

Université de Montréal

**Effets différentiels de l'administration de 200 mg de caféine  
en soirée sur le sommeil en fonction de la consommation  
habituelle de caféine**

par

Isabelle Hamel-Hébert

Département de psychologie  
Faculté des Arts et des Sciences

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

Avril 2006

© Isabelle Hamel-Hébert, 2006



BF

22

U54

2006

V.017

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

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

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

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

**NOTICE**

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

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

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

Page d'identification du jury

Université de Montréal  
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

Effets différentiels de l'administration de 200 mg de caféine en soirée sur le sommeil  
en fonction de la consommation habituelle de caféine

Présenté par :  
Isabelle Hamel-Hébert

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Marie Dumont

---

Président-Rapporteur

Julie Carrier

---

Directrice de recherche

Paola Lanfranchi

---

Membre du jury

## Résumé et mots clés en français

Il est maintenant reconnu que la caféine altère la qualité du sommeil. La consommation régulière de caféine risquerait donc d'induire certains des effets néfastes associés à la restriction chronique du sommeil. Par ailleurs, l'idée voulant que les individus développent une tolérance aux effets de la caféine avec une consommation régulière est très largement répandue, tout en ayant été étonnamment peu étudiée jusqu'à maintenant. Nous avons donc évalué les effets de 200 mg de caféine administrés en soirée, comparativement à un placebo, sur les paramètres polysomnographiques et l'analyse quantifiée de l'ÉEG en sommeil chez 12 consommateurs modérés (entre 100 et 300 mg de caféine par jour) et 12 consommateurs légers (maximum 50 mg de caféine par jour). En condition placebo, l'absence de différence entre nos deux groupes suggère la présence d'une tolérance acquise, chez les consommateurs modérés, aux effets de la prise de caféine le matin sur le sommeil de la nuit suivante puisqu'ils devaient maintenir leur consommation habituelle en avant-midi des journées expérimentales. Par ailleurs, nous n'avons montré aucune interaction entre le groupe de consommation et la condition (placebo VS caféine), ce qui suggère qu'il n'y aurait pas de tolérance acquise aux effets de la caféine prise en soirée sur le sommeil chez les consommateurs modérés. Nous suggérons que la tolérance aux effets de la caféine sur le sommeil est partielle chez les consommateurs réguliers de quantités modérées de caféine, et qu'il est probable que la tolérance dépende de la quantité de caféine consommée régulièrement.

Mots clés : tolérance, habitudes de consommation, sensibilité, caféine, sommeil, analyse quantifiée de l'ÉEG en sommeil

## Résumé et mots clés en anglais

It is now well known that caffeine affects the quality of sleep. Regular consumption of caffeine could then induce some of the effects that are associated with chronic sleep restriction. It is largely believed that individuals will develop a tolerance to the effects of caffeine on their sleep with regular consumption, but surprisingly, this idea has not been studied much yet. We evaluated the effects of 200 mg of caffeine given at night, compared to those of a placebo, on sleep parameters and spectral analysis of EEG in 12 moderate consumers (from 100 to 300 mg of caffeine each day) and 12 light consumers (maximum 50 mg of caffeine per day). The absence of difference between our two groups in placebo condition suggests the existence of an acquired tolerance to the effects of caffeine taken in the morning on the sleep of the next night, since moderate consumers continued their habitual consumption in the morning of the experimental nights. On the other hand, we found no interaction between the group of consumers and the condition (placebo VS caffeine), which suggests that there would be no acquired tolerance to the effects of caffeine taken at night in moderate regular consumers. We believe that a partial tolerance to the effects of caffeine on sleep may be acquired by moderate consumers, and that tolerance is probably related to the quantity of caffeine usually consumed.

Key words: tolerance, habitual consumption, sensitivity, caffeine, sleep, quantified analysis of sleep EEG

## Table des matières

Page d'identification du jury	i
Résumé et mots clés en français	ii
Résumé et mots clés en anglais	iii
Table des matières	iv
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Liste des abréviations	viii
Dédicace	ix
Remerciements	x
<b>1. Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Sommeil normal	1
1.1.1 Enregistrement polysomnographique	1
1.1.2 Stades de sommeil	2
1.1.3 Cycles de sommeil	4
1.1.4 Analyse quantifiée de l'électroencéphalogramme	5
1.1.5 Régulation du cycle éveil-sommeil	5
1.1.6 Adénosine : Substance de sommeil	6
1.2 Caféine	8
1.2.1 Pharmacologie de la caféine	8
1.2.2 Impacts de la caféine	10
1.2.3 Effets de la caféine sur le sommeil	11
1.3 Tolérance	12
1.3.1 Tolérance aux effets de la caféine	12
1.3.2 Tolérance du sommeil aux effets de la caféine	17
<b>2. Problématique et hypothèses</b>	<b>20</b>
2.1 Problématique	20
2.2 Hypothèses	20
<b>3. Méthodologie</b>	<b>22</b>
3.1 Participants	22
3.2 Protocole expérimental	23

3.3	Mesures	27
	3.3.1 Consommation habituelle de caféine	27
	3.3.2 Caféine salivaire	27
	3.3.3 Évaluation subjective du sommeil	28
	3.3.4 Enregistrement et paramètres polysomnographiques	28
	3.3.5 Analyse spectrale	29
	3.3.6 Sensibilité subjective	29
3.4	Analyses statistiques	30
	3.4.1 Consommation habituelle de caféine	30
	3.4.2 Caféine salivaire	31
	3.4.3 Évaluation subjective du sommeil	31
	3.4.4 Paramètres polysomnographiques	32
	3.4.5 Analyse spectrale	32
	3.4.6 Sensibilité subjective	32
<b>4.</b>	<b>Résultats</b>	<b>33</b>
4.1	Consommation habituelle de caféine	33
4.2	Caféine salivaire	33
4.3	Évaluation subjective du sommeil	35
4.4	Paramètres polysomnographiques	36
4.5	Analyse spectrale	38
4.6	Sensibilité subjective	40
<b>5.</b>	<b>Discussion</b>	<b>41</b>
5.1	Effets de la caféine sur le sommeil	41
5.2	Comparaisons entre consommateurs légers et modérés	42
	5.2.1 Nuit placebo	42
	5.2.2 Effets de la caféine	43
5.3	Tolérance partielle	46
5.4	Recherches futures	47
5.5	Conclusion	47
	<b>Sources documentaires</b>	<b>i</b>
	<b>Annexes</b>	<b>xiv</b>
1.	Recrutement téléphonique	xv
2.	Agenda de sommeil	xviii
3.	Formulaire d'information et de consentement	xxiv



## Liste des tableaux

I.	Évaluation subjective du sommeil (moyenne et erreur-type) pour les consommateurs légers et modérés en condition placebo et en condition caféine	35
II.	Paramètres polysomnographiques (moyenne et erreur-type) pour les consommateurs légers et modérés en condition placebo et en condition caféine	37

## Liste des figures

1.	Déroulement de la soirée expérimentale	26
2.	Concentration de caféine salivaire lors de l'arrivée, au coucher et au lever	34
3.	Puissance spectrale par heure de sommeil lent valide	39

## Liste des abréviations

AD	Adénosine
ADA	Adénosine désaminase
AOL	Activité à ondes lentes
C	Circadien (Processus)
ÉEG	Électroencéphalogramme
ÉMG	Électromyogramme
ÉOG	Électro-oculogramme
FFT	<i>Fast Fourier Transform</i> ou Transformation rapide de Fourier
HPLC	<i>Rapid High Performance Liquid Chromatography</i>
S	Homéostatique (Processus)
SL	Sommeil lent
SLP	Sommeil lent profond
SP	Sommeil paradoxal

*À l'univers, qui place sur mon chemin  
les gens les plus riches*

## Remerciements

Je ne pourrais avoir mené à terme cette aventure si vous n'étiez tous auprès de moi, merci !

Il y a bien longtemps, tu étais déjà convaincue que j'étais capable, de tout. Et tu as été là pour me le rappeler, au bon moment, des millions de fois. Je vais finir par y croire, merci Maman. Et toi, qui as essayé de cacher ta présence, ta tendresse et ta fierté. Mais je les ai vues. Et c'est sûrement un peu par désir de les entretenir que j'ai voulu calquer sur toi le goût du travail bien fait, la persévérance, la recherche d'un idéal en tout, la patience, et le respect. Ces valeurs, je me les suis appropriées maintenant, et c'est beaucoup grâce à elles que je suis ici et ce que je suis. Merci Papa. Comme mère adoptive, je n'aurais pu me souhaiter mieux. Je ne sais pas où tu as trouvé la foi, mais je sais que j'aurais abandonné mille fois si tu n'avais été là à avoir confiance, à m'écouter, me brasser, me questionner, m'encourager. Merci Julie, je recommencerais n'importe quand, malgré tout. Toujours présente, disponible, à l'écoute, honnête, toi qui m'aurais tout donné, comment aurais-je fais, comment ferais-je, si tu n'étais pas là ? Merci, précieuse Marie. Petite sœur farouche, musclée, têtue, acharnée, apprivoisée à moitié. Et Émilio, si généreux et délicieux à voir grandir. Merci à vous, Mimis de ma vie, qui ne savez pas où vous allez mais savez très bien où vous êtes, de me montrer à regarder, à respirer surtout. Et de m'enseigner par vos exemples que c'est juste ici que se trouve mon bonheur. Mes amis - Mathieu, Marie-Claude, Alex, Andrée-Anne, Marta – vous qui partagez ma vie et la vôtre avec moi, vous avez été là pour me sortir prendre l'air, me faire rire, me décoller la face de mes petites angoisses, me faire prendre conscience que c'est ça la vie, merci ! Et Leena, merci. Mi amor, en último, porque te esperé mucho tiempo. Sin necesitar te, te quiero aquí, cerca de mí. Gracias por tu presencia, tu paciencia, tu abertura, tu deseo, y tu esperanza. Te amo, mi amante y compañero. Et finalement, à toutes ces perles du Centre d'étude du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur – Hélène, Rébecca, Catherine, Caroline, Anna, Jean, Gaétan, Valérie M., Valérie D., Amélie, Jessica, Nadia, Sonia, Katherine, Karine, et tous ceux qui, dans l'ombre, ont travaillé sur les protocoles et sans qui tout cela serait impossible – merci !

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Sommeil normal

La fonction du sommeil constitue encore aujourd'hui un des mystères non résolus de la biologie. Cependant, la croyance populaire et l'opinion des chercheurs suggèrent un rôle fondamental et nécessaire au sommeil, comme le sont d'autres comportements tels que manger, boire et s'accoupler (Benington & Heller, 1995a; Porkka-Heiskanen et al., 2002). Plusieurs observations appuient cette idée. En effet, pratiquement tous les animaux dorment, et ce malgré la vulnérabilité aux dangers du monde environnant auxquels les expose cet état (Porkka-Heiskanen et al., 2002). De plus, la privation chronique de sommeil semble nuire au métabolisme et aux fonctions endocriniennes (Spiegel et al., 1999), affecter le système immunitaire (Carskadon, 2004), être associée à l'hypertension et à une activation du système nerveux sympathique, altérer le contrôle du glucose et augmenter les inflammations (Alvarez & Ayas, 2004). Chez l'humain, après 14 jours consécutifs de restriction du temps de sommeil à six heures par nuit, les déficits cognitifs encourus atteignent le même niveau qu'après une nuit complète de privation de sommeil, et l'équivalent de deux nuits complètes lorsque le temps de sommeil est limité à quatre heures par nuit pour la même durée (Van Dongen et al., 2003). Finalement, lorsque totale, la privation de sommeil entraîne la mort après quelques semaines chez le rat (Everson et al., 1989).

### 1.1.1 Enregistrement polysomnographique

Une revue de la littérature sur le sommeil humain normal (Hirshkowitz, 2004) nous informe que Berger (1930) fut le premier à enregistrer le sommeil à l'aide d'un électroencéphalogramme (ÉEG). Cette expérience lui permit alors de constater que l'activité d'un cerveau qui dort est différente de celle d'un cerveau éveillé. Le premier grand pas vers la compréhension moderne du sommeil humain était franchi. Près de 40 ans plus tard, un manuel élargissant des règles de détermination des stades de sommeil basées sur le consensus entre de nombreux scientifiques et cliniciens

intéressés par le sommeil fut publié (Rechtschaffen & Kales, 1968). Cette initiative permit d'uniformiser les pratiques des différents laboratoires désirant étudier le sommeil humain, et constitue encore aujourd'hui la référence en la matière (Hirshkowitz, 2004).

Le sommeil humain est constitué de deux états distincts, soit le sommeil lent (SL) qui comprend 4 stades, et le sommeil paradoxal (SP). Pour les identifier, un enregistrement polysomnographique, constitué de différentes mesures électrophysiologiques, est effectué. D'abord, des électrodes placées sur le scalp permettent d'enregistrer l'activité EEG. En comparant l'activité électrique enregistrée sur le scalp à celle d'un point neutre (les oreilles par exemple), une évaluation de l'activité de la région cérébrale sous-jacente est obtenue. Une même électrode enregistre la somme de l'activité simultanée de milliers de neurones voisins. Ainsi, plus l'activité des neurones est synchronisée, plus le signal enregistré par l'électrode est ample (Bear et al., 1999).

D'autres électrodes sont installées près des yeux pour capter les mouvements oculaires (électro-oculogramme : ÉOG), et sur le menton pour évaluer le tonus musculaire (électromyogramme : ÉMG). Dans certaines circonstances (évaluation clinique de pathologies du sommeil par exemple), il est intéressant de joindre à ces mesures l'enregistrement des activités respiratoires et cardiaques. Le tracé de la nuit complète de sommeil est ensuite divisé en pages d'une durée déterminée (20 ou 30 secondes selon les laboratoires). Les informations fournies par ces différentes mesures permettent de déterminer visuellement, une page à la fois, dans quel stade de sommeil se trouve l'individu.

### **1.1.2 Stades de sommeil**

À l'éveil les yeux fermés, le tracé EEG est caractérisé par la présence d'ondes alpha (8 à 12 Hz), et le tonus musculaire est habituellement élevé. Des mouvements oculaires rapides et des clignements des yeux sont souvent présents dans le tracé ÉOG (Rechtschaffen et al., 1968).

Pour sa part, le stade 1 est caractérisé par une disparition de l'alpha au profit du thêta (4 à 7 Hz). Des mouvements oculaires lents de plusieurs secondes chacun sont souvent observés, illustrant la perte du contrôle volontaire de la position des yeux. Le stade 1 apparaît principalement pendant la transition entre l'éveil et le sommeil (Rechtschaffen et al., 1968). Il occupe environ 5 % d'une nuit complète de sommeil, et se situe principalement en début de nuit (Hirshkowitz, 2004). Le tonus musculaire y est généralement plus faible qu'à l'éveil.

Le stade 2 débute avec l'apparition de fuseaux de sommeil (bouffées d'activité de 12 à 14 Hz) et/ou de complexes K (onde ayant une composante négative bien tracée immédiatement suivie d'une composante positive, d'une durée minimale de 0,5 secondes et d'une amplitude minimale de  $75\mu\text{V}$ ) (Rechtschaffen et al., 1968). Ce stade occupe environ 45 à 50 % d'une nuit de sommeil (Hirshkowitz, 2004).

