

UNCLASSIFIED

Defense Technical Information Center
Compilation Part Notice

ADP010567

TITLE: Le Sommeil et l'Age: de la
Physiopathologie a la Therapeutique [Sleep and
Age: From Physiopathology to Therapeutics]

DISTRIBUTION: Approved for public release, distribution unlimited

This paper is part of the following report:

TITLE: Operational Issues of Aging Crewmembers
[les Consequences operationnelles du
vieillissement des equipages]

To order the complete compilation report, use: ADA388423

The component part is provided here to allow users access to individually authored sections of proceedings, annals, symposia, ect. However, the component should be considered within the context of the overall compilation report and not as a stand-alone technical report.

The following component part numbers comprise the compilation report:

ADP010557 thru ADP010582

UNCLASSIFIED

LE SOMMEIL ET L'ÂGE : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A LA THERAPEUTIQUE

Médecin en Chef Didier LAGARDE, Mr Marc CATRYCKE, Mr Philippe BILLAUD, Dr Laurent RAMONT, Mr Bruno GUILBAUT.

Institut de Médecine Aéronautique du Service de Santé des Armées, BP 73, 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex, FRANCE.

• RESUME

Introduction : Les rythmes circadiens et tout particulièrement le rythme veille/sommeil ont été étudiés par des méthodes paracliniques (EEG, MSLT, actimétrie) et biochimiques (taux de mélatonine) ainsi que par des tests neuro-psychologiques évaluant le retentissement des troubles du sommeil. Ces investigations ont permis de montrer des modifications significatives du sommeil dès 35 ans.

Le propos de cet article est de faire le point sur les connaissances actuelles de l'influence de l'âge sur le sommeil et sur les possibilités thérapeutiques de récupération d'un sommeil satisfaisant ou de maintien de l'éveil, en situations opérationnelles militaires.

Physiologie : Les principales altérations apparaissant à partir de 35 ans sont une réduction de l'amplitude des rythmes circadiens, une avance de phase et un raccourcissement de période des rythmes de la température, de la mélatonine et du cycle veille/sommeil, une augmentation de la latence d'endormissement et du sommeil léger (stades 1 et 2), une diminution du sommeil lent profond (stades 3 et 4) et du sommeil paradoxal ainsi qu'une fragmentation du sommeil. Ces phénomènes peuvent être expliqués principalement par une réduction de la sensibilité de la rétine à la lumière et par des changements morphologiques et chimiques du noyau suprachiasmatique et de la glande pinéale (diminution de la sécrétion de mélatonine). Il en résulte une mauvaise qualité de sommeil affectant les performances et l'humeur du sujet.

Thérapeutique : Des méthodes non pharmacologiques pourraient améliorer la qualité du sommeil. Les plus connues sont le maintien d'une organisation circadienne stricte de l'éveil et du sommeil (veille stimulante, lever à heure fixe...), la pratique de petits sommeils qui permettent une meilleure tolérance à la privation de sommeil (usage sportif et militaire essentiellement), la stimulation photonique qui avance la phase de sécrétion nocturne de mélatonine et optimise ainsi son action hypnotique.

Un certain nombre de substances pharmacologiques peuvent également être utilisées. Elles se répartissent en deux classes : les hypnotiques et les psychostimulants. Les hypnotiques de type benzodiazépine permettent d'induire le sommeil mais présentent de nombreux effets secondaires (sommolence, fatigue diurne, diminution des performances psychomotrices) et tendent donc à être remplacés par des molécules de type non benzodiazépine, telles que les dérivés de la cyclopyrrolone et de l'imidazopyridine dépourvus d'effets résiduels diurnes. De plus, la mélatonine

exogène, jouant sur l'apparition des phases du sommeil et sur la température centrale, pourrait compenser les troubles du rythme circadien apparaissant avec l'âge.

D'autre part, l'utilisation de psychostimulants pourrait permettre de diminuer les perturbations diurnes liées à une mauvaise qualité de sommeil. Le modafinil, dont les indications thérapeutiques sont la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique, est capable d'améliorer les performances préalablement dégradées du sujet. La caféine LP, actuellement à l'étude, possède aussi des propriétés éveillantes bénéfiques, démontrées en condition de jet-lag et en situation de privation de sommeil.

Conclusion : Les importantes modifications des caractéristiques du sommeil avec l'âge entraînent une diminution de son rôle restaurateur et une baisse de la vigilance diurne, ces deux conséquences étant pénalisantes en conditions opérationnelles. Le choix parmi les hypnotiques de nouvelle génération et les psychostimulants permet désormais de corriger de manière sûre et optimale ces troubles circadiens et d'assurer la fiabilité de toute opération militaire.

1- LE VIEILLISSEMENT

Selon le "Robert", c'est la période de la vie qui suit l'âge mûr et qui est caractérisée par une "détérioration fonctionnelle progressive associée à une diminution des capacités d'adaptation et de réponse aux stress de l'environnement" (Vander *et al.*, 1989). Il s'agit d'un processus physiologique normal, résultant du remplacement progressif des éléments nobles des organes par du tissu conjonctif (sclérose).

Au niveau de l'approche chronobiologique du vieillissement, les rythmes biologiques sont des phénomènes adaptatifs aux variations périodiques de l'environnement (alternance lumière-obscurité, variations de température, ...). Le vieillissement peut être considéré comme une perte de la structure temporelle, à cause en partie de la perturbation des rythmes biologiques.

Le vieillissement est un processus irréversible qui débute en fait dès la naissance. Plus couramment, certains auteurs considèrent que les modifications physiologiques deviennent mesurables à partir de l'âge de 40 ans. L'étude de ces modifications et de leurs conséquences est ainsi pleinement justifiée dans le cadre militaire dans lequel le niveau de performance doit rester constant pendant toute la durée de la carrière, et ceci en dépit des nombreuses perturbations du rythme veille-sommeil imposées par l'activité militaire : privation de sommeil, jet-lag, déploiement de troupes, ...

Le propos de cet article est de faire le point sur les connaissances actuelles de l'influence de l'âge sur le

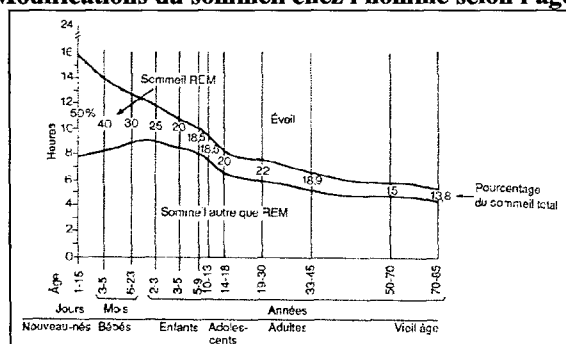
sommeil et sur les possibilités thérapeutiques de récupération d'un sommeil satisfaisant ou de maintien de l'éveil, en situations opérationnelles militaires.

