A., Sutherland, D., & Christopher, G. (2005). Effects of repeated doses of caffeine on mood and performance of alert and fatigued volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 620-626.

Smith, A. P., Brockman, P., Flynn, R., Maben, A., & Thomas, M. (1993). Investigation of the effects of coffee on alertness and performance during the day and night. *Neuropsychobiology*, 27, 217-223.

Snyder, S. H. & Sklar, P. (1984). Behavioral and molecular actions of caffeine: focus on adenosine. *Journal of Psychiatric Research*, 18, 91-106.

Stenberg, D. (2007). Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64, 1187-1204.

Stenuit, P. & Kerkhofs, M. (2008). Effects of sleep restriction on cognition in women. *Biological Psychology*, 77, 81-88.

Strecker, R. E., Morairty, S., Basheer, R., Thakkar, M. M., Porkka-Heiskanen, T., Dauphin, L. L. et al. (2000). Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behavioural Brain Research*, *115*, 183-204.

Swift, C. G. & Tiplady, B. (1988). The effects of age on the response to caffeine. *Psychopharmacology*, *94*, 29-31.

Szymusiak, R. & McGinty, D. (2008). Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1129*, 275-286.

Tharion, W. J., Shukitt-Hale, B., & Lieberman, H. R. (2003). Caffeine effects on marksmanship during high-stress military training with 72 hour sleep deprivation. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, *74*, 309-314.

Ticho, S. R. & Radulovacki, M. (1991). Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *40*, 33-40.

Tieges, Z., Snel, J., Kok, A., Plat, N., & Ridderinkhof, R. (2007). Effects of caffeine on anticipatory control processes: evidence from a cued task-switch paradigm. *Psychophysiology*, *44*, 561-578.

Urrila, A. S., Stenuit, P., Huhdankoski, O., Kerkhofs, M., & Porkka-Heiskanen, T. (2007). Psychomotor vigilance task performance during total sleep deprivation in young and postmenopausal women. *Behaviour Brain Research*, *180*, 42-47.

van Boxtel, M. P., Schmitt, J. A., Bosma, H., & Jolles, J. (2003). The effects of habitual caffeine use on cognitive change: a longitudinal perspective. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *75*, 921-927.

van Coevorden, A., Mockel, J., Laurent, E., Kerkhofs, M., Neve, P., Van Cauter, E. et al. (1991). Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *American Journal of Physiology*, *260*, E651-E661.

Van Dongen, H. P. & Dinges, D. F. (2003). Investigating the interaction between the homeostatic and circadian processes of sleep-wake regulation for the prediction of waking neurobehavioural performance. *Journal of Sleep Research*, *12*, 181-187.

Van Dongen, H. P., Mott, C. G., Huang, J. K., Mollicone, D. J., McKenzie, F. D., & Dinges, D. F. (2007). Optimization of biomathematical model predictions for cognitive performance impairment in individuals: accounting for unknown traits and uncertain states in homeostatic and circadian processes. *Sleep*, *30*, 1129-1143.

Wang, D. (2009). Reticular formation and spinal cord injury. *Spinal Cord*, *47*, 204-212.

Watson, J., Deary, I., & Kerr, D. (2002). Central and peripheral effects of sustained caffeine use: tolerance is incomplete. *Journal of Clinical Pharmacology*, *54*, 400-406.

Watters, P. A., Martin, F., & Schreter, Z. (1998). Quadratic dose-response relationship between caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) and EEG correlation dimension. *Psychopharmacology*, *136*, 264-271.

Wever, R. A. (1979). *The circadian system of man: results of experiments under temporal isolation*. New York: Springer-Verlag.

Wright Jr, K. P., Hull, J. T., & Czeisler, C. A. (2002). Relationship between alertness, performance, and body temperature in humans. *American Journal of Physiol Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 283, R1370-R1377.

Wyatt, J. K., Cajochen, C., Ritz-De Cecco, A., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (2004). Low-dose repeated caffeine administration for circadian-phase-dependent performance degradation during extended wakefulness. *Sleep*, 27, 374-381.

Wyatt, J. K., Ritz-Dececco, A., Powell, J. W., Dinges, D. F., & Czeisler, C. A. (1999). Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *American Journal of Physiology: Regulative, Integrative and Comparative Physiology*, 277, R1152-R1163.

Yu, G., Maskray, V., Jackson, S. H., Swift, C. G., & Tiplady, B. (1991). A comparison of the central nervous system effects of caffeine and theophylline in elderly subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 32, 341-345.

Zeitzer, J. M., Daniels, J. E., Duffy, J. F., Klerman, E. B., Shanahan, T. L., Dijk, D. J. et al. (1999). Do plasma melatonin concentrations decline with age ? *American Journal of Medicine*, 107, 432-436.

Zeitzer, J. M., Dijk, D. J., Kronauer, R. E., Brown, E. N., & Czeisler, C. A. (2000). Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *Journal of Physiology* 526, 695-702.

Zwyghuizen-Doorenbos, A., Roehrs, T. A., Lipschutz, L., Timms, V., & Roth, T. (1990). Effects of caffeine on alertness. *Psychopharmacology*, 100, 36-39.