Le sommeil lent profond (SLP) est caractérisé par la présence d'ondes delta (moins de 2 Hz,  $75\mu\text{V}$  minimum). L'individu est dit en stade 3 lorsque celles-ci occupent entre 20 et 50 % d'une page, et en stade 4 lorsqu'elles occupent plus de 50 % de la page (Rechtschaffen et al., 1968). Pendant le SLP, la température corporelle diminue et la respiration est lente et régulière. Il occupe 20 à 25 % de la nuit de sommeil, principalement en début de nuit (Hirshkowitz, 2004). Des fuseaux de sommeil et des complexes K peuvent être présents pendant les stades 3 et 4 (Carskadon & Dement, 2005; Rechtschaffen et al., 1968).

Le SL comprend les stades 1 à 4. Avec les fuseaux de sommeil, les complexes K et les ondes delta comme ondes caractéristiques, le patron EEG du SL est généralement décrit comme étant synchronisé (Carskadon et al., 2005). En effet, l'EEG capte les potentiels post-synaptiques inhibiteurs et excitateurs des neurones pyramidaux du cortex, qui s'additionnent lorsqu'ils ont lieu simultanément, ce qui fait en sorte que des ondes lentes et de grande amplitude sont enregistrées sur le scalp. Les quatre stades constituant le SL constituent ainsi un continuum allant vers une synchronisation de l'activité des neurones corticaux, et un approfondissement du sommeil. Effectivement, les seuils nécessaires à l'induction de l'éveil augmentent



progressivement du stade 1 au stade 4. Finalement, le SL est généralement associé à une activité mentale minimale ou fragmentée (Carskadon et al., 2005).

Pour sa part, le SP est caractérisé par la présence de mouvements oculaires rapides, l'absence de tonus musculaire (atonie), l'irrégularité du pouls et de la respiration, la désynchronisation de l'ÉEG, et une absence totale de fuseaux et de complexes K (Rechtschaffen et al., 1968). Le SP se trouve davantage en fin de nuit, occupe environ 20 à 25 % de celle-ci (Hirshkowitz, 2004), et est associé au rêve chez l'humain (Carskadon et al., 2005).

La détermination visuelle des stades de sommeil permet d'extraire différentes mesures intéressantes dans l'étude du sommeil. Par exemple, il est alors possible de déterminer la durée de l'épisode de sommeil, le temps de sommeil, l'efficacité du sommeil ( $(\text{temps dormi} / \text{durée du sommeil}) \times 100$ ), le nombre de minutes et le pourcentage de temps passé dans chaque stade, la latence au sommeil (temps requis pour s'endormir après que les lumières soient éteintes), et ainsi de suite.

### **1.1.3 Cycles de sommeil**

Une nuit de sommeil est séparée en cycles, définis par la présence d'une période de SL d'abord, suivie d'une période de SP. L'ensemble des stades est souvent observé dans chaque cycle, en proportion variable selon le moment de la nuit. En effet, le SLP domine la portion SL des cycles du premier tiers de la nuit, alors que les épisodes de SP sont les plus longs lors du dernier tiers de la nuit. Le SLP occupe donc une proportion de plus en plus petite pour disparaître complètement vers les derniers cycles de la nuit, étant alors remplacé par une plus grande portion de stade 2 dans l'épisode de SL. La durée moyenne du premier cycle est de 70 à 100 minutes, alors que les cycles suivants auront de 90 à 120 minutes (Carskadon et al., 2005).

### 1.1.4 Analyse quantifiée de l'électroencéphalogramme

Mise à part la détermination visuelle des stades de sommeil, il est possible d'analyser l'ÉEG de façon quantitative. Pour l'étude du sommeil, la transformation rapide de Fourier (*Fast Fourier Transform* ou FFT) est un algorithme mathématique largement utilisé. Pour chaque bande de fréquence d'intérêt - les bandes traditionnelles (Delta 0,5-4,5 Hz; Thêta 4,5-8 Hz; Alpha 8-12 Hz; Sigma lent 12-14 Hz; Sigma rapide 14-16 Hz; Bêta lent 16-24 Hz; Bêta rapide 24-32 Hz) ou les mini-bandes (de 0 à 32 Hz par bandes de 1Hz) par exemple - la FFT calcule la puissance spectrale. Le calcul des valeurs de puissance spectrale se fait par époques de quatre secondes ne contenant pas d'artéfact, puis les valeurs de cinq époques consécutives sont moyennées pour obtenir la puissance pour 20 secondes de tracé ÉEG. À partir de la quantité et de l'amplitude de la fréquence recherchée dans le signal, la puissance pour chaque bande donnée est déterminée. La puissance ainsi obtenue est ensuite moyennée pour les époques valides de la nuit entière, ou encore par cycle de sommeil ou par heure, tout dépendant de la question posée. Il s'agit donc d'une méthode de mesure objective de l'activité d'une fréquence donnée, pour une unité de temps donnée. Il ne s'agit pas d'une évaluation des ondes comme dans l'identification visuelle des stades, puisque l'analyse spectrale ne tient pas compte des critères d'amplitude et de morphologie des ondes. C'est pourquoi on parle dans ce cas-ci d'activité et non d'ondes. Les résultats de l'analyse spectrale sont présentés sous forme de puissance par bande de fréquence, en  $\mu V^2$ . Cette analyse est rendue possible grâce à la digitalisation du signal ÉEG, elle permet d'évaluer des phénomènes qui ne sont pas visibles à l'œil nu, et de mettre en relation l'ÉEG avec d'autres variables quantifiables.

### 1.1.5 Régulation du cycle éveil-sommeil

Un vaste champ de la recherche sur le sommeil s'inspire d'un modèle de régulation du cycle éveil-sommeil basé sur l'interaction de deux processus fondamentaux (Borbély, 1982). Le processus homéostatique (S) en constitue le

premier pan, et s'explique par une fluctuation de la propension au sommeil dépendante de la durée de l'éveil précédant. L'impact du processus S s'observe par l'intensité du sommeil, qui se mesure par la quantité de SLP et la puissance spectrale de l'activité à ondes lentes (AOL de 0,25 à 4,5 Hz). Ainsi, plus l'éveil est long, plus le sommeil subséquent est intense. En effet, l'intensité augmente proportionnellement à la durée d'une privation de sommeil (Achermann et al., 1993), fluctue avec la durée et la fréquence des siestes (Dijk et al., 1987; Knowles et al., 1990), et se dissipe au cours d'un épisode de sommeil (Aeschbach & Borbély, 1993).

Le processus circadien (C) constitue la seconde partie du modèle. Il se manifeste entre autres par les variations rythmiques de la propension au sommeil au cours de la journée de 24 heures (Dijk et al., 1992). Ces variations seraient générées par une horloge biologique interne, synchronisée au monde extérieur entre autres par l'intermédiaire de l'exposition à la lumière. Les fluctuations de l'horloge biologique se mesurent via les rythmes circadiens de la température corporelle, de la sécrétion de la mélatonine et du cortisol, et du cycle éveil-sommeil (Mistlberger & Rusak, 2005).

D'après le modèle de Borbély (1982), les processus S et C seraient en interaction constante. En effet, la pression circadienne à l'éveil est à son point maximal environ deux heures avant l'initiation de l'épisode de sommeil de nuit, ce qui permet à l'organisme de demeurer éveillé à un moment où la pression homéostatique au sommeil est très élevée. D'autre part, la pression circadienne au sommeil est à son point maximal environ deux heures avant l'éveil, ce qui permet de maintenir le sommeil au moment où la propension homéostatique est la plus faible. L'action combinée des deux processus générerait donc le cycle éveil-sommeil (Dijk & Czeisler, 1994).

### **1.1.6 Adénosine : Substance de sommeil**

De nombreux résultats obtenus par enregistrements électrophysiologiques *in vivo* et manipulations pharmacologiques supportent la notion voulant que l'adénosine (AD) puisse promouvoir le sommeil, et ce via l'inhibition de l'activité des neurones

qui induisent l'éveil et de leur libération de neurotransmetteurs (Basheer et al., 2004). En effet, il a été montré que de brefs épisodes de sommeil spontanés réduisent les niveaux extracellulaires d'AD dans le cerveau (15-20 %) par rapport à l'éveil, et qu'avec six heures de privation de sommeil les niveaux d'AD augmentent significativement dans la région cholinergique magnocellulaire du prosencéphale basal (à 140 % du niveau de base), puis diminuent lentement pendant une période de sommeil de récupération de trois heures (Porkka-Heiskanen et al., 2000). Que ce soit pendant l'éveil spontané, prolongé expérimentalement, ou suite à la perfusion d'AD ou d'un antagoniste au transport de celle-ci vers le milieu intracellulaire, l'effet principal de l'augmentation extracellulaire du niveau d'AD dans le prosencéphale basal est une augmentation de la puissance spectrale dans les bandes de fréquence delta pendant le sommeil (Basheer et al., 1999; Porkka-Heiskanen et al., 1997), une diminution de l'éveil, et une augmentation du SLP et du SP (Kalinchuk et al., 2003; Porkka-Heiskanen et al., 2000). L'AD serait donc un médiateur clé de la somnolence associée à la privation de sommeil et de la propension homéostatique au sommeil (Benington et al., 1995b; Landolt et al., 2004; Schwierin et al., 1996). Une étude récente nous donne d'ailleurs des évidences génétiques directes chez l'humain montrant que le système adénoenergique module la composante homéostatique du cycle éveil-sommeil (Retey et al., 2005). En effet, les résultats de cette étude montrent que la région génomique contenant le gène qui encode l'adénosine désaminase (ADA), une enzyme de dégradation de l'AD, contribue à la grande variabilité interindividuelle dans l'intensité du sommeil, et modifie le besoin de sommeil accumulé pendant l'éveil. Finalement, les effets d'induction du sommeil par l'AD seraient sous-tendus par les sous-types de récepteurs adénoenergiques  $A_1$  (Benington et al., 1995b; Benington et al., 1995a; Schwierin et al., 1996; Strecker et al., 2000; Ticho & Radulovacki, 1991) et  $A_{2A}$  (Sato et al., 1996; Urade & Hayaishi, 1999), mais l'absence constitutionnelle de récepteurs  $A_1$  chez des souris n'empêche pas la régulation homéostatique du sommeil (Stenberg et al., 2003).

## 1.2 Caféine

La consommation du café s'est géographiquement limitée au monde arabe jusqu'au 15<sup>ième</sup> siècle, pour s'instaurer ensuite en Europe au cours du 16<sup>ième</sup> siècle (Nehlig, 1999). Aujourd'hui, la majorité des adultes dans le monde consomment de la caféine sur une base régulière (Dews, 1982). En effet, la caféine se retrouve en quantité variable dans de nombreux produits alimentaires courants, dont le café, le thé, les boissons gazeuses, les boissons énergétiques, le chocolat, certains médicaments pour la migraine ou la diète (Snyder & Sklar, 1984) et même dans certaines bières. D'après un feuillet d'information publié par Santé Canada, «pour l'adulte moyen, une ingestion quotidienne modérée de caféine à des doses de 400 à 450 mg par jour n'entraîne pas d'effets nocifs» (Santé Canada, 2005). Cette quantité de caféine est contenue dans environ quatre tasses de café instantané ou un peu plus de 3 tasses de café infusé (Santé Canada, 2005). D'après un sondage effectué auprès de 1506 adultes aux Etats-Unis, environ 78% des gens consomment au moins un breuvage contenant de la caféine chaque jour, et 25% en prennent quatre ou plus (National Sleep Foundation, 2005).

### 1.2.1 Pharmacologie de la caféine

Consommée oralement, la caféine est une substance absorbée rapidement et complètement (Dews, 1982; Goldstein et al., 1965b), et la dose administrée est un prédicteur fiable du niveau qui sera retrouvé dans les tissus (Dews, 1982). En effet, sa concentration dans le sang est fortement corrélée à celles retrouvées dans le lait maternel, le liquide amniotique, le tissu fœtal, le sperme et le cerveau, et les concentrations dans la salive excèdent souvent 75 % des concentrations plasmatiques (voir Griffiths et al., 2003 pour une revue).

Chimiquement, la caféine est un méthylxanthine. Le métabolisme de la caféine est très complexe, avec plus de 25 métabolites identifiés chez l'humain. Le chemin métabolique principal de la caféine implique le système enzymatique P450 du foie, responsable de sa dégradation en trois métabolites actifs biologiquement. La

paraxanthine, la théobromine et la théophylline expliquent respectivement 30 %, 10 % et 4 % de son métabolisme (Griffiths et al., 2003; Nehlig, 1999; Snyder & Sklar, 1984). Lorsque administrée oralement, la caféine atteint sa concentration sanguine maximale en 30 à 60 minutes en moyenne (Goldstein et al., 1965b; Griffiths et al., 2003; Kaplan et al., 1997; Robertson et al., 1981), mais ce temps s'allonge avec l'augmentation de la dose et de la fréquence d'administration (Denaro et al., 1990; Kaplan et al., 1997). La demi-vie d'élimination de la caféine est généralement de quatre à six heures (Goldstein et al., 1965b; Griffiths et al., 2003; Kaplan et al., 1997), mais elle peut aller jusqu'à 10 heures en moyenne dans des groupes de sujets sains (Robertson et al., 1981). En effet, de grandes variations entre les individus sont observées (Griffiths et al., 2003), le métabolisme de la caféine est dépendant de la dose administrée (Denaro et al., 1990; Kaplan et al., 1997), la demi-vie d'élimination est réduite de 30 à 50 % chez les fumeurs (Kaplan et al., 1997; Nehlig, 1999), et est approximativement doublée chez les femmes prenant des contraceptifs oraux (Nehlig, 1999). Pour sa part, le volume de distribution de la caféine ne varie pas en fonction de la dose, mais est corrélé positivement avec le poids, ce qui explique les différences parfois observées entre les sexes (Kaplan et al., 1997).

Il est maintenant largement accepté que le mécanisme d'action principal de la caféine à des doses habituellement consommées par l'humain soit l'antagonisme des récepteurs adénosinergiques. La caféine induit ainsi une augmentation du taux de décharge des neurones, de la transmission synaptique et de la libération de plusieurs neurotransmetteurs (Fredholm, 1995; Kaplan et al., 1997; Nehlig et al., 1992; Nehlig, 1999). Son action serait principalement générée par l'entremise des récepteurs  $A_1$  et  $A_{2A}$  (Fredholm, 1995; voir Fredholm et al., 1999 pour une revue; Nehlig et al., 1992), pour lesquels la caféine semble avoir une affinité similaire (Fredholm & Lindstrom, 1999). Par contre, la caféine augmente l'éveil autant chez des souris sauvages que chez des souris n'ayant pas de récepteurs  $A_1$ , mais pas chez celles n'ayant pas de récepteurs  $A_{2A}$ , ce qui suggère que l'induction d'éveil par la caféine dépend de ce dernier type de récepteurs (Huang et al., 2005). Finalement, la combinaison d'une haute dose de caféine avec une privation de sommeil induit une moins grande augmentation de l'AOL qu'une privation seule, suggérant que la

caféine peut réduire l'accumulation de pression homéostatique au sommeil pendant l'éveil (Landolt et al., 2004; Schwierin et al., 1996).

### 1.2.2 Impacts de la caféine

Dans les sections suivantes, la quantité de caféine administrée dans les études rapportées sera qualifiée de faible (moins de 300 mg), moyenne (entre 300 et 600 mg) ou élevée (600 mg et plus).