2. EVOLUTION DU SOMMEIL ET DES RYTHMES CIRCAIDIENS AVEC L'ÂGE

Avec l'âge, de nombreux paramètres du sommeil se modifient, tant sur le plan qualitatif que quantitatif (Scott & Bundlie, 1998 ; Webb, 1982 ; Webb *et al.*, 1984 ; Webb, 1989) et ceci dès l'âge de 35 ans comme l'ont montré Blois *et al.* en 1983 et Boselli *et al.* en 1998 :

PARAMETRE	VARIATION
Latence d'endormissement	↗
Heure de réveil	survient plus tôt
Sommeil efficace	↘
Temps de sommeil nocturne	↘
Pourcentage de stade 1	↗
Pourcentage de stade 2	↗
Pourcentage de stade 3	↘
Pourcentage de stade 4	↘
Pourcentage de sommeil lent	↘
Pourcentage de sommeil paradoxal	≈, morcelé
Micro-éveils	↗
Somnolence diurne	↗
Insomnies	↗
Amplitude des rythmes circadiens	↘
Amplitude du cycle veille-sommeil	↘

Modifications du sommeil chez l'homme selon l'âge :



(d'après Roffwarg *et al.*, 1966))

- Diminution du temps de sommeil nocturne

Le sujet âgé perd son pouvoir de récupération, la durée de son sommeil n'est plus modulable.

- Altération de la continuité du sommeil

Cette idée est justifiée par les nombreux changements dans les stades, ainsi que par l'augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes (par diminution du seuil d'éveil).

- Architecture du sommeil

Les deux types de sommeil, sommeil lent et sommeil paradoxal, ne sont pas altérés de la même façon par le processus de vieillissement. Le sommeil lent profond est précocement touché : ainsi le pourcentage de stade 4 diminue dès 40 ans pour quasiment disparaître après 70 ans (expliquant l'amenuisement des capacités de récupération avec l'âge), le pourcentage de stade 3 diminue également, au profit de l'augmentation des stades 1 et 2.

Le sommeil paradoxal ne diminue qu'à un âge très avancé, simultanément à la perte des possibilités

intellectuelles. Auparavant, celui-ci est instable et morcelé, fragmenté par des épisodes de sommeil lent léger ou de veille, mais toujours présent.

- Le rythme veille-sommeil

Il se désorganise progressivement à cause des éveils nocturnes, et des épisodes de somnolence diurne. La durée de sommeil reste constante sur 24 heures, mais le maintien de l'état de veille devient de plus en plus difficile.

- Causes et mécanismes

Le rythme veille-sommeil est régulé par des pace-makers subcorticaux thalamiques. La diminution des amplitudes serait due à une diminution du nombre total de neurones mis en jeu d'une part et à une moindre efficacité de la réponse neuronale d'autre part.

3. VIEILLISSEMENT ET PRIVATION DE SOMMEIL

- Symptômes de la privation de sommeil

Elle entraîne une fatigue persistante, qui diffère de celle créée par un effort physique ou mental. Il en découle une irritabilité, des sensations de malaises et d'épuisement, conduisant à une baisse sensible de l'attention et de la vigilance, puis des performances. La vigilance diminue entre la cinquième et la dixième heure de privation de sommeil, puis après la quinzième heure (Giam, 1997).

- Effets de l'âge sur l'adaptation et la récupération à une privation de sommeil

Le manque de sommeil devient de plus en plus pénalisant avec l'âge. Oginska a montré en 1993 un effet significatif de l'âge sur la fréquence de survenue de fatigue chronique après privation de sommeil. L'âge critique se situe, selon lui, entre 40 et 50 ans. Au delà, des troubles tels qu'une difficulté à s'endormir, des micro-éveils fréquents, un réveil précoce apparaissent. Ils semblent affecter de manière plus importante les femmes que les hommes. Une étude de Webb en 1989 sur deux jours de privation de sommeil, montre que les sujets âgés sont plus affectés par la privation, non seulement au niveau des mesures de persistance de l'attention et des estimations subjectives de somnolence, mais aussi au niveau d'un test de travail intellectuel. Pour Horne (1988) il semble que la somnolence débute plus tôt pour les sujets âgés, notamment dès la fin de la première nuit de perte de sommeil et que la fréquence de napping augmente avec l'âge.

De plus, il existe des différences interindividuelles selon le caractère "du matin" ou "du soir" ; ceux du matin supportant moins bien le travail posté. Avec l'âge, les sujets se considèrent plus adaptés au travail du matin qu'au travail de nuit. Gander (1993) émet alors l'hypothèse que les sujets deviendraient plutôt du matin en vieillissant.

Dans ce cas précis, deux grandes modifications peuvent expliquer la perte progressive des capacités de récupération après une privation de sommeil avec l'âge (Reilly *et al.*, 1997) : il s'agit d'une diminution de

l'amplitude du cycle veille-sommeil et d'une diminution de l'amplitude des rythmes circadiens (principalement celui de la température corporelle) (Van Reeth, 1998 ; Gander *et al.*, 1993 ; Harma *et al.*, 1994).

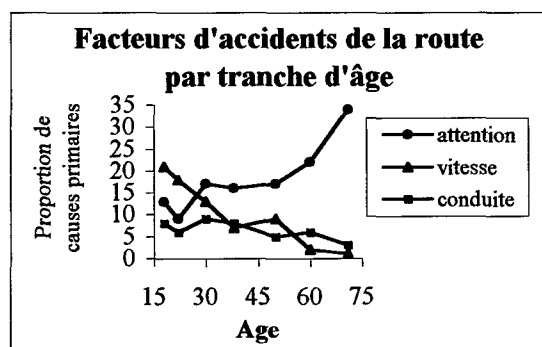
Les modifications physiologiques liées à l'âge sont développées dans un chapitre ultérieur.

4• JET-LAG

Le syndrome de désynchronisation lié au décalage horaire induit un état de dyschronisme entre l'horloge biologique (désynchronisation externe) et les rythmes biologiques (désynchronisation interne). Malgré le peu d'études des effets de l'âge sur le jet-lag, il semblerait qu'un tempérament du soir et un âge jeune soient en faveur d'un rétablissement rapide (Benoît, 1996 ; Gander *et al.*, 1993). Les résultats d'une étude récente menée par notre équipe (Lagarde *et al.*, publication soumise), et présentée dans un autre papier à ce symposium, montre que l'âge n'a pas d'influence sur les performances physiques ainsi que sur l'attention, mais que les sujets de plus de 35 ans se sentent mieux que les jeunes (évaluation au moyen des Echelles Visuelles Analogiques). Les vétérans, peut-être en raison de leur expérience, ne semblent pas être réellement pénalisés dans le cadre d'un déploiement opérationnel réel de troupes.

5• CONSEQUENCES EN ACCIDENTOLOGIE

La fatigue et la perte de sommeil sont des facteurs importants impliqués dans les incidents et les accidents dans les transports, notamment sur route (Aldrich, 1989). L'inattention devient rapidement la cause principale d'accidents, dès la tranche 45-60 ans (Summala & Mikkola, 1994). Ceux-ci se produisent surtout en milieu d'après-midi pour ces sujets :



La vigilance semble être influencée de façon négative par le vieillissement, et peut devenir responsable d'accidents du travail, d'erreurs de jugement dans les professions à responsabilité..., à l'origine de coûts très importants pour la société (Leger, 1994).