Les méthylxanthines affectent plusieurs tissus corporels et induisent des effets broncho-dilatateurs, cardiotoniques et diurétiques, dont certains d'importance thérapeutique (Satoh & Tanaka, 1997; Snyder et al., 1984). La caféine peut également entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des catécholamines et des acides gras libres, de l'activité de la rénine plasmatique (enzyme vasoconstrictrice), de la pression sanguine, et du risque d'arythmies cardiaques (Denaro et al., 1991). De plus, la caféine augmente significativement les taux métaboliques (consommation d'oxygène, production de dioxyde de carbone, fréquence respiratoire, etc) (Bonnet & Arand, 1992).

Les effets comportementaux de la caféine semblent être dépendants de la dose administrée. En effet, des effets stimulants positifs comme l'augmentation de la vigilance subjective et objective (telle que mesurée par un test de latences au sommeil multiples ou MSLT), de la concentration, du sentiment de bien-être et de la performance à des tâches cognitives (arithmétique par exemple) et motrices (coordination par exemple) sont observées avec des doses moyennes et parfois faibles. D'autre part, des effets plus aversifs comme l'augmentation de la nervosité, de l'anxiété, des tremblements, des nausées, et l'altération de la performance sont observés à hautes doses (Goldstein et al., 1965a; Griffiths & Chausmer, 2000; James, 1998; Kaplan et al., 1997; Nehlig, 1999; Satoh et al., 1997; Tiffin et al., 1995; Zwyghuizen-Doorenbos et al., 1990).

### 1.2.3 Effets de la caféine sur le sommeil

Selon certains, la fonction physiologique la plus sensible aux effets de la caféine chez l'humain adulte serait l'endormissement (Dews, 1982). D'autres suggèrent pour leur part que les individus contrôlent habituellement leur consommation de caféine pour éviter tout effet négatif sur leur sommeil (Smith, 2002). Pourtant, lorsque le sommeil est évalué subjectivement par les participants eux-mêmes, la caféine diminue le temps et la qualité du sommeil, alors qu'elle augmente la latence au sommeil et l'agitation pendant la nuit, et ce même avec une quantité faible (Bonnet et al., 1992; Goldstein, 1964; Goldstein et al., 1965b; James, 1998; Karacan et al., 1976). Objectivement, l'enregistrement polysomnographique montre une augmentation de la latence au sommeil, une diminution de l'efficacité du sommeil, une augmentation du nombre d'éveils pendant la nuit, et une diminution du temps passé en SLP suite à la prise de caféine en soirée (Bonnet et al., 1992; Karacan et al., 1976; Snel, 1993). Aussi, le SP serait déplacé davantage vers le début de la nuit alors que le SLP se retrouverait plus vers la fin de la nuit (Karacan et al., 1976). La caféine engendre également une diminution de l'AOL et une augmentation de la puissance spectrale de 12,25 à 15 Hz, soit dans les bandes de fréquence sigma (Landolt et al., 1995a; Landolt et al., 2004). Étonnamment, même l'administration de 200 mg de caféine le matin diminue la puissance spectrale dans la bande 0,25-0,5 Hz, et augmente celle de 11,25 à 14 Hz dans le sommeil de la nuit suivante (Landolt et al., 1995b). Topographiquement, sur la première moitié de la nuit, la suppression de la puissance spectrale dans les bandes de fréquence delta est similaire en frontal, central, pariétal et occipital, sans toutefois atteindre le seuil de signification en occipital. Pour sa part, l'augmentation de la puissance spectrale dans les bandes de fréquence des fuseaux de sommeil (sigma) n'est significative que dans les dérives centrale et pariétale (Landolt et al., 1995a). Finalement, les effets de la caféine sur le sommeil seraient eux aussi dépendants de la dose administrée (Karacan et al., 1976).



## 1.3 Tolérance

La tolérance à une substance constitue un «état d'adaptation caractérisé par des réactions diminuées à la même quantité d'une drogue ou par le fait qu'il en faut une dose plus forte pour produire un effet pharmacodynamique de même intensité» (Office québécois de la langue française, 1991). La croyance voulant que certains individus sont particulièrement sensibles aux effets de la caféine - devenant incapables de s'endormir et nerveux suite à la prise d'une quantité relativement petite - est très répandue, et il est généralement accepté que la consommation habituelle de caféine mène à une tolérance à ses effets (Dews, 1982; Dews et al., 2002). Les anecdotes supportant ces notions sont d'ailleurs abondantes, mais elles demeurent étonnamment peu documentées.

### 1.3.1 Tolérance aux effets de la caféine

Tel que mentionné précédemment, les méthylxanthines influencent une large variété de fonctions corporelles, et elles agiraient partout dans le corps par des mécanismes moléculaires similaires. La littérature disponible sur la question du développement potentiel d'une tolérance aux effets de la caféine sur différents systèmes sera donc survolée dans cette section (Snyder et al., 1984).

Les études corrélationnelles constituent une première méthode de recherche qui peut être utilisée pour le genre de problématique qui nous intéresse. Cette méthode permet de mettre en relation des mesures prises dans un échantillon de la population, sans faire de manipulation expérimentale préalable. Elle indique donc lesquels des facteurs mesurés sont liés entre eux en déterminant s'ils varient de manière semblable, que ce soit dans une même direction ou à l'opposé. Cette méthode permet donc de dire si une relation existe entre des variables, mais ne permet pas d'établir de relation de cause à effet, ni de déterminer la nature de la relation. Ainsi, il est intéressant de noter qu'une corrélation positive significative a été trouvée entre l'âge et la consommation habituelle de caféine dans un groupe de consommateurs réguliers (Goldstein & Kaizer, 1969d). Les auteurs interprètent ce

résultat comme une suggestion que la quantité de caféine consommée sur une base régulière tend à augmenter graduellement avec le temps, mais il pourrait à notre avis tout aussi bien s'agir d'un effet de cohorte, d'autant plus que 74 % de leurs sujets étaient âgés entre 20 et 29 ans. Les résultats d'une étude effectuée auprès de 27 couples consommant de la caféine régulièrement nous indique que chez les hommes, plus le nombre de tasses de café consommées augmente, plus le score à une échelle d'humeur positive diminue, et plus le score à une échelle d'humeur négative augmente (Dekker et al., 1993). Il est par contre impossible de savoir à partir de ces résultats si l'humeur détermine la quantité de caféine consommée, ou l'inverse. Un autre facteur n'ayant pas été mesuré par les chercheurs pourrait tout aussi bien expliquer la relation observée.

Une deuxième méthode de recherche souvent utilisée pour évaluer la question du développement d'une tolérance aux effets d'une substance consiste à comparer des consommateurs habituels de cette substance à des non consommateurs, aussi appelés naïfs. Les effets d'une quantité déterminée de caféine sur la fonction d'intérêt sont alors comparés à ceux d'un placebo dans les deux groupes, ce qui permet d'évaluer si la réponse à la caféine est similaire ou différente entre les deux populations. Les chercheurs peuvent décider de faire subir les deux conditions expérimentales à chaque sujet, méthode dite à mesures répétées, ou encore de prendre des groupes distincts appariés pour chacune des conditions. Cette méthode ne permet pas de savoir si des différences existant préalablement entre les individus peuvent avoir fait en sorte qu'ils appartiennent à un groupe ou à l'autre au moment de l'étude. Effectivement, la quantité de caféine consommée habituellement n'est pas contrôlée par les chercheurs, et les individus ne peuvent être assignés au hasard à leur groupe. Un facteur important dans ce type d'étude est la question du sevrage préalable des sujets à la caféine. En effet, une dépendance à la caféine peut apparaître même avec une consommation régulière de très petites doses (100 mg par jour), et le sevrage peut occasionner plusieurs symptômes (maux de tête, nausée, fatigue, changements dysphoriques de l'humeur, douleurs musculaires, etc) et complexifier l'interprétation des résultats (Griffiths et al., 1990). D'un autre côté, le maintien de la consommation habituelle de caféine des sujets entraîne une variabilité incontrôlée dans la quantité de

caféine présente dans le corps au moment de l'expérimentation, ce qui risque aussi de biaiser les résultats. Dans une première étude à mesures répétées effectuée auprès de 83 personnes consommant au moins un breuvage contenant de la caféine chaque jour (consommateurs) et de 66 personnes en prenant moins de un (naïfs) par jour, l'administration d'une faible dose de caféine (150 mg) au coucher comparativement à un placebo a induit une diminution du pouls chez les naïfs seulement, alors que les consommateurs n'ont rapporté aucune différence entre les conditions (Colton et al., 1967). Les participants devaient dans cette étude cesser leur consommation de caféine après le repas du midi. Goldstein et ses collaborateurs (1969b) ont pour leur part comparé 38 femmes consommant cinq tasses de café ou plus chaque jour à 18 femmes abstinentes alors qu'elles cessaient toute consommation de caféine à partir du souper. Pendant 9 jours, elles ont reçu en alternance un placebo, 150 mg de caféine ou 300 mg de caféine avec leur déjeuner, dans différents ordres de présentation. Les résultats de cette étude nous indiquent que l'administration d'une faible dose de caféine entraîne une diminution de la satisfaction et une augmentation de la sensation d'être nerveux et d'avoir l'estomac renversé chez les non consommatrices de caféine seulement, alors que les consommatrices se sentent plus satisfaites, alertes et bavardes, moins fatiguées, paresseuses et irritables, et rapportent moins de maux de tête (Goldstein et al., 1969). Finalement, sans avoir contrôlé la consommation de caféine préalable, la moitié d'un groupe de 410 personnes a reçu un placebo et l'autre moitié a reçu 180 mg de caféine lors d'une pause-café. De l'ensemble, 146 individus consommant en moyenne  $3,5 \pm 1,1$  tasses de café par jour ont été comparés à 59 non consommateurs. Les résultats indiquent que même chez les consommateurs, la pression sanguine et la performance à une tâche arithmétique sont augmentées significativement par une dose faible de caféine, mais que ces fonctions sont significativement plus affectées chez des naïfs (Sato et al., 1997).

Des protocoles expérimentaux ont également été utilisés pour évaluer le développement d'une tolérance aux effets de la caféine. Pour ce faire, une quantité déterminée de caféine est administrée pendant plusieurs jours, puis l'effet d'une dose de caféine sur la fonction d'intérêt est comparé à celui d'un placebo. Cela permet de vérifier si la fonction réagit encore à l'administration de caféine après une période

d'exposition chronique. Ces résultats sont ensuite comparés à ceux établis après une période similaire d'exposition chronique à un placebo, ce qui permet de vérifier l'ampleur du changement occasionné par l'exposition chronique à la caféine, s'il y a lieu. Ainsi, après une administration quotidienne d'une quantité moyenne de caféine, la réponse de la pression sanguine diminue au bout de cinq jours tout en demeurant significativement affectée par la caféine (Farag et al., 2005b; Farag et al., 2005a), alors que la réponse d'un index de résistance périphérique totale disparaît (Farag et al., 2005a). Avec des doses élevées ou très élevées, les effets attendus de la caféine sur la pression sanguine, le pouls, la libération du glucose, l'activité de la rénine plasmatique et le taux métabolique disparaissent au bout de trois à sept jours chez la majorité des sujets (Bonnet et al., 1992; Denaro et al., 1991; Robertson et al., 1981), alors que la concentration d'acide gras libre et l'activation sympathique demeurent significativement affectées par la caféine après cinq jours d'exposition chronique (Denaro et al., 1991). Certains auteurs montrent une disparition des effets de la caféine sur l'augmentation de la libération de catécholamines au bout de trois jours de traitement à haute dose (Robertson et al., 1981), alors que d'autres obtiennent encore une concentration moyenne de noradrénaline significativement augmentée par la caféine après cinq jours de traitement (Denaro et al., 1991). Dans un groupe de sujets ayant été exposés à des doses élevées de caféine pendant 13 jours après que la quantité quotidienne ait été augmentée graduellement pendant quatre jours, les individus sont devenus moins sensibles aux effets de la caféine sur leur humeur subjective comparativement à leur niveau de base, alors que ceux ayant été exposés chroniquement à un placebo sont devenus plus sensibles aux effets de la caféine (Evans & Griffiths, 1992).

Certains auteurs concluent que les systèmes qu'ils ont étudiés développent une tolérance aux effets de la caféine (Bonnet et al., 1992; Colton et al., 1967; Evans et al., 1992; Robertson et al., 1981), alors que d'autres affirment qu'elle existe mais est incomplète (Farag et al., 2005b; Farag et al., 2005a). Par ailleurs, certains ont suggéré que la réponse à la caféine serait dépendante de la sensibilité des sujets (Satoh et al., 1997). Pour évaluer cette idée, Farag et ses collaborateurs (2005a, 2005b) ont séparé leurs groupes en deux à partir de la médiane de la réponse de leur pression sanguine à

une dose élevée de caféine (peu sensibles VS plus sensibles). Ils ont ainsi montré que les individus peu sensibles développent une tolérance presque complète après cinq jours d'exposition à des doses moyennes de caféine, alors que les individus plus sensibles ne semblent pas développer de tolérance ou montrent une tolérance seulement partielle. Ils en concluent que seulement la moitié de la population développe une tolérance aux effets de la caféine.

D'autres auteurs ont comparé, en fonction de la propension à choisir de consommer de la caféine ou non des sujets, les effets induits par la caféine avant et après une exposition chronique de 17 jours à une quantité de caféine augmentant graduellement jusqu'à un niveau élevé. Ils ont montré que la caféine induit des effets positifs (augmentation de la vigueur, des sentiments amicaux, de la sympathie, de l'attention/concentration, de la satisfaction, de l'énergie, diminution de la fatigue, de la confusion, des maux de tête) chez ceux qui choisissent d'en consommer, et des effets négatifs (augmentation de l'anxiété, de la nervosité, diminution des sentiments amicaux, de la sympathie, de la satisfaction) chez ceux qui choisissent de ne pas en consommer, et ce de manière similaire avant et après le traitement, qu'ils aient reçu chroniquement un placebo ou de la caféine (Evans et al., 1992). Ayant constaté un phénomène similaire, Goldstein et ses collaborateurs (1969a) mettent en doute l'idée d'une tolérance acquise aux effets de la caféine. En effet, leurs résultats montrent que les grands consommateurs sont moins sensibles aux effets déplaisants et plus sensibles ou plus conscients des effets désirables de la caféine, ce qui suggérerait une tolérance sélective. Ainsi, il semble que des caractéristiques individuelles préalables influencent le choix de consommer ou non de la caféine, et que ces caractéristiques influencent le développement d'une tolérance à ses effets.

Certains résultats suggèrent également que le développement d'une tolérance aux effets de la caféine dépend de la dose administrée (Farag et al., 2005b; Farag et al., 2005a), alors que d'autres auteurs suggèrent qu'une tolérance semble se développer pendant la journée puis s'atténuer pendant l'abstinence de la nuit, permettant à certains individus de redevenir sensibles à cet effet pour le matin suivant (Denaro et al., 1991).

### 1.3.2 Tolérance du sommeil aux effets de la caféine

Quelques études corrélationnelles nous donnent des informations sur la question qui nous intéresse. Premièrement, plus la quantité de caféine consommée habituellement augmente, plus la latence subjective au sommeil augmente dans une étude (Dekker et al., 1993), alors que l'impression que consommer de la caféine induit l'éveil diminue dans une autre (Goldstein & Kaizer, 1969c). Ces résultats semblent contradictoires, mais les études ont été faites auprès de populations différentes, soit des couples de travailleurs et des étudiants, et rappelons-nous que les études corrélationnelles ne permettent pas de déduire de relation de cause à effet. Par ailleurs, les gens qui se considèrent bons ou mauvais dormeurs rapportent qu'ils consomment de la caféine en quantité similaire (Bliwise, 1992), et la distribution des consommateurs légers (0-200 mg/jour), modérés (200-400 mg/jour) et élevés (> 400 mg/jour) ne semble pas différer entre ces deux populations (Tiffin et al., 1995).

D'autre part, certains auteurs ont comparé l'effet de la caféine sur des mesures subjectives du sommeil en fonction des habitudes de consommation des individus. Ainsi, avec l'administration de doses faibles de caféine, les gens qui consomment peu de caféine rapportent que leur sommeil est moins bon que d'habitude, qu'ils prennent plus de temps pour s'endormir, et qu'ils s'éveillent plus souvent après que de la caféine leur ait été administrée, alors que les consommateurs réguliers mentionnent significativement moins d'effets (Colton et al., 1967; Goldstein, 1964). Aussi, plus la quantité de caféine consommée habituellement augmente, plus la qualité subjective du sommeil est évaluée comme étant meilleure que d'habitude en condition placebo (Goldstein et al., 1965b). Les participants à ces études devaient cesser de consommer de boissons contenant de la caféine à partir de midi (Colton et al., 1967; Goldstein et al., 1965b; Karacan et al., 1976), sauf dans l'étude de Goldstein (1964) dans laquelle ils n'avaient aucune restriction quand à leur consommation de caféine le jour de l'expérimentation.

Des auteurs ont manipulé expérimentalement l'exposition à la caféine et ont mesuré subjectivement le développement d'une tolérance à ses effets sur le sommeil. Par exemple, certains ont demandé à des préposés d'évaluer visuellement la latence

au sommeil et le nombre d'éveils pendant la nuit chez un groupe d'adultes gravement déficients intellectuellement, alors que ceux-ci étaient exposés à une période d'abstinence et à une période de consommation chronique de caféine. Ils n'ont montré aucunes différences entre les conditions (Searle, 1994). Par contre, comme les préposés devaient simplement noter si le patient avait été éveillé à un moment ou un autre pour chaque heure de sommeil, ce résultat nous apparaît très difficile à interpréter. Dans une autre étude, après une exposition chronique à des doses moyennes de caféine pendant six jours, la qualité subjective du sommeil s'améliore et sa durée augmente significativement quand un placebo est donné au jour 7 comparativement à de la caféine (James, 1998). Finalement, avec des doses quotidiennes très élevées pendant 7 jours, l'évaluation subjective de la latence au sommeil, du nombre d'éveils, du temps de sommeil et de la qualité du sommeil devient comparable au niveau obtenu après un sevrage de cinq jours (Bonnet et al., 1992).

Lorsque les mesures sont prises objectivement, la vigilance (telle que mesurée par MSLT) diminue de façon linéaire d'une dose à l'autre pendant une exposition à deux doses faibles par jour pendant deux jours, mais demeure significativement plus grande qu'en condition placebo (Zwyghuizen-Doorenbos et al., 1990), comme après cinq à sept jours d'exposition chronique à des quantités élevées de caféine (Bonnet et al., 1992; Denaro et al., 1991). Après une exposition à des doses quotidiennes très élevées pendant 7 jours, le temps total de sommeil, la latence au sommeil et la quantité de stade 2 deviennent comparable au niveau obtenu après un sevrage de cinq jours, mais le temps passé en stade 4 demeure significativement plus bas, le nombre d'éveil significativement plus haut, et l'efficacité de sommeil en dessous de 90 % du niveau obtenu après un sevrage de cinq jours (Bonnet et al., 1992). Une étude similaire a été effectuée chez le chat avec des quantités quotidiennes très élevées (20 mg/kg) administrées en deux doses par jour pendant 21 jours, et a montré que le nombre d'heures d'éveil par jour augmente significativement au début du traitement, puis revient graduellement au niveau de base vers la fin du traitement. Le ratio entre le SLP et le sommeil léger semble atteindre un asymptote à environ 60 % du niveau de base pour toute la durée du traitement, puis augmente à 200 % du niveau de base

pendant les premières 24 heures de sevrage, demeurant significativement élevé pour quatre jours (Sinton & Petitjean, 1989).

En conclusion, la question du développement d'une tolérance aux effets de la caféine sur le sommeil a été très peu évaluée jusqu'à maintenant, et les résultats disponibles ne permettent pas d'y répondre clairement, d'autant plus que seulement deux études publiées jusqu'à maintenant ont utilisé des mesures objectives du sommeil, dont une seule chez l'humain (Bonnet et al., 1992) et une autre chez le chat (Sinton et al., 1989). Certains auteurs ont par ailleurs suggéré que les consommateurs réguliers de caféine souffrent d'une insomnie chronique induite par la caféine, et que cet état devient leur standard de référence quand vient le temps d'évaluer leur sommeil (Goldstein et al., 1965b).

Finalement, les résultats publiés par certains auteurs nous permettent seulement de nous questionner sur les impacts que pourraient avoir les effets de la caféine sur le sommeil sur le comportement et la performance diurnes. Tout d'abord, aucune différence n'a été rapportée sur certaines variables psychomotrices après 7 jours d'exposition à de très hautes doses de caféine (Bonnet et al., 1992), ni sur la vigilance auditive après deux jours d'exposition à des doses moyennes (Zwyghuizen-Doorenbos et al., 1990). Par contre, la vigilance subjective devient significativement plus faible après six jours d'exposition à une quantité moyenne de caféine comparativement à une exposition à un placebo (James, 1998). La dysphorie (fatigue, confusion, colère, dépression) montre pour sa part une augmentation progressive et linéaire pendant 7 jours d'exposition à de très hautes doses de caféine, alors que la vigueur et l'anxiété subjectives augmentent initialement pour diminuer par la suite, et ce jusqu'à un niveau significativement inférieur au niveau de base en ce qui concerne la vigueur (Bonnet et al., 1992). Il est donc possible de supposer que les altérations générées pharmacologiquement par la caféine sur le sommeil peuvent induire des conséquences néfastes le lendemain.



## **2. PROBLÉMATIQUE ET HYPOTHÈSES**

### **2.1 Problématique**

Les effets de la caféine sur le sommeil sont bien connus. Ils correspondent à une altération pharmacologique du sommeil, affectant principalement le SL, la latence au sommeil, l'efficacité du sommeil, l'AOL et la puissance spectrale dans les bandes de fréquence rapides. La consommation régulière de caféine risquerait donc d'induire certains des effets néfastes associés à la restriction chronique du sommeil. Par contre, la caféine agit via des mécanismes d'action similaires sur de nombreux systèmes, et des auteurs suggèrent que certains d'entre eux développent une tolérance aux effets de la caféine. L'idée du développement d'une tolérance aux effets de la caféine sur le sommeil chez l'humain a été très peu étudiée, et une seule étude a abordé la question en utilisant des mesures objectives chez l'humain. Finalement, aucune étude n'a utilisé à notre connaissance l'analyse quantifiée de l'ÉEG dans cette problématique. Cette étude vise donc à évaluer les effets différentiels de l'administration de 200 mg de caféine ou d'un placebo en soirée chez des consommateurs légers (0 à 50 mg de caféine par jour) et des consommateurs modérés (100 à 300 mg par jour) de caféine sur le sommeil, tel que mesuré de manière objective (paramètres polysomnographiques et analyse spectrale). Nos sujets pourront continuer leur consommation habituelle de caféine le matin avant les expérimentations de manière à éviter les effets confondants associés aux symptômes de sevrage (Griffiths et al., 1990).

### **2.2 Hypothèses**

Comparativement à celui des consommateurs modérés, le sommeil des consommateurs légers devrait être davantage affecté par la caféine. Ainsi, des interactions significatives entre le groupe et la condition devraient nous indiquer que les différences entre les conditions caféine et placebo sont plus marquées chez les consommateurs légers que chez les consommateurs modérés. Ces différences seront

observées sur l'évaluation subjective du sommeil, les paramètres de sommeil et les bandes de fréquence affectés par la caféine. Ainsi, la caféine devrait induire une diminution de la qualité subjective du sommeil, de l'efficacité du sommeil, du temps passé en SLP, et de la puissance spectrale de l'AOL en sommeil (0,25-4,5 Hz), et une augmentation de la latence d'endormissement (subjective et objective), de la durée de l'éveil pendant la nuit et de la puissance spectrale dans les bandes de fréquence sigma (12-16 Hz).

En condition placebo, une absence de différence entre les groupes de consommateurs légers et modérés sur les valeurs de puissance spectrale en delta lent et sigma lent irait dans le sens du développement d'une tolérance aux effets de la caféine. En effet, nos sujets devront maintenir leur consommation habituelle de caféine le matin des journées expérimentales, et une étude a montré que la prise de l'équivalent de deux tasses de café le matin induit des modifications significatives des valeurs de puissance spectrale dans ces bandes de fréquence pendant le sommeil de la nuit suivante (Landolt et al., 1995b).

## 3. MÉTHODOLOGIE

### 3.1 Participants

Les participant(e)s ont été recruté(e)s par l'entremise d'annonces dans les médias. Une entrevue téléphonique initiale (Annexe 1) a permis d'exclure immédiatement les participants potentiels ne répondant pas aux principaux critères de sélection. Dans les cas où l'individu ne pouvait être exclu à partir de l'entrevue téléphonique, l'étude lui était décrite en détail et il était invité à se présenter au laboratoire pour visiter celui-ci, lire et signer le formulaire de consentement éclairé à la participation au projet de recherche (Annexe 3), et remplir les questionnaires de dépistage.

Tous les sujets devaient être âgés entre 20 et 30 ans, en bonne santé physique et psychologique, et ne déclarer aucun problème de sommeil. Ils devaient avoir un horaire de sommeil régulier, dormir en moyenne entre 7 et 9 heures par nuit, et consommer entre 0 et 50 mg ou entre 100 et 300 mg de caféine par jour, de quelque source que ce soit (café, thé, chocolat, boisson gazeuse). Tous les participants potentiels présentant des maladies chroniques, une histoire de problèmes psychiatriques ou neurologiques, de travail de nuit régulier ou de voyage transméridien dans les trois mois précédant l'étude ont été exclus, tout comme ceux montrant une dépendance à une drogue, à un médicament, à l'alcool ou à la cigarette. De plus, ceux qui ont obtenu un score égal ou supérieur à quatre sur le questionnaire de dépression de Beck (Beck et al., 1974) ont été exclus. Les personnes allergiques ou intolérantes à la caféine ou au lactose ont également été rejetées. Puisque les caractéristiques du sommeil se modifient au cours du cycle menstruel (Driver et al., 1996; Lee, 1988), toutes les femmes ont participé à l'étude en laboratoire lors de la phase folliculaire de leur cycle menstruel. Les femmes sélectionnées devaient donc avoir un cycle menstruel très régulier de manière à ce que nous puissions prédire efficacement les dates de leurs menstruations et ovulation. De plus, comme les trois nuits en laboratoire devaient avoir lieu à une semaine d'intervalle et entre le début des

menstruations et l'ovulation, les femmes devaient avoir un cycle menstruel d'au moins 25 jours et ne pas utiliser de contraceptifs hormonaux.

Les sujets ainsi sélectionnés ont par la suite été invités à dormir en laboratoire pour une nuit de dépistage, afin de nous assurer de l'absence de troubles du sommeil. L'ÉEG, l'ÉOG et l'ÉMG mentonnier ont été enregistrés, ainsi que le flux aérien nasal à l'aide d'une thermistance installée entre le nez et la bouche, et les mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil à l'aide d'électrodes sur les muscles jambiers antérieurs. Les individus présentant un index supérieur à 10 d'apnées et/ou de MPJS par heure de sommeil ont été exclus. De plus, afin de s'assurer que les participants potentiels puissent bien s'adapter à l'environnement du laboratoire lors de l'expérimentation, ils devaient obtenir une efficacité de sommeil de 85 % au minimum lors de la nuit de dépistage. Finalement, l'état de santé physique général des sujets a été vérifié par des bilans sanguins et urinaires, dont les résultats ont été examinés par le Dr. Daniel Filipini, clinicien au Centre d'Étude du Sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Les sujets potentiels n'étaient pas payés pour leur participation au processus de dépistage, mais tous ceux ayant fait une nuit de dépistage en laboratoire ont reçu une compensation financière de 25 \$ pour celle-ci.

Finalement, 24 sujets ont complété le processus de sélection et ont été admis pour l'étude en laboratoire. Parmi ceux-ci, six hommes et six femmes ( $21,67 \pm 1,67$  ans) étaient des consommateurs légers (maximum 50 mg par jour), et six hommes et six femmes ( $23,75 \pm 2,30$  ans) étaient des consommateurs modérés de caféine (entre 100 et 300 mg par jour). Les participants ont reçu une compensation financière totalisant 195 \$ pour avoir complété l'étude. Le projet et le formulaire de consentement à la participation à l'étude (Annexe 3) ont été approuvés par le comité d'éthique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

### **3.2 Protocole expérimental**

Cette maîtrise s'inscrit dans le cadre du projet de recherche intitulé «Régulation du cycle éveil-sommeil au milieu de l'âge adulte : effets différentiels de

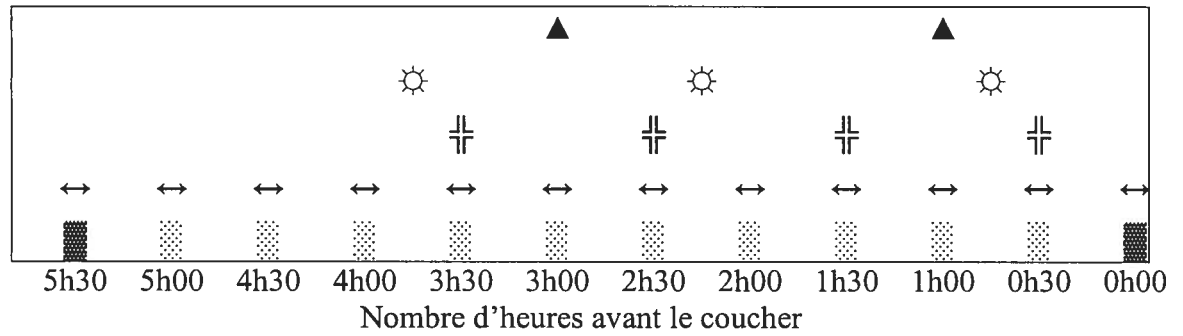
la caféine» et subventionné par les Fonds de Recherche en Santé du Québec (Julie Carrier, Ph.D., #2037). Le projet dans son ensemble comporte également l'évaluation de participants d'âge moyen (40 à 60 ans), de la vigilance subjective et objective, de la sécrétion du cortisol et de la mélatonine, de la température corporelle, et de l'activité, mais les résultats se rapportant à ces volets ne seront pas abordés dans ce mémoire.