Toutefois, un âge mûr peut aussi parfois contrebalancer les effets néfastes du vieillissement : les mauvaises habitudes de sommeil des sujets jeunes, surestimant leurs capacités de récupération, conduisent à des privations de sommeil aux conséquences dangereuses (Philip *et al.*, 1999).

6• MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES RESPONSABLES D'UNE MAUVAISE QUALITE DE SOMMEIL

La mélatonine, produite dans la glande pinéale, présente un rythme circadien avec un pic de sécrétion vers 2 heures. Elle a comme rôle essentiel d'être un médiateur de l'information qui apporte à l'organisme la notion de durée de l'obscurité ; elle est responsable de la synchronisation de diverses fonctions rythmiques de l'organisme. Sa production atteint un maximum vers l'âge de 3-5 ans puis diminue progressivement avec l'âge. Ses concentrations diurne et nocturne au niveau du liquide cérébro-spinal baissent avec le vieillissement (Iguchi *et al.*, 1982 ; Waldhauser *et al.*, 1998).

Les mécanismes impliqués dans cette réduction sont encore peu connus. Cependant quelques hypothèses peuvent être retenues (Myers & Badia, 1995) :

- une calcification de la glande pinéale,
- un métabolisme plus intense ou une clairance majorée de l'hormone,
- des changements dans les afférences et efférences neuronales et dans les connections chimiques avec le noyau suprachiasmatique,
- des changements d'expression génétique dans le noyau suprachiasmatique et/ou la glande pinéale,
- une réduction de la sensibilité de la rétine à la lumière,
- des réductions dans la durée d'exposition à la lumière vive.

La mélatonine ayant un double rôle hypnotique et synchronisateur, sa diminution progressive a pour conséquences (Van Cauter *et al.*, 1998 ; Myers & Badia, 1995 ; Gander *et al.*, 1993) :

- une atténuation des amplitudes circadiennes

Ce sont les changements les plus constants observés avec l'âge. Ils concernent le rythme de la température corporelle et le rythme veille-sommeil (Campbell & Murphy, 1998). Les troubles qui en résultent sont principalement une réduction du sommeil nocturne et une baisse de la vigilance et de la performance intellectuelle.

- une avance de phase circadienne

Elle concerne la mélatonine, la température et le rythme veille-sommeil. Les sujets âgés vont plus tôt au lit que les sujets jeunes, à cause d'une phase plus précoce du rythme de la température. Une désynchronisation des différents rythmes peut également apparaître avec l'âge (Czeisler *et al.*, 1999 ; Moore, 1999).

- un raccourcissement de période

Il apparaît de manière inconstante mais semble bien exister.

En conclusion, le vieillissement est caractérisé notamment par des changements dans le système circadien. Depuis que l'on connaît les conséquences de ces modifications avec l'âge, particulièrement sur la qualité et la quantité de sommeil, la vigilance et les performances, la nécessité de trouver des traitements afin

de rétablir au mieux l'ensemble de ces paramètres semble évidente.

7• MESURES PERMETTANT DE REDUIRE LES EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR LES PERTURBATIONS DU RYTHME VEILLE-SOMMEIL.

- Méthodes non pharmacologiques

- L'approche comportementale

Le système hypnique du sujet âgé possède un rendement médiocre, et le sujet tend à passer de plus en plus de temps au lit sans pour autant améliorer la durée et la qualité de son sommeil. La technique de restriction du temps passé au lit permet de lutter contre les insomnies : l'augmentation progressive de la durée de veille améliore la continuité et la profondeur du sommeil nocturne.

- L'hygiène du sommeil

Le sommeil étant sensible à toute modification comportementale, il importe de maintenir une organisation circadienne stricte, d'avoir une veille stimulante, de ne pas faire d'exercice physique ou intellectuel avant le coucher et de se réveiller à heure fixe. Pour résumer, il convient de rechercher plutôt un sommeil bien organisé et continu qu'un sommeil prolongé.

- La pratique de petits sommeils

Cette technique est surtout utilisée en milieu sportif et militaire pour permettre une meilleure tolérance à la privation de sommeil. Elle consiste à faire de courtes périodes de sommeil. Un "nap" de courte durée avant une veille prolongée, pour un sujet sans dette de sommeil, permet de maintenir performance et vigilance plus longtemps (Dinges & Broughton, 1989). Cependant cette méthode a ses limites car la récupération après un certain nombre de "naps" consécutifs devient moins efficace.

- La stimulation photique

Le but de cette technique est d'inhiber la sécrétion de mélatonine endogène pendant la journée, pour permettre une condensation de la période de production (Myers & Badia, 1995). Ainsi le pic nocturne redevient important : l'augmentation de l'amplitude circadienne permet d'affecter tous les systèmes cibles et d'induire leur resynchronisation.

Cette méthode n'est pas très répandue, car elle est seulement efficace chez les jeunes et les personnes très âgées (donc hors du contexte militaire). De plus, ses effets à long terme ne sont pas encore connus.

- L'exercice physique

Il semble intéressant de pratiquer un exercice physique intense nocturne pendant une période de travail posté, ce qui fait décroître la fatigue et les symptômes musculosquelettiques (Van Reeth, 1998).

- Méthodes pharmacologiques

(Lagarde, 1991)

- La mélatonine exogène

Des effets hypothermiques et hypnotiques significatifs sont dus à la mélatonine (Reid *et al.*, 1996). La diminution de la température corporelle nocturne est associée à une augmentation des proportions veille-sommeil et de la qualité du sommeil (Weitzman *et al.*, 1982). Par conséquent, les effets hypnotiques de la mélatonine pourraient être provoqués par l'abaissement de la température centrale (Reid *et al.*, 1996).

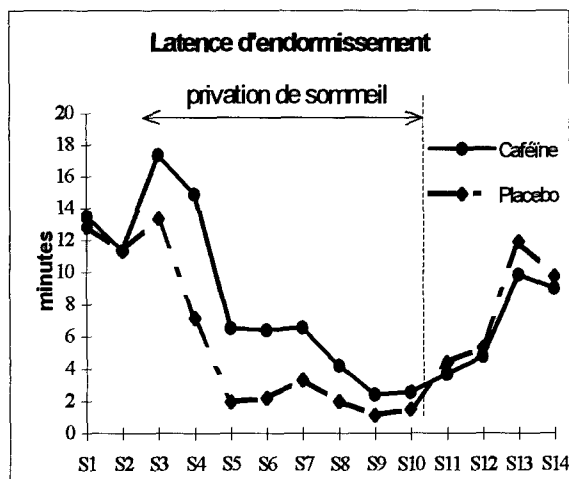
L'administration de mélatonine exogène provoque la réduction des moyennes des latences des stades 1 et 2 de 40% et 25% respectivement (Reid *et al.*, 1996).