Chaque participant a été étudié pour une période de 14 jours débutant avec la nuit de dépistage. Pendant toute la durée de l'étude, les individus devaient vaquer à leurs occupations habituelles à la maison en maintenant un horaire de coucher et de lever régulier ( $\pm$  30 minutes des heures convenues en fonction de leur horaire habituel), ainsi que la même consommation quotidienne de caféine qu'ils avaient rapportée lors du dépistage. Un agenda devait être complété chaque soir et chaque matin pendant cette période, celui-ci étant constitué de questionnaires portant sur la consommation de caféine, l'humeur (Profile of Mood States par McNair et al., 1981), et le sommeil, à l'aide de la version francophone du *Pittsburgh Sleep Diary* (Monk et al., 1994) (Annexe 2). Ce dernier nous a permis d'évaluer leur cycle éveil-sommeil habituel (heure de réveil et de coucher, qualité subjective du sommeil, siestes, vigilance et humeur au réveil) et leur consommation habituelle de caféine.

Deux séjours expérimentaux ont également dû être effectués au laboratoire de chronobiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, lors de la septième et de la 14<sup>ième</sup> nuit de la période expérimentale. Les journées précédant ces séjours, les participants devaient éviter de consommer tout produit contenant de la caféine (café, thé, chocolat, boisson gazeuse, boisson énergétique) à partir de midi, et devaient se présenter au laboratoire pour 16h00. Chaque sujet a participé à la condition caféine et à la condition placebo dans un ordre contrebalancé à double insu. Pour ce faire, ils ont reçu quatre capsules identiques, dont deux à chacun de leurs séjours. La première était donnée trois heures avant le coucher et la seconde une heure avant le coucher. Lors d'un des deux séjours, les deux capsules contenaient chacune 100 mg de caféine, alors que lors de l'autre séjour les deux capsules contenaient du lactose, utilisé comme placebo.

Pendant la soirée, les participants devaient demeurer au lit, le dossier étant relevé à 45° pour qu'ils puissent maintenir une position semi-assise. Les chambres n'ont pas de fenêtres, et les lumières demeuraient tamisées à un maximum de 15 lux. Les participants pouvaient écouter de la musique, des films, la télévision ou lire avant le coucher, mais devaient se soumettre régulièrement à des tests de vigilance, remplir des questionnaires et donner des échantillons de salive (chaque 30 minutes). La température corporelle était enregistrée pour toute la soirée et la nuit à l'aide d'une thermistance insérée dans le rectum. Le déroulement détaillé du protocole est illustré par la figure 1. Les heures de coucher et de lever des participants au laboratoire étaient déterminées à partir de la moyenne des heures inscrites dans leurs agendas de sommeil, et étaient les mêmes lors des deux séjours en laboratoire.

Figure 1 : Déroulement de la soirée expérimentale



- ▲ Capsule de caféine ou de lactose
- ☀ Tâche de vigilance psychomotrice (PVT)
- ≡ EEG d'éveil
- ↔ Échelle de vigilance analogue
- ▤ Échantillon de salive pour mesurer la mélatonine et le cortisol
- ▨ Échantillon de salive pour mesurer la caféine

### 3.3 Mesures

#### 3.3.1 Consommation habituelle de caféine

Pendant les deux semaines de l'étude, s'étalant de la nuit de dépistage à la seconde nuit expérimentale, le sujets devaient indiquer chaque jour dans leur agenda de sommeil la quantité de caféine consommée, de quelque source que ce soit (café, thé, chocolat, boissons gazeuses, etc). Le nombre moyen de mg de caféine consommés chaque jour a été approximé pour chaque sujet en fonction du critère suivant : 250 ml de café = 100 mg de caféine; 250 ml de thé = 50 mg de caféine; 250 ml de cola = 35 mg de caféine; 10 g de chocolat = 5 mg de caféine.

#### 3.3.2 Caféine salivaire

Les échantillons de salive récoltés à l'arrivée du sujet au laboratoire en soirée, juste avant le coucher, et au réveil le lendemain matin ont été utilisés pour doser la quantité de caféine salivaire. Les échantillons ont été obtenus à l'aide d'un dispositif appelé «Salivette» et fourni par Sarstedt Inc., puis ont été centrifugés et congelés immédiatement. Une méthode HPLC (*rapid high performance liquid chromatography*) a été utilisée pour l'analyse de la caféine dans la salive (Alkaysi et al., 1988). Le système utilisé pour le HPLC consistait 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 : acéthonitrile méthanol (82 :15 :3, v/v). Le débit était de 1 ml/min, et le volume d'injection de 50  $\mu$ l. La longueur d'onde de détection était de 254 nm. Les solutions de caféine utilisées pour les courbes standard étaient de 0,5, 0,25, 0,125, 0,1 et 0,05  $\mu$ g/ml. Les courbes standard ont été construites à l'aide des concentrations et de l'aire sous la courbe, le temps de rétention de la caféine était de cinq minutes, et le seuil de détection était de 0,024  $\mu$ g/ml. Les coefficients de variation intra et inter dosage étaient de 2 % et 5 % respectivement.



### 3.3.3 Évaluation subjective du sommeil

Au moment du lever suite à chacune des deux nuits expérimentales, nous avons évalué la latence au sommeil et la qualité du sommeil subjectives chez nos participants. Sur une échelle analogue d'une longueur de 7 à 10 cm, chaque participant devait indiquer sa réponse par un trait vertical. Les questions étaient les suivantes:

1. Combien de temps avez-vous pris pour vous endormir? \_\_\_\_\_ minutes
2. Sur une échelle de - (très mal dormi) à + (très bien dormi), barrez la ligne à l'endroit correspondant le mieux à la qualité de votre sommeil :

Très mal dormi \_\_\_\_\_ Très bien dormi

Pour cette deuxième question, les réponses des sujets ont été mesurées en proportion par rapport au début de la ligne. Par exemple, si un sujet a placé son trait à 3,2 cm du début de la ligne et que celle-ci mesure 8,3 cm, sa réponse est de 0,39.

### 3.3.4 Enregistrement et paramètres polysomnographiques

Lors des nuits expérimentales, un montage référentiel de 19 électrodes placées selon le système international 10-20 a été utilisé. L'EOG a été enregistré par deux électrodes placées sur le pourtour des yeux, et l'EMG par trois électrodes placées sur les muscles mentonniers. Les électrodes de références étaient placées sur les deux lobes d'oreille (références liées) et une électrode sur le front a assuré 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 passages 0.3-100 Hz, -6dB). Un filtre en coche de 60 Hz a été utilisé pour une partie des sujets. Les signaux ont été acquis à un taux d'échantillonnage de 256 Hz à l'aide du programme commercial *Harmonie* (Stellate System).

Tous les tracés de sommeil ont été lus par époques de 20 secondes, selon les critères standardisés de Rechtschaffen et Kales (1968), et par une seule personne qualifiée à l'aide du programme *Harmonie* (Stellate System). Les époques contenant

des artéfacts ont été éliminées des analyses finales par inspection visuelle. Les paramètres polysomnographiques étudiés sont: la durée du sommeil, la latence d'endormissement, l'efficacité du sommeil, et le temps passé en stade 1, en stade 2, en SLP et en SP.

### **3.3.5 Analyse spectrale**

Le programme *Harmonie* (Stellate System) a été utilisé pour le calcul des puissances spectrales. Nous avons effectué des FFT sur des époques de 4 secondes avec une résolution spectrale de 0,25 Hz (0,25-32 Hz) et une fenêtre de lissage de type sinus-cosinus. Le calcul des valeurs de puissance spectrale a été effectué pour toute la période de sommeil lent (stade 1 et SP exclus). Les moyennes des valeurs de puissance spectrale de 5 époques consécutives ont été calculées afin d'obtenir des valeurs moyennes pour 20 secondes. Les valeurs de puissance spectrale ont été calculées à partir de la dérivation C3 par mini bandes de 1 Hz, et moyennées par heures de SL calculées à partir des données valides.

### **3.3.6 Sensibilité subjective**

Tel que mentionné précédemment, plusieurs auteurs ont suggéré que des caractéristiques individuelles préalables influencent le choix de consommer ou non de la caféine, et que ces caractéristiques influencent le développement d'une tolérance à ses effets (Evans et al., 1992; Farag et al., 2005b; Farag et al., 2005a; Goldstein & Kaizer, 1969b; Satoh et al., 1997). Nous avons donc évalué subjectivement la sensibilité de nos sujets aux effets de la caféine sur leur sommeil. Sur une échelle analogue d'une longueur de 7 à 10 cm, chaque participant devait indiquer sa réponse par un trait vertical. Les questions étaient les suivantes:

Évaluez les effets sur votre sommeil si vous preniez deux tasses de café caféiné quelques heures avant de vous coucher.

1. La qualité générale de mon sommeil serait de

Très mauvaise qualité \_\_\_\_\_ Très bonne qualité

2. Le temps pris pour m'endormir serait

Très long \_\_\_\_\_ Très court

Pour chacune des deux questions, les réponses des sujets ont été mesurées en proportion par rapport au début de la ligne. Par exemple, si un sujet a placé son trait à 3,2 cm du début de la ligne et que celle-ci mesure 8,3 cm, sa réponse est de 0,39. Le questionnaire a été administré le matin suivant la deuxième nuit expérimentale.

### 3.4 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le programme Statistica 6.0 (© Statsoft, Inc. 1984-2001). La normalité des distributions a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Le test de Levene a été utilisé pour s'assurer de l'homogénéité des variances, et le p corrigé par Huynh-Feldt est rapporté dans les cas où une variable à mesures répétées à plus de deux niveaux montre un effet significatif ou est impliquée dans une interaction significative. Lorsque des variables à plus de deux niveaux ont montré des effets simples significatifs, ceux-ci ont été décomposés par le test de Tukey. Les interactions significatives ont été décomposées à l'aide d'analyses d'effet simple.

#### 3.4.1 Consommation habituelle de caféine

Pour s'assurer qu'il y avait bien une différence entre nos deux groupes de sujets dans leur consommation habituelle de caféine mais que nous n'avions pas de différences entre les semaines précédant les deux séjours en laboratoire, nous avons effectué une analyse de variance à un facteur indépendant (groupe : consommateurs

légers VS consommateurs modérés) et un facteur à mesures répétées (semaine : 1 VS 2) sur le nombre de mg de caféine moyen consommé quotidiennement par chacun des sujets. Les données ont été transformées en log de manière à approximer des distributions normales. En effet, malgré le fait que la distribution de la consommation moyenne lors de la deuxième semaine demeurait anormale chez les consommateurs lorsque transformée en log (Shapiro-Wilk  $p=0,002$ ), nous avons considéré que ces données remplissaient le postulat de normalité des distributions puisque tous les écart-types devenaient inférieurs à la moitié de la moyenne après la transformation.

### **3.4.2 Caféine salivaire**

Les concentrations de caféine dans la salive ont été comparées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur indépendant (groupe : consommateurs légers VS consommateurs modérés) et deux facteurs à mesures répétées (condition : caféine VS placebo; moment : arrivée au laboratoire, coucher, lever). Ces données ont été analysées en valeurs brutes. En effet, il était impossible de rendre les distributions des données des consommateurs légers à l'arrivée au laboratoire et en condition placebo normales, puisqu'ils avaient pour la plupart une quantité indétectable de caféine dans la salive. Pour 8 échantillons (trois à l'arrivée au laboratoire dont deux en condition caféine, et cinq le matin dont deux en condition caféine), nous avons extrapolé la quantité de caféine dans la salive à l'aide de la technique de Yates (Kirk, 1968). Ces données étaient manquantes pour avoir été perdues ou parce que la quantité de salive récoltée était insuffisante au dosage.

### **3.4.3 Évaluation subjective du sommeil**

Afin de vérifier la présence d'effets différentiels de la caféine sur l'évaluation subjective de la latence au sommeil et de la qualité du sommeil de nos sujets, nous avons utilisé des analyses de variance à un facteur indépendant (groupe : consommateurs légers VS consommateurs modérés) et un facteur à mesures répétées (conditions : caféine VS placebo). Les valeurs brutes de la variable «latence

subjective au sommeil» n'étant pas distribuées normalement, elles ont été transformées en log pour l'analyse statistique.

### **3.4.4 Paramètres polysomnographiques**

Les effets différentiels de la caféine sur les paramètres polysomnographiques ont été évalués à l'aide d'analyses de variance à un facteur indépendant (groupe : consommateurs légers VS consommateurs modérés) et un facteur à mesures répétées (condition : caféine VS placebo). Nous avons analysé la durée du sommeil totale, la durée totale d'éveil pendant le sommeil, la latence au sommeil, la latence au sommeil paradoxal, l'efficacité du sommeil et le temps passé en stade 1, en stade 2, en SLP (stades 3 et 4) et SP. Les variables «durée de l'éveil», «latence au sommeil» et «latence au sommeil paradoxal» ont été analysées après avoir été transformée en log, les données étant ainsi distribuées normalement.

### **3.4.5 Analyse spectrale**

Les valeurs de puissance spectrale ont été comparées pour chaque mini bande séparément (de 0,5 à 1 Hz et de 1 à 32 Hz par bandes de 1 Hz). Nous avons analysé l'activité moyenne des trois premières heures de SL valide, qui constituaient le maximum de temps disponible pour tous les sujets. Nous avons donc effectué des analyses de variance, pour chaque bande de fréquence séparément, à un facteur indépendant (groupe : consommateurs légers VS consommateurs modérés) et deux facteurs à mesures répétées (condition : caféine VS placebo; heure: 1, 2, 3). Afin d'approximer des distributions normales, les valeurs de puissance spectrale ont été transformées en log.

### **3.4.6 Sensibilité subjective**

La sensibilité subjective aux effets de la caféine a été comparée pour la qualité du sommeil et la latence au sommeil de nos sujets à l'aide d'analyses de variance à un facteur indépendant (groupe : consommateurs légers VS consommateurs modérés). Les analyses ont été faites sur 23 sujets puisque les réponses d'une participante du groupe des consommateurs légers étaient manquantes.

## 4. Résultats

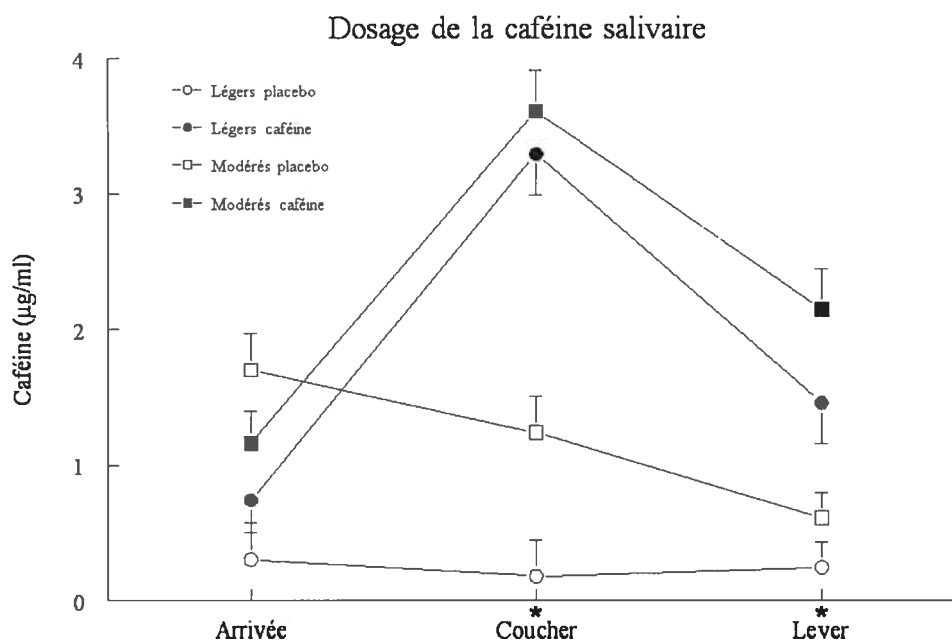
### 4.1 Consommation habituelle de caféine

Un effet groupe significatif ( $p < 0,001$ ) nous indique que la consommation quotidienne moyenne de caféine chez les consommateurs modérés ( $140,29 \pm 24,24$  mg) est supérieure à celle des consommateurs légers ( $15,58 \pm 3,70$  mg). Nous n'avons trouvé aucun effet semaine significatif, ni aucune interaction entre le groupe et la semaine.