- La caféine à libération prolongée (STINERGIC®)

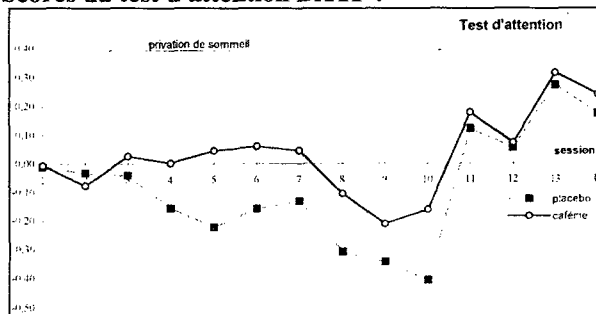
Son étude a déjà fait l'objet de plusieurs communications dans les précédentes réunions organisées sous l'égide de l'OTAN (RTO). Pour résumer, elle possède un effet éveillant, et augmente les niveaux de vigilance et de performances lorsque ceux-ci sont préalablement dégradés.

Dans le cadre d'une privation de sommeil, elle augmente la latence d'endormissement et améliore les scores d'un test d'attention (Lagarde *et al.*, 1996) :

Latence d'endormissement selon la session :



Scores du test d'attention BATP :



- Le modafinil (MODIODAL®, PROVIGIL®)

Le modafinil est une molécule récente qui permet de stimuler la vigilance. Son mode d'action semble lié à la

potentialisation de l'activité α_1 adrénergique au niveau cérébral, sans effet de type amphotaminique (absence de modification des paramètres cardiovasculaires, du comportement, de l'appétit, pas d'accoutumance). C'est un médicament qui, selon la dose administrée, restaure ou augmente les niveaux d'éveil et de vigilance diurne.

Lors d'une privation de sommeil, il permet de supprimer les épisodes de micro-sommeil (Lagarde & Batejat, 1995 ; Lagarde, 1995).

Il est indiqué dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie et les hypersomnies idiopathiques, et a déjà été utilisé en milieu militaire au cours de la guerre du Golfe et s'est avéré utile chez les militaires senior. Il a déjà fait l'objet de présentations dans le cadre de l'OTAN.

Actuellement, aucune étude ne relate l'intérêt du modafinil dans le traitement des effets du vieillissement sur le sommeil. Toutefois il est possible de supposer qu'en favorisant l'état de veille pendant la journée avec l'administration matinale de modafinil, il soit possible d'améliorer le sommeil, comme cela est réalisé en pathologie dans le cadre des insomnies nocturnes (Garma *et al.*, 1987).

- Les hypnotiques de type benzodiazépine

Ils induisent le sommeil par action plus ou moins marquée sur les récepteurs au GABA. Leurs effets sur l'architecture du sommeil sont résumés dans le tableau suivant :

PARAMETRE	VARIATION
Latence d'endormissement	↘
Eveils nocturnes	↘
Pourcentage de stade 2	↗
Pourcentage de stades 3 et 4	↘
Pourcentage de sommeil paradoxal	↘

Ils présentent de nombreux effets secondaires tels que : somnolence diurne, fatigue, vertiges, dépression, dépendance, amnésie antérograde, rebond d'anxiété, syndrome de sevrage, ce qui tend à limiter leur emploi.

- Les hypnotiques de type non-benzodiazépine

Malgré leur structure chimique différente, ils se lient aux récepteurs du GABA mais ne présentent pas les mêmes caractéristiques.

• dérivés de la cyclopyrrolone : la zopiclone (IMOVANE®)

Ses effets sur l'architecture du sommeil sont résumés dans le tableau suivant :

PARAMETRE	VARIATION
Eveils nocturnes	↘
Pourcentage de stade 2	↗
Pourcentage de stades 3 et 4	↗
Sommeil paradoxal	retardé

Aucune diminution des performances diurnes n'a été rapportée.

• dérivés de l'imidazopyridine : le zolpidem (STILNOX®, AMBIEN®)

C'est le produit qui se rapproche le plus de l'hypnotique idéal :

PARAMETRE	VARIATION
Pourcentage de stades 1 et 2 Sommeil paradoxal	↗ retardé

Il ne provoque pas d'insomnie de rebond à l'arrêt du traitement ni de diminution des performances diurnes.

Il pourrait ainsi être utilisable de manière sûre en situation militaire (Sicard, 1993).

8• CONCLUSION

Les importantes modifications des caractéristiques du sommeil avec l'âge entraînent dès 45 ans une diminution de son rôle restaurateur (par modification de l'architecture du sommeil) et une baisse de la vigilance diurne. Ces modifications s'expliquent en physiologie et en pathologie par un changement dans la sécrétion endocrinienne, notamment de mélatonine. Des mesures physiologiques ou pharmacologiques peuvent être conseillées : le choix parmi les hypnotiques de nouvelle génération et les psychostimulants permet désormais de corriger de manière sûre et optimale ces troubles circadiens. Ces mesures doivent ainsi permettre aux militaires entre 40 et 60 ans de maintenir une vigilance et donc une performance compatible à l'accomplissement des missions qui leur sont confiées.

• REFERENCES

- ALDRICH M.S. Automobile accidents in patients with sleep disorders. *Sleep*, 1989, 12, 487-494.
- BENOIT O. Troubles du rythme veille-sommeil. *La revue du praticien*, 1996, 46, 2442-2447.
- BLOIS R., FEINBERG I., GAILLARD J.M., KUPFER D.J. and WEBB W.B. Sleep in normal and pathological aging. *Experientia*, 1983, 39, 551-558.
- BOSELLI M., PARRINO L., SMERIERI A and TERZANO M.G. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep*, 1998, 21, 351-357.
- CAMPBELL S.S. and MURPHY P.J. Relationships between sleep and body temperature in middle-aged and older subjects. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1998, 46, 458-462.
- CZEISLER C.A., DUFFY J.F., SHANAHAN T.L., BROWN E.N., MITCHELL J.F., RIMMER D.W., RONDA J.M., SILVA E.J., ALLAN J.S., EMENS J.S., DIJK D.J. and KRONAUER R.E. Stability, precision and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 1999, 284, 2177-2181.
- DINGES D.F. and BROUGHTON R.J. Sleep and alertness : chronobiological, behavioral and medical aspects of napping. Ed. Raven Press, 1989.
- GANDER P.H., NGUYEN D., ROSEKIND M.R. and CONNELL L.J. Age, circadian rhythms and sleep loss in flight crews. *Aviat. Space Environ. Med.*, 1993, 64, 189-195.
- GIAM G.C.K. Effects of sleep deprivation with reference to military operations. *Annals Academy of Medicine*, 1997, 26, 88-93.

- HARMA M., HAKOLA T., AKERSTEDT T. and LAITINEN J. Age and adjustment to night work. *Occup. Environ. Med.*, 1994, 51, 568-573.
- HORNE J. Why we sleep : the functions of sleep in humans and other mammals. Oxford Medical Publications, 1988, 63-64, 160-163.
- IGUCHI H., KATO K. and IBAYASHI H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 55, 27.
- LAGARDE D. Décalage horaire : mettre les pendules biologiques à l'heure. *Le concours médical*, 1995, 117-142.
- LAGARDE D. Effets de la privation de sommeil : intérêt et limites d'une approche physiologique. *Médecine et Armées*, 1991, 19, 375-380.
- LAGARDE D. and BATEJAT D. Disrupted sleep-wake rhythm and performance : advantages of modafinil. *Military Psychology*, 1995, 7, 165-191.
- LAGARDE D., BATEJAT D., VAN BEERS P., SARAFIAN S. and PRADELLA S. Effects of S.R. Caffeine on vigilance during a limited sleep deprivation. *Travaux Scientifiques S.S.A.*, 1996, 17, 191-192.
- LEGER D. The costs of sleep-related accidents : a report for the national commission on sleep disorders research, 1994, 17(1) : 84-93.
- MOORE R.Y. A clock for the ages. *Science*, 1999, 284, 2102-2103.
- MYERS B. and BADIA P. Changes in circadian rhythms and sleep quality with aging : mechanisms and interventions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1995, 19, 553-571.
- OGINSKA H., POKORSKI J. and OGINSKI A. Gender, ageing and shiftwork intolerance. *Ergonomics*, 1993, 36, 161-168.
- PHILIP P., TAILLARD J., GUILLEMINAULT C., QUERA SALVA M.A., BIOULAC B. and OHAYON M. Long distance driving and self-induced sleep deprivation among automobile drivers. *Sleep*, 1999, 22, 475-480.
- REID K., HEUVEL V. and DAWSON D. Day-time melatonin administration : effects on core temperature and sleep onset latency. *J. Sleep Res.*, 1996, 5, 150-154.
- REILLY T., WATERHOUSE J. and ATKINSON G. Aging, rhythms of physical performance and adjustment to changes in the sleep-activity cycle. *Occupational and Environmental Medicine*, 1997, 54, 812-816.
- ROFFWARG H.P., MUZIO J.N. and DEMENT W.C. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 1966, 152, 604-619.
- SCOTT R. and BUNDLIE M.D. Sleep in aging. *Geriatrics*, 1998, 53, S41-S43.
- SICARD B.A., TROCHERIE S., MOREAU J., VIEILLEFOND H. and COURT L.A. Evaluation of zolpidem on alertness and psychomotor abilities among aviation ground personnel and pilots. *Aviat. Space and Environ. Med.*, 1993, 64, 371-377.
- SUMMALA H. and MIKKOLA T. Fatal accidents among car and truck drivers : effects of fatigue, age and alcohol consumption. *Human Factors*, 1994, 36, 315-326.
- VAN CAUTER E., PLAT L., LEPROULT R. and COPINSCHI G. Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging : endocrine consequences. *Hormone Research*, 1998, 49, 147-152.
- VANDER A.J., SHERMAN J.H., LUCIANO D.S. and GONTIER J.R. *Physiologie humaine* (2^{ème} édition), Ed. Mac Graw-Hill, 1989, 150-151.
- VAN REETH O. Sleep and circadian disturbances in shift work : strategies for their management. *Hormone Research*, 1998, 49, 158-162.
- WALDHAUSER F., KOVACS J. and REITER E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Experimental Gerontology*, 1998, 33, 759-772.
- WEBB W.B. Age-related changes in sleep. *Clin. Geriatr. Med.*, 1989, 5, 275-287.
- WEBB W.B. and SCHNEIDER-HELMERT D. A categorical approach to changes in latency, awakening and sleep length in older subjects. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 1984, 172, 291-295.
- WEBB W.B. Sleep in older persons : sleep structures of 50 to 60 year old men and women. *Journal of Gerontology*, 1982, 37, 581-586.
- WEITZMAN E.D., MOLINE M.L., CZEISLER C.A. and ZIMMERMAN J.C. Chronobiology of aging : temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiology of aging*, 1982, 3, 299-309.

SLEEP AND AGE : FROM PHYSIOPATHOLOGY TO THERAPEUTICS

Médecin en Chef Didier LAGARDE, Mr Marc CATRYCKE, Mr Philippe BILLAUD, Dr Laurent RAMONT, Mr Bruno GUILBAUT.

Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées, BP 73, 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex, FRANCE.

• ABSTRACT

Introduction : Circadian rhythms and especially light/dark cycle have been studied using paraclinical (EEG, MSLT, actimetry) and biochemical (melatonin level) methods and neuropsychological tests which evaluate sleep disorders effects. These investigations allow to point out significant changes in sleep as soon as 35 years old.

The purpose of this paper is to sum up current knowledge of age influence on sleep and therapeutic ways of good sleep quality recovery or wakefulness preservation, in military operational condition.

Physiology : Main deteriorations which occur from 35 are a decrease in circadian rhythms amplitude, a phase advance and a period shortening of temperature, melatonin and light/dark cycle rhythms, an increase in sleep onset latency and stades 1 and 2, a decrease in SWS (stades 3 and 4) and REM as a sleep fragmentation (increase of WASO). These phenomena could be mainly explained by reduction of retina sensivity to light and by morphological and chemical changes of suprachiasmatic nuclei and epiphysis (decrease in melatonin secretion). The resulting altered quality of sleep affects performances and mood of subjects.

Therapeutics : Non-pharmacological methods could improve quality of sleep. The best methods are a strict respect of light/dark cycle (stimulating waking, awakening at set time...), napping which allows a best tolerance of sleep deprivation (for use of sportsmen and servicemen basically), the photonic stimulation which advances night secretion phase of melatonin and so improves its hypnotic power.

Some pharmacological compounds may also be used. They can be divided into two sets : hypnotics and psychostimulants. Hypnotics like benzodiazepines induce sleep but have got many side effects (sleepiness, diurnal tiredness, physical performances decrease) and tend to be replaced by non-benzodiazepine molecules such as cyclopyrrolone and imidazopyridine derivatives lacking diurnal residual effects.

Moreover, exogenous melatonin, acting on sleeping phases apparition and on central temperature, may compensate circadian rhythms troubles which appear with aging.

On the other hand, psychostimulants could reduce diurnal disorders due to a bad sleep quality. Modafinil, suitable for narcolepsy and idiopathic hypersomnia, can improve previously altered performances. Slow release caffeine, which is currently studied, possesses some beneficial waking properties demonstrated in jet-lag and sleep deprivation conditions.

Conclusion : Important changes of sleep parameters with aging trigger a decrease in its recovery properties and a reduction of diurnal vigilance, these two consequences being deleterious in operational condition. Now, the choice between psychostimulants and new hypnotics could correct these circadian troubles, without side effects and efficiently, and could ensure reliability in every military condition.

1• AGING

According to the "Robert & Collins" dictionary, aging corresponds to the period of life which follows middle age, and which is characterized by a gradual functional damaging associated to a decrease in adaptability and response capacity to environmental stressors. (Vander *et al.*, 1989). This physiological decrease is normal, resulting from the gradual replacement of noble organ's elements by conjunctive tissue (sclerosis).

With a chronobiological approach of aging, biological rhythms are adaptable to environmental periodic variations (day-night cycle, temperature variations,...). Aging may be considered as a loss of time structure, because of disturbances of biological rhythms.

Aging is an irreversible phenomenon which begins immediately after the birth. In the literature, some authors consider that physiological modifications become measurable from 40 years old on. Study of these modifications and their consequences is fully justified in a military context : the level of performance must remain steady during the whole carrier, despite of numerous disturbances of the wake-sleep rhythm such as sleep deprivation, jet-lag, troops deployment ...