### 4.2 Caféine salivaire

Nous avons obtenu un effet groupe significatif ( $p = 0,001$ ), indiquant que les consommateurs légers ont dans l'ensemble moins de caféine dans la salive ( $1,04 \pm 1,14$   $\mu\text{g/ml}$ ) que les consommateurs modérés ( $1,75 \pm 0,14$   $\mu\text{g/ml}$ ). De plus, une interaction significative entre le moment et la condition ( $p$  corrigé par Huynh-Feldt  $< 0,001$ ) a été obtenue et est illustrée par la figure 2 (page 35). Cette interaction montre qu'alors qu'il n'y avait aucune différence entre les conditions placebo et caféine au moment de l'arrivée au laboratoire dans la quantité de caféine retrouvée dans la salive, il y avait significativement plus de caféine dans la salive en condition caféine lors du coucher ( $p < 0,001$ ) et du lever ( $p < 0,001$ ) comparativement à la condition placebo. Nous n'avons obtenu aucune interaction significative entre le groupe et la condition ou le moment sur ces données.

Figure 2 : Concentration de caféine salivaire lors de l'arrivée au laboratoire, au coucher et au lever



Ce graphique illustre, pour chaque moment, la quantité de caféine retrouvée dans la salive en fonction du groupe et de la condition, en  $\mu\text{g/ml}$ . Les consommateurs légers sont représentés par les cercles alors que les consommateurs modérés sont représentés par les carrés. La condition caféine est illustrée en noir, et la condition placebo en blanc. Les astérisques (\*) dans le bas du graphique indiquent les moments pour lesquels un effet condition significatif a été trouvé ( $p < 0,05$ ).



### 4.3 Évaluation subjective du sommeil

Le tableau I (ci-dessous) présente les variables d'évaluation subjective du sommeil (moyenne et erreur-type) analysées pour les consommateurs légers et modérés, ainsi que les F et p lorsqu'un effet significatif a été trouvé. Nos résultats nous indique que 200 mg de caféine administrés en soirée induit un allongement significatif du temps requis pour s'endormir et une diminution de la qualité du sommeil tels que perçus par les consommateurs légers et modérés de caféine. Nous n'avons obtenu aucune différence entre les groupes ni aucune interaction entre les variables groupe et condition.

Tableau I: Évaluation subjective du sommeil (moyenne et erreur-type) pour les consommateurs légers et modérés en condition placebo et en condition caféine

	Cons légers		Cons modérés		Effet		
	<i>Plac</i>	<i>Caf</i>	<i>Plac</i>	<i>Caf</i>	<i>Cond</i>	<i>Gr</i>	<i>Inter</i>
<b>Latence au sommeil (min)</b>	14,33 (2,44)	47,75 (14,93)	16,33 (2,73)	30,42 (5,65)	$F_{1,22}=15,17$ $p=0,001$	n.s	n.s
<b>Qualité du sommeil (mm)</b>	68,43 (3,76)	46,92 (4,29)	58,79 (7,55)	48,67 (6,39)	$F_{1,22}=10,64$ $p=0,004$	n.s.	n.s.

#### **4.4 Paramètres polysomnographiques**

Le tableau II (page 38) présente les variables de sommeil (moyenne et erreur-type) analysées pour les consommateurs légers et modérés, ainsi que les F et p lorsqu'un effet significatif a été trouvé ou approché. Ainsi, la caféine induit une diminution de la durée du sommeil et du temps passé en stade 2 et en sommeil lent profond, alors qu'elle augmente la latence au sommeil et la durée de l'éveil pendant le sommeil. Une tendance vers une diminution de l'efficacité du sommeil a également été obtenue. Nous n'avons trouvé aucun effet groupe significatif, et aucune interaction entre le groupe et la condition.

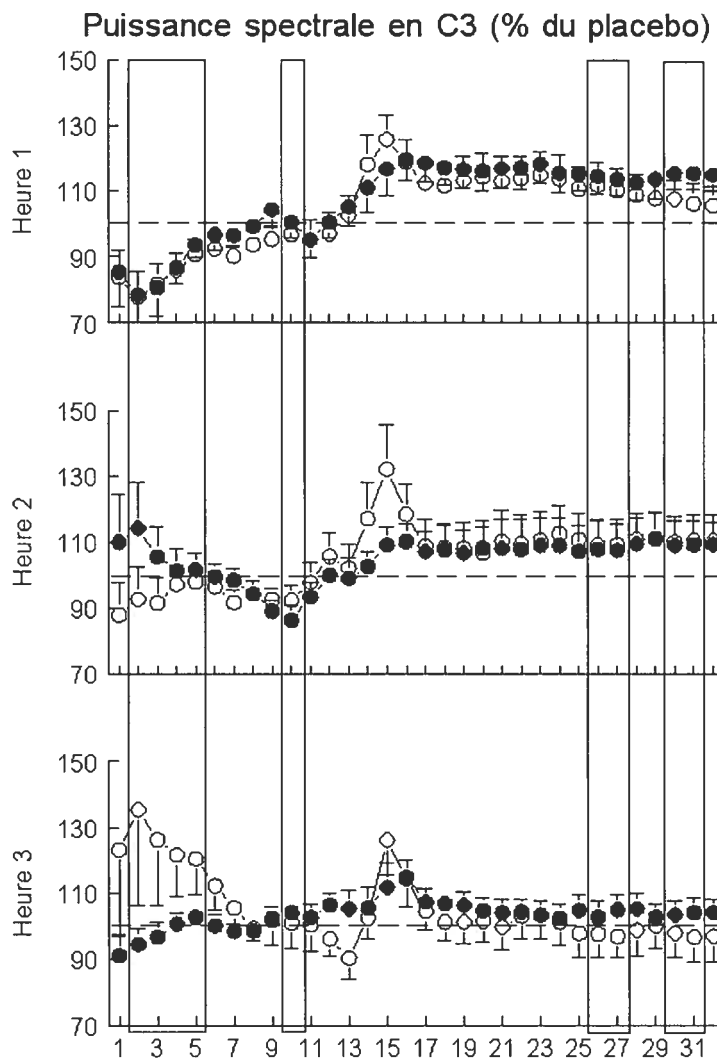
Tableau II : Paramètres polysomnographiques (moyenne et erreur-type) pour les consommateurs légers et modérés en condition placebo et en condition caféine

	Cons légers		Cons modérés		Effet		
	<i>Plac</i>	<i>Caf</i>	<i>Plac</i>	<i>Caf</i>	<i>Cond</i>	<i>Gr</i>	<i>Inter</i>
<b>Durée du sommeil (min)</b>	446,42 (8,00)	400,36 (17,64)	460,00 (11,48)	431,42 (14,15)	$F_{1,22}=13,66$ $p=0,001$	n.s	n.s
<b>Durée de l'éveil (min)</b>	25,28 (4,98)	44,39 (11,70)	27,44 (5,74)	36,92 (8,60)	$F_{1,22}=6,53$ $p=0,018$	n.s.	n.s.
<b>Latence au sommeil (min)</b>	6,86 (1,21)	38,39 (13,71)	7,72 (1,64)	24,03 (7,06)	$F_{1,22}=23,92$ $p=0,00007$	n.s	n.s
<b>Latence au sommeil paradoxal (min)</b>	67,19 (4,82)	54,83 (9,74)	71,33 (13,52)	70,22 (3,24)	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Efficacité du sommeil (%)</b>	93,87 (1,35)	90,18 (2,50)	94,11 (1,25)	91,92 (1,83)	$F_{1,22}=3,49$ $p=0,07$	n.s	n.s
<b>Stade 1 (min)</b>	30,72 (3,72)	37,69 (4,36)	32,81 (5,28)	31,92 (2,95)	n.s.	n.s	n.s
<b>Stade 2 (min)</b>	271,0 (8,99)	240,0 (15,96)	290,0 (11,10)	265,53 (10,82)	$F_{1,22}=10,70$ $p=0,004$	n.s	n.s
<b>Sommeil lent profond (min)</b>	37,33 (5,68)	25,72 (5,12)	29,08 (6,02)	22,08 (4,18)	$F_{1,22}=20,84$ $p=0,0002$	n.s	n.s
<b>Sommeil paradoxal (min)</b>	107,36 (4,61)	96,94 (6,36)	108,11 (6,89)	111,89 (6,21)	n.s	n.s	n.s

## 4.5 Analyse spectrale

La figure 3 (page 40) illustre les valeurs de puissance spectrale en C3 (moyenne et erreur-type) pour les consommateurs légers et les consommateurs modérés de caféine. Pour faciliter l'illustration des résultats, les données sont présentées en pourcentage du placebo, pour les trois premières heures de SL valide. Les analyses ont été faites sur les données réelles transformées en log, tel que mentionné précédemment. Un effet condition significatif nous indique que la caféine diminue la puissance spectrale de 0,5 à 1 Hz ( $p=0,005$ ) et de 7 à 8 Hz ( $p=0,016$ ), alors qu'elle l'augmente dans les bandes de 14 à 24 Hz ( $p<0,034$ ). De plus, une interaction significative entre l'heure et la condition nous informe que la caféine diminue la puissance spectrale lors de la première heure de SL seulement dans les bandes de fréquence de 1 à 4 Hz ( $p<0,004$ ), qu'elle diminue la puissance lors de la première et l'augmente lors de la troisième heure de SL pour le 4 à 5 Hz ( $p=0,009$ ), et qu'elle diminue la puissance seulement lors de la deuxième heure de SL de 9 à 10 Hz ( $p=0,042$ ). Également, la caféine augmente significativement la puissance spectrale seulement lors de la première de sommeil lent dans les bandes de 25 à 27 Hz et de 29 à 31 Hz ( $p<0,049$ ). Finalement, nous avons obtenu une seule interaction significative entre l'heure et le groupe ( $p=0,050$ ), et ce sur la bande de fréquence de 6 à 7 Hz. Par contre, la décomposition n'a permis de mettre en lumière aucune différence significative entre les groupes à chaque heure, et l'effet d'heure était très significatif dans les deux groupes ( $p<0,000002$ ). Les bandes de 5-6 Hz, 8-9 Hz, 10 à 14 Hz, 24-25 Hz, 27 à 29 Hz et 31-32 Hz ont montré seulement un effet d'heures. Nous n'avons obtenu aucun effet de groupe significatif, ni aucune interaction entre le groupe et la condition. Nous n'avons donc montré aucune différence entre nos deux groupes de consommateurs, que ce soit en condition placebo ou suite à l'administration de 200 mg de caféine.

Figure 3 : Puissance spectrale par heure de sommeil lent valide



Ce graphique illustre, en pourcentage du placebo, les valeurs de puissance spectrale pour chaque groupe de consommateurs à chacune des trois premières heures de SL. La ligne pointillée horizontale représente la condition placebo (100 %). Les consommateurs légers sont représentés par les cercles blancs, et les consommateurs modérés par les points noirs. Les bandes pour lesquelles un effet condition significatif a été trouvé sont soulignées au bas du graphique, alors que les sections encadrées indiquent les bandes pour lesquelles une interaction condition\*heure a été obtenue. Les points sont placés à la borne supérieure de leur bande de fréquence.

## 4.6 Sensibilité subjective

Nous n'avons obtenu aucune différence significative entre les groupes de consommateurs sur la sensibilité subjective de la qualité du sommeil (consommateurs légers =  $0,33 \pm 0,05$ ; consommateurs modérés =  $0,37 \pm 0,05$ ) ou de la latence au sommeil (consommateurs légers =  $0,34 \pm 0,05$ ; consommateurs modérés =  $0,30 \pm 0,05$ ) aux effets de la caféine.

## 5. Discussion

Il est maintenant reconnu dans la littérature scientifique que la caféine altère la qualité du sommeil. Par ailleurs, l'idée voulant que les individus développent une tolérance aux effets de la caféine avec une consommation régulière est très largement répandue, tout en ayant été étonnamment peu étudiée jusqu'à maintenant. En effet, à notre connaissance, une seule étude a évalué cette question à l'aide de l'analyse objective des paramètres polysomnographiques chez l'humain, et nous pensons être les premières à utiliser l'analyse quantifiée de l'ÉEG. Nous avons donc voulu évaluer les effets différentiels de l'administration de 200 mg de caféine en soirée sur le sommeil, en comparaison à un placebo, chez un groupe de consommateurs modérés de caféine (entre 100 et 300 mg de caféine par jour) et un groupe de consommateurs légers (maximum 50 mg de caféine par jour).

### 5.1 Effets de la caféine sur le sommeil

Tout d'abord, nos résultats confirment que l'administration de 200 mg de caféine en soirée, soit l'équivalent de une à deux tasses de café, altère la propension au sommeil telle que mesurée subjectivement et objectivement. En effet, comparativement à un placebo, la caféine augmente la latence au sommeil (subjective et objective) et le temps passé éveillé pendant la nuit, alors qu'elle diminue la durée du sommeil et le temps passé en SL. La caféine tend également à diminuer l'efficacité du sommeil. Ces résultats reproduisent ceux publiés antérieurement (Bonnet et al., 1992; Karacan et al., 1976; Snel, 1993). Par contre, nous n'avons obtenu aucune différence entre les conditions sur la latence au sommeil paradoxal, ce qui s'explique probablement par la dose de caféine administrée. En effet, une étude a montré que la caféine semble induire un déplacement du sommeil paradoxal vers le début de la nuit, mais ce seulement suite à l'administration de quatre tasses de café, soit environ 400 mg de caféine (Karacan et al., 1976). La caféine induit également une diminution de la puissance spectrale dans les bandes de fréquence delta - principalement lors de la

première heure de sommeil lent - et thêta, et une augmentation dans les bandes de fréquence sigma rapide et bêta. Certains auteurs ont proposé que, par son action antagoniste de l'adénosine dans le cerveau, la caféine mime une réduction physiologique de la pression homéostatique au sommeil (Landolt et al., 1995b; Landolt et al., 2004). Effectivement, la réduction de la puissance spectrale en delta et thêta que nous avons obtenue est similaire aux changements associés à une réduction de la propension au sommeil telle que mesurée par les effets d'une sieste sur le sommeil subséquent (Werth et al., 1996). Par contre, une réduction de la propension homéostatique au sommeil induit également une augmentation de la puissance spectrale en sigma lent (Werth et al., 1996), alors que dans notre étude la caféine n'a accru significativement que la puissance en sigma rapide et bêta. Devant des résultats similaires, notre laboratoire a proposé (Drapeau et al., 2006) que les effets de la caféine sur les bandes de fréquence rapides s'apparentent à une augmentation de l'activation corticale analogue à celle observée dans l'insomnie chronique (Perlis et al., 2001a; Perlis et al., 2001b), ce qui pourrait appuyer l'utilisation de la caféine comme modèle de l'insomnie (Bonnet et al., 1992; Bonnet & Arand, 1996).