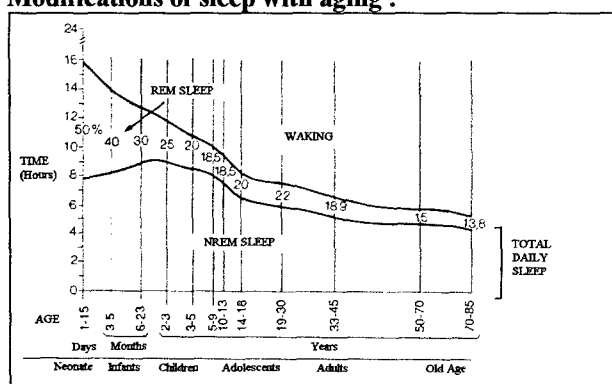
The purpose of this article is to take the position on current knowledge of the influence of aging on sleep and determine therapeutic possibilities that may be used to restore a good sleep quality and/or to maintain awakening.

2• EVOLUTION OF SLEEP AND CIRCADIAN RHYTHMS WITH AGING

With aging, many sleep parameters are modified, in qualitative and quantitative aspects as well (Scott & Bundlie, 1998 ; Webb, 1989 ; Webb *et al.*, 1984 ; Webb, 1982) ; and it appears even the age of 35-40 years as it was demonstrated by Blois *et al.* in 1983 and Boselli *et al.* in 1998 :

PARAMETER	VARIATION
Sleep onset latency	↗
Waking time	sooner
Efficient sleep	↘
Nighttime sleep	↘
Percentage of stage 1	↗
Percentage of stage 2	↗
Percentage of stage 3	↘
Percentage of stage 4	↘
Percentage of slow wave sleep	↘
Percentage of REM sleep	≈, broken up
Arousals	↗
Daylight sleepiness	↗
Insomnia	↗
Amplitude of circadian rhythms	↘
Amplitude of wake-sleep cycle	↘

Modifications of sleep with aging :



(from Roffwarg *et al.*, 1966)

- Decrease in nighttime sleep

Elderly people lose their recovery capacities, their sleep's length is not yet modifiable.

- Impairment of sleep continuity

This idea is justified by numerous changes in the different sleep stages and an increase in number and duration of awakenings (because of a decrease in awakening threshold).

- Sleep architecture

The two types of sleep, slow wave sleep and REM sleep, are not altered on the same way with aging. Slow wave sleep is first modified : the percentage of stage 4 decreases from 40 on and disappears after 70. The percentage of stage 3 decreases too, whereas stages 1 and 2 increase.

The REM sleep decreases only in very old subjects, parallel to senile dementia. Before this period, the REM sleep is always present, but broken up with slow wave sleep or awakening episodes.

- Wake-sleep cycle

It gradually becomes disorganized because of nighttime arousals and daylight sleepiness. The total sleep time stay constant throughout 24 hours, but the maintain of awakening stages becomes more and more difficult.

- Causes and mechanisms

The wake-sleep rhythm is regulated by thalamic subcortical pace-makers. The decrease in amplitudes

should be due to losses of neurones and moreover to a lower efficiency of the neuronal response.

3• SLEEP DEPRIVATION AND AGING

- Symptoms of sleep deprivation

A persistent fatigue appears, different from the one due to a physical or mental strain. It follows an irritability, faint and exhaustion feelings, resulting in a noticeable decrease in attention, vigilance and performances. The most important decreases in vigilance appear between the fifth and the tenth hour, then after the fifteenth hour of sleep deprivation (Giam, 1997).

- Effects of age on adaptation and recuperation to a sleep deprivation

The lack of sleep becomes more and more penalizing with aging. Oginska demonstrated in 1993 a significant effect of aging on chronic fatigue apparition after a sleep deprivation. According to him, the critical age is about 40-50. Beyond 50, some disturbances begin to appear such as an increase in sleep onset latency, some arousals and a early awakening. Women are the most disturbed. A study by Webb (1989), on two days of sleep deprivation, described not only a decrease in attention and an increase in subjective somnolence but also few deficiencies in an intellectual task for elderly people. For Horne (1998), sleepiness appears sooner for elderly people, just after the first night of sleep deprivation ; the number of nappings increases with aging too.

Moreover, individual differences exist, according to the "morningness" or "eveningness" type ; "morningness" people conform themselves less to shift work. Elderly people become "morningness" type with aging (Gander, 1993).

In this case, two major modifications can explain the gradual loss of recovery capacities after a sleep deprivation with aging (Reilly *et al.*, 1997) : first a decrease in the amplitude of the wake-sleep rhythm, second a decrease in the amplitude of circadian rhythms (temperature,...) (Van Reeth, 1998 ; Gander *et al.*, 1993 ; Hama *et al.*, 1994).

General age-related modifications are related in a later paragraph.

4• JET-LAG

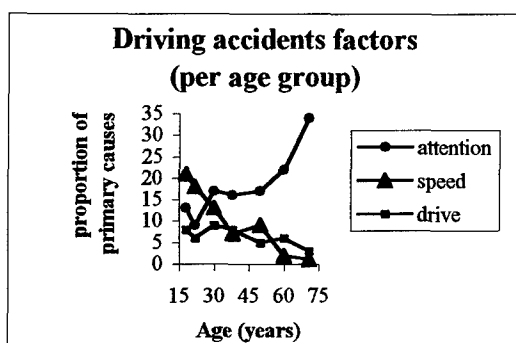
Jet-lag syndrome induces a desynchronization between environmental synchronizers and the biological clock (external desynchronization) and between different biological rhythms with different time periods (internal desynchronization). Despite of the lack of studies about the influence of age on jet-lag syndrome, a young subject with "eveningness" type should recover health faster. (Benoit, 1996 ; Gander *et al.*, 1993).

Results from a recent study, realized in our group (Lagarde *et al.*, submitted publication) and presented in another paper at this symposium, show that physical performance and attention level are not affected by aging. Nevertheless, people over 35 feel better than young ones (scored with Visual Analogue Scales).

Veterans, perhaps because of their experience, do not seem to be penalized during a troops deployment.

5• CONSEQUENCES IN ACCIDENTOLOGY

Fatigue and sleep losses are important factors responsible for many traffic accidents (Aldrich, 1989). Lack of attention is the major factor over 30 years old (Summala & Mikkola, 1994). The most dangerous period is the beginning of the afternoon for people over 50.



Vigilance seems to be negatively influenced by aging, and may be responsible for industrial injuries, misinterpretations, misdirections..., that induces an important economic cost for the society (Leger, 1994).

Nevertheless, elderly people can compensate these negative effects with an enhanced experience. On the contrary, bad sleep hygiene of young people - with numerous sleep deprivations without any subjective effect - leads them to dangerous attitudes (Philip *et al.*, 1999).