## **5.2 Comparaisons entre consommateurs légers et modérés**

### **5.2.1 Nuit placebo**

Nos résultats ne semblent pas indiquer la présence de différences entre nos deux groupes en condition placebo. En effet, nous n'avons obtenu aucune interaction significative entre le groupe et la condition pour quelque variable que ce soit, ce qui nous indique que nos deux groupes semblent réagir de manière similaire autant en condition caféine qu'en condition placebo. Pourtant, les participants avaient comme consigne de maintenir leur consommation habituelle de caféine avant midi lors des journées d'expérimentation en laboratoire, la consommation habituelle de caféine était significativement plus grande chez les consommateurs modérés que les consommateurs légers, et les consommateurs modérés avaient plus de caféine dans la salive en moyenne que les consommateurs légers à l'arrivée au laboratoire. De plus, il



a déjà été montré que l'administration de 200 mg de caféine le matin, comparativement à un placebo, altère le sommeil de la nuit suivante (paramètres polysomnographiques et puissance spectrale) de manière plus faible mais similaire à quand elle est administrée juste avant l'épisode de sommeil (Landolt et al., 1995b). Il est donc paradoxal que le sommeil de nos consommateurs modérés, qui ont pris de la caféine le matin de la nuit placebo, ne soit pas différent de celui de nos consommateurs légers. L'écart entre nos résultats et ceux de Landolt et collaborateurs (1995b) ne peut s'expliquer par une question de dosage puisque la quantité de caféine retrouvée dans la salive au moment du coucher est significativement inférieure ( $p < 0,001$ ) dans leur étude ( $2,7 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$  ou  $0,52 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ ) comparativement à la nôtre ( $1,75 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$ ), et qu'ils trouvent plus d'effets sur le sommeil. Les sujets de Landolt et collaborateurs (1995b) étaient tous des consommateurs modérés de caféine, mais ils en étaient sevrés pendant 96 heures avant l'administration de caféine par les chercheurs puisqu'ils recevaient du placebo pour les quatre premiers jours de l'étude. Nos résultats pourraient donc indiquer que les consommateurs modérés de notre étude ont développé une tolérance aux effets de la caféine prise le matin sur leur sommeil de la nuit suivante.

### 5.2.2 Effets de la caféine

Lorsque mesuré subjectivement ou objectivement, la caféine administrée en soirée engendre des modifications similaires sur le sommeil de nos deux groupes, et ce malgré le fait que les consommateurs modérés absorbent significativement plus de caféine quotidiennement que les consommateurs légers. Les seules études ayant comparé jusqu'à maintenant les effets de la caféine sur le sommeil en fonction de la consommation habituelle ont utilisé des doses de caféine similaires à la nôtre, et des mesures subjectives. Dans une première étude, une proportion significativement plus grande de non consommateurs ont mentionné avoir pris plus de temps que d'habitude pour s'endormir après avoir consommé de la caféine comparativement aux consommateurs réguliers (Colton et al., 1967). Une autre étude montre que les plus grands consommateurs de caféine sont ceux qui disent que leur sommeil est le moins

affecté par la caféine, et que ceux qui croient que leur sommeil est le moins affecté sont ceux qui rapportent le moins d'augmentation de latence en condition caféine comparativement à la condition placebo (Goldstein, 1964). Dans une dernière étude, les auteurs concluent qu'il n'y a pas de tolérance acquise aux effets de la caféine sur le sommeil puisque plus la consommation habituelle augmente, plus les individus affirment que leur sommeil est meilleur que d'habitude lors de la condition placebo. Ces auteurs suggèrent donc que les consommateurs réguliers souffrent d'une insomnie chronique induite par la caféine, et que cet état devient leur standard de référence (Goldstein et al., 1965b).

Les méthodes de mesure utilisées dans ces études sont intéressantes à analyser dans le cadre de l'interprétation de nos résultats. En effet, dans la première étude rapportée, les auteurs ont demandé à leurs sujets, à chacune des conditions, s'ils avaient pris plus de temps que d'habitude pour s'endormir, et s'ils avaient dormi moins bien que d'habitude (Colton et al., 1967). Similairement, dans la seconde étude, les auteurs ont évalué le lien entre la consommation habituelle de caféine et l'effet de la caféine sur la latence au sommeil uniquement à partir des sujets ayant répondu avoir pris un temps égal ou supérieur à d'habitude pour s'endormir, alors que les autres ont été exclus des analyses (Goldstein, 1964). Ainsi, la méthode utilisée dans ces deux études induit un biais dans l'interprétation des résultats. En effet, il est probable que ceux qui consomment de la caféine quotidiennement voient moins de différence par rapport à leur sommeil habituel lorsque de la caféine leur est administrée en soirée comparativement à ceux qui n'en consomment que rarement ou jamais. Il est donc normal que les non consommateurs aient rapporté plus d'effets négatifs de la caféine sur leur sommeil comparativement aux consommateurs réguliers, étant donnée la formulation des questions utilisées. D'autre part, il est probable que ces deux études auraient montré, comme nous et Goldstein et al. (1965b), que le sommeil des consommateurs modérés et légers est meilleur en condition placebo comparativement à la condition caféine, mais cette possibilité a été écartée lors de l'analyse de leurs résultats. Finalement, nous ne pouvons reproduire complètement les résultats de Goldstein et al. (1965b) et corroborer leurs hypothèses puisque nous n'avons recruté que des participants consommant une quantité de

caféine quotidienne spécifique (50 mg / jour et moins ou entre 100 et 300 mg par jour) et que celles-ci ne varient pas beaucoup d'un participant à l'autre. Nous ne pouvons donc pas faire de corrélations entre la quantité consommée habituellement et l'effet de l'administration de caféine sur le sommeil.

Par ailleurs, une étude chez l'humain a montré une disparition des effets de la caféine sur le temps total de sommeil, la latence au sommeil et le temps passé en stade 2 après une exposition chronique de 7 jours (Bonnet et al., 1992). Une autre étude chez le chat a aussi montré un retour au niveau de base de la quantité d'éveil après 21 jours de traitement (Sinton et al., 1989). Cependant, ces deux études objectives ont utilisé des doses très élevées de caféine (3x400 mg / jour et 2x10 mg/kg/jour respectivement). Comme nos consommateurs ne prenaient qu'entre 100 et 300 mg de caféine par jour, l'écart entre ces résultats et les nôtres pourrait donc corroborer l'idée selon laquelle le développement d'une tolérance aux effets de la caféine dépend de la dose administrée (Farang et al., 2005b; Farang et al., 2005a).

En revanche, certains auteurs ont suggéré que le métabolisme de la caféine pourrait être impliqué dans la question du développement d'une tolérance aux effets de la caféine (Tiffin et al., 1995). Dans notre étude, les consommateurs modérés ont en moyenne significativement plus de caféine détectable dans la salive que les consommateurs légers. Toutefois, leurs métabolismes paraissent semblables puisque nous n'avons obtenu aucune interaction significative entre le groupe, la condition et le moment dans le dosage salivaire de la caféine. D'ailleurs, Farang et collaborateurs (2005b) ont comparé un groupe d'individus tolérants et un groupe d'individus non tolérants aux effets de la caféine sur la pression sanguine, et ils n'ont montré aucune différence entre leurs métabolismes. Finalement, plusieurs auteurs ont suggéré que la grande variabilité observée dans la sensibilité aux effets de la caféine pourrait jouer un rôle important dans la question de la tolérance et influencer le choix d'en consommer (Bonnet et al., 1992; Evans et al., 1992; Goldstein, 1964; Goldstein & Kaizer, 1969a; Satoh et al., 1997; Tiffin et al., 1995). Nous n'avons pour notre part obtenu aucune différence entre nos deux groupes sur la sensibilité subjective de la latence et de la qualité du sommeil aux effets de la caféine. Notre étude permet donc d'évaluer les effets de la consommation habituelle, sans le biais de sélection qui

pourrait être associé au métabolisme et à la sensibilité individuelle. Ainsi, il semble que la consommation régulière modérée de caféine à elle seule ne soit pas apte à induire une tolérance aux effets de 200 mg de caféine consommés le soir sur le sommeil.

### 5.3 Tolérance partielle

Finalement, nos deux groupes ont un sommeil semblable en condition placebo, ce qui suggère la présence d'une tolérance aux effets de la caféine prise le matin sur le sommeil de nos consommateurs modérés. En opposition, à métabolisme et sensibilité subjective égaux, le sommeil de nos consommateurs légers et modérés de caféine réagit de manière similaire à l'administration de 200 mg de caféine en soirée, ce qui n'appuie pas l'hypothèse de la tolérance.

Ce manque de congruence apparent entre nos propres résultats pourrait s'expliquer par l'existence d'une tolérance partielle. En effet, l'idée d'une tolérance partielle aux effets de la caféine a déjà été proposée concernant la pression sanguine (Farag et al., 2005b; Farag et al., 2005a). De plus, les sujets de Landolt et collaborateurs (1995b) étaient sevrés de caféine pendant 96 heures avant l'administration de 200 mg de caféine le matin par les chercheurs. Si ces consommateurs modérés avaient préalablement développé une tolérance partielle aux effets de la caféine comme nous le suggérons, elle s'était fort probablement dissipée pendant le sevrage, d'autant plus que certains auteurs ont suggéré que l'abstinence de la nuit serait suffisante pour que certains individus redeviennent sensibles aux effets de la caféine le matin suivant (Denaro et al., 1991). Aussi, dans l'étude objective effectuée chez le chat, la quantité d'éveil devient comparable au niveau de base après 21 jours de traitement chronique, mais le ratio entre le SLP et le sommeil léger demeure à 60 % du niveau de base (Sinton et al., 1989). De plus, dans la seule étude objective que nous avons trouvée chez l'humain, le temps passé en stade 4 et le nombre de micro-éveils demeurent significativement affectés par la caféine après les 7 jours de traitement à haute dose (Bonnet et al., 1992). Ces deux études corroborent

donc, malgré les doses très élevées administrées de manière chronique, l'idée d'une tolérance partielle.

## 5.4 Recherches futures

Cette étude ne permet pas de répondre à toutes les questions, et présente certaines limites. En effet, le nombre de participants était limité, et la cohorte étudiée était assez homogène, étant constituée uniquement de jeunes adultes ayant une consommation de caféine quotidienne bien précise. Pourtant, il semble que les effets de la caféine sur le sommeil varient en fonction de la quantité consommée (Karacan et al., 1976), et que le sommeil se modifie avec l'âge (Feinberg, 1974; Weitzman et al., 1982), et notre étude semble indiquer l'existence du développement d'une tolérance aux effets de la caféine prise le matin, mais pas à celle prise en soirée. Il sera donc nécessaire de reproduire l'expérience avec un plus grand N, et d'étudier les effets différentiels de différentes doses de caféine, administrées à différents moments de la journée, et ce chez des sujets ayant des consommations habituelles et des âges variés. Cela permettra de corroborer ou d'infirmer l'hypothèse du développement d'une tolérance partielle aux effets de la caféine sur le sommeil que nous proposons, et d'en évaluer le potentiel de généralisation, s'il y a lieu.

## 5.5 Conclusion

Chez des sujets jeunes, l'administration de 200 mg de caféine en soirée, comparativement à un placebo, altère le sommeil tel que mesuré subjectivement et objectivement (paramètres polysomnographiques et analyse spectrale) de manière similaire chez des consommateurs légers (maximum 50 mg de caféine par jour) et des consommateurs modérés (entre 100 et 300 mg de caféine par jour). Les deux groupes ayant réagi de manière similaire en condition placebo également malgré la consommation de caféine le matin des consommateurs modérés, nous suggérons que les consommateurs modérés que nous avons étudiés ont développé une tolérance partielle aux effets de la caféine sur leur sommeil.

## Sources documentaires

Achermann, P., Dijk, D. J., Brunner, D. P., & Borbely, A. A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Research Bulletin, 31*, 97-113.

Aeschbach, D. & Borbély, A. A. (1993). All-night dynamics of the human sleep EEG. *Journal of Sleep Research, 2*, 70-81.

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

Alvarez, G. G. & Ayas, N. T. (2004). The impact of daily sleep duration on health: a review of the literature. *Progress in Cardiovascular Nursing, 19*, 56-59.

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.

Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (1999). Rythmes du cerveau. In M.F.Bear, B. W. Connors, & M. A. Paradiso (Eds.), *Neurosciences: À la découverte du cerveau* (Éditions Pradel ed., pp. 456-484). Paris.

- Beck, A. T., Rial, W. Y., & Rickels, K. (1974). Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychological Reports, 34*, 1184-1186.
- Benington, J. H. & Heller, H. C. (1995a). Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Progress in Neurology, 45*, 347-360.
- Benington, J. H., Kodali, S. K., & Heller, H. C. (1995b). Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Research, 692*, 79-85.
- Bliwise, N. G. (1992). Factors related to sleep quality in healthy elderly women. *Psychology of Aging, 7*, 83-88.
- Bonnet, M. H. & Arand, D. L. (1992). Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep, 15*, 526-536.
- Bonnet, M. H. & Arand, D. L. (1996). Metabolic rate and the restorative function of sleep. *Physiology & Behavior, 59*, 777-782.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology, 1*, 195-204.
- Carskadon, M. A. (2004). Sleep deprivation: health consequences and societal impact. *The Medical Clinics of North America, 88*, 767-76.
- Carskadon, M. A. & Dement, W. C. (2005). Normal Human Sleep: An Overview. In M.H.Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (4 ed., pp. 13-23). Philadelphia: Elsevier Saunders.

- 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.
- Dekker, D. K., Paley, M. J., Popkin, S. M., & Tepas, D. I. (1993). Locomotive engineers and their spouses: coffee consumption, mood, and sleep reports. *Ergonomics*, 36, 233-238.
- Denaro, C. P., Brown, C. R., Jacob, P., & Benowitz, N. L. (1991). Effects of caffeine with repeated dosing. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 40, 273-278.
- Denaro, C. P., Brown, C. R., Wilson, M., Jacob, P., & Benowitz, N. L. (1990). Dose-dependency of caffeine metabolism with repeated dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 48, 277-285.
- Dews, P. B. (1982). Caffeine. *Annual Review of Nutrition*, 2, 323-341.
- Dews, P. B., O'Brien, C. P., & Bergman, J. (2002). Caffeine: behavioral effects of withdrawal and related issues. *Food and Chemicals Toxicology*, 40, 1257-1261.
- Dijk, D. J. & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters*, 166, 63-68.



- Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (1992). Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *Journal of Sleep Research, 1*, 112-117.
- Dijk, D.-J., Beersma, D. G. M., & Daan, S. (1987). EEG power density during nap sleep: reflection of an hourglass measuring the duration of prior wakefulness. *Journal of Biological Rhythms, 2*, 207-219.
- Drapeau, C., Hamel-Hebert, I., Robillard, R., Selmaoui, B., Filipini, D., & Carrier, J. 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*, (in press).
- Driver, H. S., Dijk, D. J., Werth, E., Biedermann, K., & Borbely, A. A. (1996). Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 81*, 728-735.
- Evans, S. M. & Griffiths, R. R. (1992). Caffeine tolerance and choice in humans. *Psychopharmacology (Berlin), 108*, 51-59.
- Everson, C. A., Bergmann, B. M., & Rechtschaffen, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep, 12*, 13-21.
- Farag, N. H., Vincent, A. S., McKey, B. S., Whitsett, T. L., & Lovallo, W. R. (2005a). Hemodynamic mechanisms underlying the incomplete tolerance to caffeine's pressor effects. *American Journal of Cardiology, 95*, 1389-1392.

- Farag, N. H., Vincent, A. S., Sung, B. H., Whitsett, T. L., Wilsong, M. F., & Lovallo, W. R. (2005b). Caffeine tolerance is incomplete: persistent blood pressure responses in the ambulatory setting. *American Journal of Hypertension*, *18*, 714-719.
- Feinberg, I. (1974). Changes in sleep cycle patterns with age. *Journal of Psychiatric Research*, *10*, 283-306.
- Fredholm, B. B. (1995). Astra Award Lecture. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacology & Toxicology*, *76*, 93-101.
- 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. & Lindstrom, K. (1999). Autoradiographic comparison of the potency of several structurally unrelated adenosine receptor antagonists at adenosine A1 and A(2A) receptors. *European Journal of Pharmacology*, *380*, 197-202.
- Goldstein, A. (1964). Wakefulness caused by caffeine. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *248*, 269-278.
- Goldstein, A. & Kaizer, S. (1969a). Psychotropic effects of caffeine in man. 3. A questionnaire survey of coffee drinking and its effects in a group of housewives. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *10*, 477-488.

- Goldstein, A., Kaizer, S., & Warren, R. (1965a). Psychotropic effects of caffeine in man. II. Alertness, psychomotor coordination, and mood. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 150, 146-151.
- Goldstein, A., Kaizer, S., & Whitby, O. (1969). Psychotropic effects of caffeine in man. IV. Quantitative and qualitative differences associated with habituation to coffee. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 10, 489-497.
- Goldstein, A., Warren, R., & Kaizer, S. (1965b). Psychotropic effects of caffeine man. I. Individual differences in sensitivity to caffeine-induced wakefulness. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 149, 156-159.
- Griffiths, R. R. & Chausmer, A. L. (2000). Caffeine as a model drug of dependence: recent developments in understanding caffeine withdrawal, the caffeine dependence syndrome, and caffeine negative reinforcement. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 20, 223-231.
- Griffiths, R. R., Evans, S. M., Heishman, S. J., Preston, K. L., Sannerud, C. A., Wolf, B. et al. (1990). Low-dose caffeine physical dependence in humans. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 255, 1123-1132.
- Griffiths, R. R., Juliano, L. M., & Chausmer, A. L. (2003). Caffeine: Pharmacology and Clinical Effects. In A.W.S.T.K.M.-S.M.F.R.R.K.& W.B.B.Graham (Ed.), *Principles of Addiction Medicine* (3 ed., pp. 193-224). Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine.

- Hirshkowitz, M. (2004). Normal human sleep: an overview. *The Medical Clinics of North America*, 88, 551-65.
- 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.
- James, J. E. (1998). Acute and chronic effects of caffeine on performance, mood, headache, and sleep. *Neuropsychobiology*, 38, 32-41.
- Kalinchuk, A. V., Urrila, A. S., Alanko, L., Heiskanen, S., Wigren, H. K., Suomela, M. et al. (2003). Local energy depletion in the basal forebrain increases sleep. *European Journal of Neurosciences*, 17, 863-869.
- Kaplan, G. B., Greenblatt, D. J., Ehrenberg, B. L., Goddard, J. E., Cotreau, M. M., Harmatz, J. S. et al. (1997). Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *Journal of Clinical Pharmacology*, 37, 693-703.
- Karacan, I., Thornby, J. I., Anch, A. M., Booth, G. H., Williams, R. L., & Salis, P. J. (1976). Dose-related sleep disturbances induced by coffee and caffeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 20, 682-689.
- Kirk, R. E. (1968). Randomized block design. In *Experimental Design Procedures for the Behavioral Sciences* (pp. 131-150). California: Wadsworth Publishing Company.

- Knowles, J. B., Coulter, M., Wahnon, S., & Reitz, W. (1990). Variation in process S: Effects on sleep continuity and architecture. *Sleep, 13*, 97-107.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Gaus, S. E., & Borbely, A. A. (1995a). Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology, 12*, 229-238.
- Landolt, H. P., Rétey, J. V., Tönz, K., Gottselig, J. M., Khatami, R., Buckelmüller, I. et al. (2004). Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology, 29*, 1933-1939.
- Landolt, H. P., Werth, E., Borbely, A. A., & Dijk, D. J. (1995b). Caffeine intake (200 mg) in the morning affects human sleep and EEG power spectra at night. *Brain Research, 675*, 67-74.
- Lee, K. A. (1988). Circadian temperature rhythms in relation to menstrual cycle phase. *Journal of Biological Rhythms, 3*(3), 255-263.
- McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. (1981). *Manual of the Profile of Mood States*. San Diego: Education and Industrial Testing Service.
- Mistlberger, R. E. & Rusak, B. (2005). Circadian rhythms in mammals: Formal properties and environmental influences. In M.H.Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (4 ed., pp. 321-334). Philadelphia: Elsevier Saunders.

- Monk, T. H., Reynolds, C. F. I., Kupfer, D. J., Buysse, D. J., Coble, P. A., Hayes, A. J. et al. (1994). The Pittsburgh Sleep Diary (PsgSD). *Journal of Sleep Research, 3*, 111-120.
- National Sleep Foundation (2005). *Sleep in America Poll*, Washington, DC.
- Nehlig, A. (1999). Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 23*, 563-576.
- Nehlig, A., Daval, J. L., & Debry, G. (1992). Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Research Review, 17*, 139-170.
- Office québécois de la langue française (1991). Grand dictionnaire terminologique. <http://www.granddictionnaire.com> [On-line].
- Perlis, M. L., Merica, H., Smith, M. T., & Giles, D. E. (2001a). Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Medicine Reviews, 5*, 363-374.
- Perlis, M. L., Smith, M. T., Andrews, P. J., Orff, H., & Giles, D. E. (2001b). Beta/gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep, 24*, 110-117.
- Porkka-Heiskanen, T., Alanko, L., Kalinchuk, A., & Stenberg, D. (2002). Adenosine and sleep. *Sleep Medicine Reviews, 6*, 321-332.
- 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.

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

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

Retey, J. V., Adam, M., Honegger, E., Khatami, R., Luhmann, U. F., Jung, H. H. et al. (2005). A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 15676-15681.

Robertson, D., Wade, D., Workman, R., Woosley, R. L., & Oates, J. A. (1981). Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *The Journal of Clinical Investigation*, 67, 1111-1117.

Santé Canada (2005). Feuille d'information sur la caféine et votre santé.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/facts-faits/caffeine\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/facts-faits/caffeine_f.html) [On-line].

Satoh, H. & Tanaka, T. (1997). Comparative pharmacology between habitual and non-habitual coffee-drinkers: a practical class exercise in pharmacology. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 239-240.

- Satoh, S., Matsumura, H., Suzuki, F., & Hayaishi, O. (1996). Promotion of sleep mediated by the A2a-adenosine receptor and possible involvement of this receptor in the sleep induced by prostaglandin D2 in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 5980-5984.
- Schwierin, B., Borbely, A. A., & Tobler, I. (1996). Effects of N6-cyclopentyladenosine and caffeine on sleep regulation in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 300, 163-171.
- Searle, G. F. (1994). The effect of dietary caffeine manipulation on blood caffeine, sleep and disturbed behaviour. *Journal of Intellectual Disability Research*, 38 (Pt 4), 383-391.
- Sinton, C. M. & Petitjean, F. (1989). The influence of chronic caffeine administration on sleep parameters in the cat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 32, 459-462.
- Smith, A. (2002). Effects of caffeine on human behavior. *Food and Chemicals Toxicology*, 40, 1243-1255.
- Snel, J. (1993). Coffee and Caffeine; Sleep and Wakefulness. In S.Garattini (Ed.), *Caffeine, Coffee, and Health* (pp. 255-290). New York.
- Snyder, S. H. & Sklar, P. (1984). Behavioral and molecular actions of caffeine: focus on adenosine. *Journal of Psychiatric Research*, 18, 91-106.



- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, *354*, 1435-1439.
- Stenberg, D., Litonius, E., Halldner, L., Johansson, B., Fredholm, B. B., & Porkka-Heiskanen, T. (2003). Sleep and its homeostatic regulation in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Journal of Sleep Research*, *12*, 283-290.
- 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.
- 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.
- Tiffin, P., Ashton, H., Marsh, R., & Kamali, F. (1995). Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to caffeine in poor and normal sleepers. *Psychopharmacology*, *121*, 502.
- Urade, Y. & Hayaishi, O. (1999). Prostaglandin D2 and sleep regulation. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1436*, 606-615.
- Van Dongen, H. P., Maislin, G., Mullington, J. M., & Dinges, D. F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, *26*, 117-126.

- Weitzman, E. D., Moline, M. L., Czeisler, C. A., & Zimmerman, J. C. (1982).  
Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment.  
*Neurobiology of Aging*, 3, 299-309.
- Werth, E., Dijk, D. J., Achermann, P., & Borbely, A. A. (1996). Dynamics of the  
sleep EEG after an early evening nap: experimental data and simulations.  
*American Journal of Physiology*, 271, R501-R510.
- Zwyghuizen-Doorenbos, A., Roehrs, T. A., Lipschutz, L., Timms, V., & Roth, T.  
(1990). Effects of caffeine on alertness. *Psychopharmacology (Berlin)*, 100,  
36-39.

# **Annexe 1**

## **Recrutement téléphonique**

## Recrutement téléphonique

Date de contact : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Sexe : F H

Âge : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_\_

Poids : \_\_\_\_\_

Taille : \_\_\_\_\_ (IMC entre 18 et 27)

# de Tél. : ( ) \_\_\_\_\_ Au travail : ( ) \_\_\_\_\_

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

Depuis quelle année?

Avez-vous des bouffées de chaleur? Oui Non

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

Avez-vous un cycle menstruel régulier? Oui Non

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

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

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

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

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

Souffrez-vous de troubles du sommeil? Oui Non

Avez-vous un horaire de sommeil régulier? Oui Non

À quelle heure vous couchez-vous?

À quelle heure vous réveillez-vous?

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

Fumez-vous? Oui Non

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

Quand a eu lieu votre dernière consommation? \_\_\_\_\_

Cocaïne? \_\_\_\_\_

Amphétamines (uppers)? \_\_\_\_\_

Calmants (downers)? \_\_\_\_\_

Hallucinogènes (LSD, PCP, champignons)? \_\_\_\_\_

Narcotiques (héroïne, opium, morphine)? \_\_\_\_\_

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

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

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

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

1 café = 100mg caféine  
3 liqueurs brunes = 1 café  
2 thés = 1 café  
3 thés verts = 1 café

Avez-vous déjà travaillé de nuit? Oui Non

Pendant combien de temps?

Combien de nuits par semaine?

À quand remonte votre dernière nuit de travail?

Avez-vous fait dernièrement un voyage transmériidien?    Oui    Non

Quand?            Combien de fuseaux horaires avez-vous traversés?

Où avez-vous vu notre annonce?

Quelles sont vos disponibilités?

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

Retenu

Différé

Rejeté. Raisons

Commentaires

## **Annexe 2**

### **Agenda de sommeil**

NI: \_\_\_\_\_

QUESTIONNAIRE DU SOIR  
Journée du a\_ \_ \_ / m\_ \_ / j\_ \_

1. Sur ces échelle de - à +, barrez la ligne à l'endroit correspondant à :

Votre humeur pendant la journée:

- \_\_\_\_\_ +  
Très tendu(e) Très calme

Votre niveau de vigilance durant la journée:

- \_\_\_\_\_ +  
Très endormie(e) Très vigilant(e)

Votre niveau d'activité durant la journée:

- \_\_\_\_\_ +  
Très peu actif(ve) Très actif(ve)

2. Avez-vous exercé un sport violent ou fait de l'exercice de grande intensité aujourd'hui?

Non  Oui

Si oui, lequel \_\_\_\_\_

À quelle(s) heure(s) \_\_\_\_\_

Combien de temps \_\_\_\_\_

3. Avez-vous fait une sieste aujourd'hui?  Non  Oui

Si oui, de quelle heure \_\_\_\_\_ à quelle heure? \_\_\_\_\_

Avez-vous dormi(e)?  Non  Oui

Si oui, combien de temps avez vous dormi(e)? \_\_\_\_\_ minutes

4. Avez-vous ressenti(e) des bouffées de chaleur durant la journée?

Non  Oui

Si oui, combien ? \_\_\_\_\_

A quelle(s) heure(s)? \_\_\_\_\_

5. Avez-vous pris des médicaments aujourd'hui? Non  Oui

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

Médicament	Quantité	À quelles heures

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

Non  Oui

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

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

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

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

Sorte (nom)	Quantité	À quelle heure

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

Si oui, de quelle heure à quelle heure?

De quelle heure	À quelle heure

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

---



10. Sur une échelle de - (très tendu(e)) à + (très détendu(e)), barrez la ligne à l'endroit correspondant à votre forme:

- \_\_\_\_\_ +  
Très tendu(e)  Très détendu(e)

11. Vous est-il arrivé quelque chose aujourd'hui que vous jugez utile de rapporter?

---

---

---

---

NI: \_\_\_\_\_

**QUESTIONNAIRE DU MATIN (MAISON)**

Nuit du a\_\_\_\_/m\_\_/j\_\_ au a\_\_\_\_/m\_\_/j\_\_

3. À quelle heure vous êtes-vous couché(e) (fermeture des lumières)?  
\_\_\_\_\_

4. Combien de temps avez-vous pris pour vous endormir? \_\_\_\_\_ minutes

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

Si oui, pourquoi et \_\_\_\_\_ combien de fois?

 Aller à la salle de bain : \_\_\_\_\_ Réveillé(e) par les enfants ou le partenaire : \_\_\_\_\_ Bruits-Chaleur-Froid : \_\_\_\_\_ Inconfort physique (douleurs, toux, etc.): \_\_\_\_\_ Bouffée de chaleur : \_\_\_\_\_ Stress, anxiété, pensées intrusives \_\_\_\_\_ Juste réveillé(e) : \_\_\_\_\_

6. A quelle heure vous êtes-vous levé? \_\_\_\_\_

J'ai été réveillé(e) pour de bon par:

 Réveil-matin ou quelqu'un qui devait me réveiller  Enfants Je me suis juste réveillé(e)  Bouffée de chaleur Inconfort physique  Bruit-chaleur-froid Stress, anxiété, pensées intrusives

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

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

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



## **Annexe 3**

### **Formulaire d'information et de consentement**

## FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

**CAFÉINE, SOMMEIL ET VIGILANCE AU MILIEU DE L'ÂGE  
ADULTE****Chercheure : Julie Carrier, Ph.D.****Téléphone: 338-2222 poste 3124***Étude subventionnée par le Conseil de recherches en sciences naturelles  
et en génie du Canada***NATURE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE**

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

**DÉPISTAGE GÉNÉRAL**

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

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

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

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

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

### **DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE**

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

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

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

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

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

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

### **RISQUES ET DÉSAGRÈMENTS**

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

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

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

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

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

médicaments ou de drogues pouvant affecter le cycle éveil-sommeil ou les rythmes biologiques.

### **CONFIDENTIALITÉ**

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

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

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

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

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

### **PERSONNE À CONTACTER**

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

Julie Carrier, Ph.D.  
Chercheuse principale

Téléphone: (514) 338-2222 poste 3124



**CONSENTEMENT**

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

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

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

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

---

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

---

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

---

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