6• PHYSIOLOGICAL MODIFICATIONS RESPONSIBLE FOR BAD SLEEP QUALITY

Melatonin, produced in the pineal gland, presents a circadian rhythm with a maximal production at 02:00. It is essentially a mediator of information about the light-darkness cycle. It synchronizes various rhythmic functions. Over 5 years old, its production decreases gradually; daylight and nighttime concentrations in the cerebro-spinal liquid decrease with aging (Iguchi *et al.*, 1982; Waldhauser *et al.*, 1998).

Mechanisms responsible for these phenomena still remain unknown. Nevertheless, few explanations should be given (Myers & Badia, 1995):

- a calcification of the pineal gland,
- a more intensive metabolism or hormone's clearance,
- some changes in neuronal afferences and efferences in the suprachiasmatic nucleus,
- some changes in the genetic expression level in the suprachiasmatic nucleus and/or the pineal gland,
- a reduction of light sensitivity of the retina and a reduced time to light exposure.

Melatonin gradual disparition results in (Van Cauter *et al.*, 1998; Myers & Badia, 1995; Gander *et al.*, 1993):

- A decrease in circadian amplitudes

It represents the most usual changes with aging: temperature rhythm and wake-sleep rhythm are the first parameters modified (Campbell & Murphy, 1998). These changes induce a reduction of nighttime sleep, daylight vigilance and intellectual performance

- A circadian phase advance

It affects melatonin, temperature and wake-sleep rhythms. Elderly people are going earlier to bed as youngers, because of an earlier bathyphase. A desynchronization could also appear with aging (Czeisler *et al.*, 1999; Moore, 1999).

- A period shortening

It does not always appear, but really exists.

As a conclusion, aging causes changes in the circadian system. Since we know consequences of these changes on sleep quality and quantity, vigilance and performances, it is obvious that measures which would restore these parameters would be of noticeable interest.

7• MEASURES PROPOSED TO REDUCE EFFECTS OF AGING ON WAKE-SLEEP RHYTHM DISTURBANCES

- Non pharmacological methods

- Behavioral approach

The hypnic system of aged people has a poor yield, the subjects spent more and more time in bed without increasing their sleep quality. The restriction of time in bed should limit insomnia: the gradual increase in wake period improves nighttime sleep depth.

- Sleep hygiene

Sleep being sensible to each behavioral modification, it is important to maintain a strict circadian organization, *i.e.* to have a stimulant wake, to avoid mental or physical exercise before going to bed and to have a regular awakening time.

In conclusion, a well organized sleep is more important than a lengthened sleep.

- Napping

This technique is widely used in sports and military scopes to allow a better tolerance to sleep deprivation. It consists in taking short sleep times, all along the day. A short nap before a prolonged wake, for a subject without sleep debt, maintains longer vigilance and performance (Dinges & Broughton, 1989). However, this method can not be used for a long time because recovery becomes less efficient after several naps.

- Photic stimulation

Exposure to light inhibits daylight endogenous melatonin secretion and results in a reduction of the secretion period during the night (Myers & Badia, 1995). Thus the nighttime peak becomes again important: the increase in

the circadian amplitude affects target systems and induces their resynchronization.

This method is not widely held, because it is only efficient with young and very old people. Moreover, its long-term effects still remain unknown.

- Physical exercise

An intensive nighttime physical exercise, during a shift work, seems to be interesting : fatigue and musculoskeletal symptoms tend to disappear (Van Reeth, 1998).

- Pharmacological methods

(Lagarde, 1991)

- Exogenous melatonin

Significative hypothermic and hypnotic effects are due to melatonin (Reid *et al.*, 1996). The nighttime bathyphase is associated to an increase in quantity and quality of sleep (Weitzmen *et al.*, 1982). As a consequence, hypnotic effects of melatonin should be due to the decrease in central temperature (Reid *et al.*, 1996).

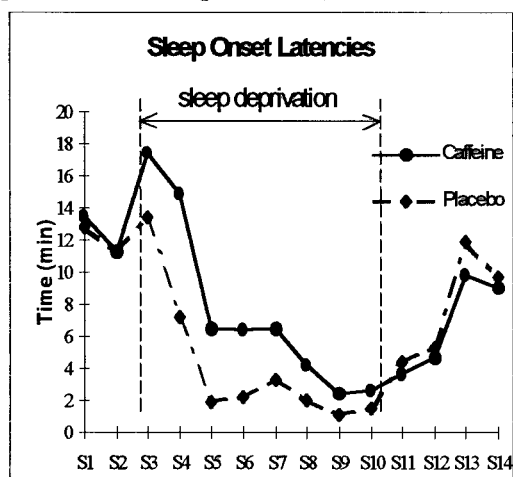
An exogenous melatonin intake shortens stages 1 and 2 latencies of 40% and 25% respectively (Reid *et al.*, 1996).

- Slow release caffeine (STINERGIC®)

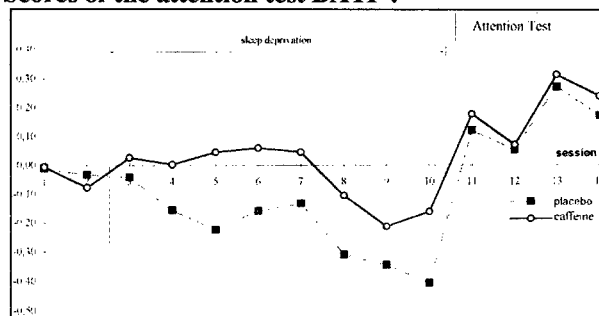
It has already been presented in several communications in previous issues of this symposium. To sum up, it has an awakening effect and enhances vigilance and performance levels previously impaired.

During a sleep deprivation, it increases sleep onset latencies and improves attention test scores (Lagarde *et al.*, 1996) :

Sleep onset latencies (per session)



Scores of the attention test BATP :



- Modafinil (MODIODAL®, PROVIGIL®)

Modafinil is a recent molecule which stimulates vigilance. It acts by potentialisation of the α_1 adrenergic cerebral activity, without amphetaminic activity (no modification of the cardiovascular parameters, behavior, appetite, no inurement). Proportionately to the dose administered, it restores or increases daylight vigilance levels. During a sleep deprivation, it abolishes nighttime arousals (Lagarde & Batejat, 1995 ; Lagarde, 1995).

It is prescribed in the case of narcolepsy with or without cataplexis and idiopathic hypersomnia ; it was used with success during the Gulf War.

It has already been presented in previous editions of this symposium.

At the present time, any study demonstrates the interest of modafinil in the treatment of aging sleep troubles. But it can be supposed that the morning intake of modafinil, in order to maintain a daylight waking state, should enhance nighttime sleep quality ; as in insomniacs as well. (Garma *et al.*, 1987).

- Benzodiazepine-type hypnotics

They induce sleep by action on GABA receptors. Their effects on sleep architecture are summarized in the following table :

PARAMETER	VARIATION
Sleep Onset Latency	↘
Nighttime Arousals	↘
Percentage of stage 2	↗
Percentage of stages 3 and 4	↘
Percentage of REM sleep	↘

Some secondary effects tend to limit their use, such as : daylight sleepiness, fatigue, vertigo, depression, dependence, anterograde amnesia, anxiety rebound, weaning syndrome.

- Non benzodiazepine-type hypnotics

Despite of their different chemical structure, they bound to the GABA receptors, but have different characteristics :

• cyclopyrrolone derivative : zopiclone (IMOVANE®)

Its effects on sleep architecture are summarized in the following table :

PARAMETER	VARIATION
Nighttime Arousals	↘
Percentage of stage 2	↗
Percentage of stages 3 and 4	↗
REM sleep	delayed

Any decrease in daylight performances has been notified.

• **imidazopyridine derivative : zolpidem**
(STILNOX®, AMBIEN®)

It seems to be the "ideal" hypnotic :

PARAMETER	VARIATION
Percentage of stages 1 and 2	↗
REM sleep	delayed

It does not induce neither rebound of insomnia at the end of the treatment nor a decrease in daylight performances. It should be used without any disadvantages in military operations (Sicard, 1993).

8• CONCLUSION

The important modifications of sleep characteristics with aging lead to a decrease in its restoring effect as soon as 45 years old and to a decrease in daylight vigilance. These modifications may be explained in physiology and pathology by some changes in the endocrinous secretions, especially of melatonin. Some physiological and pharmacological countermeasures may be proposed : new hypnotics and psychostimulants can be used to correct these circadian troubles.

These measures allow military men, from 40 to 60 years old, to maintain satisfactory levels of vigilance and performance consistent with missions they must carry out.

• REFERENCES

- ALDRICH M.S. Automobile accidents in patients with sleep disorders. *Sleep*, 1989, 12, 487-494.
- BENOIT O. Troubles du rythme veille-sommeil. *La revue du praticien*, 1996, 46, 2442-2447.
- BLOIS R., FEINBERG I., GAILLARD J.M., KUPFER D.J. and WEBB W.B. Sleep in normal and pathological aging. *Experientia*, 1983, 39, 551-558.
- BOSELLI M., PARRINO L., SMERIERI A and TERZANO M.G. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep*, 1998, 21, 351-357.
- CAMPBELL S.S. and MURPHY P.J. Relationships between sleep and body temperature in middle-aged and older subjects. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1998, 46, 458-462.
- CZEISLER C.A., DUFFY J.F., SHANAHAN T.L., BROWN E.N., MITCHELL J.F., RIMMER D.W., RONDA J.M., SILVA E.J., ALLAN J.S., EMENS J.S., DIJK D.J. and KRONAUER R.E. Stability, precision and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 1999, 284, 2177-2181.
- DINGES D.F. and BROUGHTON R.J. Sleep and alertness : chronobiological, behavioral and medical aspects of napping. Ed. Raven Press, 1989.
- GANDER P.H., NGUYEN D., ROSEKIND M.R. and CONNELL L.J. Age, circadian rhythms and sleep loss in flight crews. *Aviat. Space Environ. Med.*, 1993, 64, 189-195.
- GIAM G.C.K. Effects of sleep deprivation with reference to military operations. *Annals Academy of Medicine*, 1997, 26, 88-93.
- HARMA M., HAKOLA T., AKERSTEDT T. and LAITINEN J. Age and adjustment to night work. *Occup. Environ. Med.*, 1994, 51, 568-573.
- HORNE J. Why we sleep : the functions of sleep in humans and other mammals. Oxford Medical Publications, 1988, 63-64, 160-163.
- IGUCHI H., KATO K. and IBAYASHI H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 55, 27.
- LAGARDE D. Décalage horaire : mettre les pendules biologiques à l'heure. *Le concours médical*, 1995, 117-142.
- LAGARDE D. Effets de la privation de sommeil : intérêt et limites d'une approche physiologique. *Médecine et Armées*, 1991, 19, 375-380.
- LAGARDE D. and BATEJAT D. Disrupted sleep-wake rhythm and performance : advantages of modafinil. *Military Psychology*, 1995, 7, 165-191.
- LAGARDE D., BATEJAT D., VAN BEERS P., SARAFIAN S. and PRADELLA S. Effects of S.R. Caffeine on vigilance during a limited sleep deprivation. *Travaux Scientifiques S.S.A.*, 1996, 17, 191-192.
- LEGER D. The costs of sleep-related accidents : a report for the national commission on sleep disorders research, 1994, 17(1) : 84-93.
- MOORE R.Y. A clock for the ages. *Science*, 1999, 284, 2102-2103.
- MYERS B. and BADIA P. Changes in circadian rhythms and sleep quality with aging : mechanisms and interventions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1995, 19, 553-571.
- OGINSKA H., POKORSKI J. and OGINSKI A. Gender, aging and shiftwork intolerance. *Ergonomics*, 1993, 36, 161-168.
- PHILIP P., TAILLARD J., GUILLEMINAULT C., QUERA SALVA M.A., BIOULAC B. and OHAYON M. Long distance driving and self-induced sleep deprivation among automobile drivers. *Sleep*, 1999, 22, 475-480.
- REID K., HEUVEL V. and DAWSON D. Day-time melatonin administration : effects on core temperature and sleep onset latency. *J. Sleep Res.*, 1996, 5, 150-154.
- REILLY T., WATERHOUSE J. and ATKINSON G. Aging, rhythms of physical performance and adjustment to changes in the sleep-activity cycle. *Occupational and Environmental Medicine*, 1997, 54, 812-816.
- ROFFWARG H.P., MUZIO J.N. and DEMENT W.C. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 1966, 152, 604-619.
- SCOTT R. and BUNDLIE M.D. Sleep in aging. *Geriatrics*, 1998, 53, S41-S43.

- SICARD B.A., TROCHERIE S., MOREAU J., VIEILLEFOND H. and COURT L.A. Evaluation of zolpidem on alertness and psychomotor abilities among aviation ground personnel and pilots. *Aviat. Space and Environ. Med.*, 1993, 64, 371-377.
- SUMMALA H. and MIKKOLA T. Fatal accidents among car and truck drivers : effects of fatigue, age and alcohol consumption. *Human Factors*, 1994, 36, 315-326.
- VAN CAUTER E., PLAT L., LEPROULT R. and COPINSCHI G. Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging : endocrine consequences. *Hormone Research*, 1998, 49, 147-152.
- VANDER A.J., SHERMAN J.H., LUCIANO D.S. and GONTIER J.R. *Physiologie humaine* (2^{ème} édition), Ed. Mac Graw-Hill, 1989, 150-151.
- VAN REETH O. Sleep and circadian disturbances in shift work : strategies for their management. *Hormone Research*, 1998, 49, 158-162.
- WALDHAUSER F., KOVACS J. and REITER E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Experimental Gerontology*, 1998, 33, 759-772.
- WEBB W.B. Age-related changes in sleep. *Clin. Geriatr. Med.*, 1989, 5, 275-287.
- WEBB W.B. and SCHNEIDER-HELMERT D. A categorical approach to changes in latency, awakening and sleep length in older subjects. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 1984, 172, 291-295.
- WEBB W.B. Sleep in older persons : sleep structures of 50 to 60 year old men and women. *Journal of Gerontology*, 1982, 37, 581-586.
- WEITZMAN E.D., MOLINE M.L., CZEISLER C.A. and ZIMMERMAN J.C. Chronobiology of aging : temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiology of aging*, 1982, 3, 299-309.