

"COGNITIVE PERFORMANCE DURING A 64-HOURS SLEEP DEPRIVATION: INTEREST OF A SLOW RELEASE CAFFEINE"

"Performances cognitives de sujets soumis à une privation de sommeil totale de 64 heures : intérêt d'une forme à libération prolongée de caféine"

Ph. Doireau*, D. Batejat*, F. Chauffard**, M. Enslin**,
P. Tachon**, S. Pradella*, D. Lagarde*

* IMASSA / CERMA, BP 73, 91223 Brétigny sur Orge Cedex - France.

** Centre de Recherche NESTLE S.A., Lausanne - Suisse.

ABSTRACT:

Sleep deprivation is a consequence of modern military warfare. It leads to mental and physical performance decrement. Historically, psychostimulants have been widely used in the military context. Among them, caffeine is the most commonly taken - thus not prescribed - substance to cope with fatigue. Caffeine increases the level of alertness and the cognitive performance of fatigued personnel. Nevertheless, this effect is transitory and leads to chronic consumption and well known side effects. Recently, a slow release (SR) caffeine has been designed by NESTEC to improve its « usability » in sleep deprivation context.

We present some data of an experiment conducted to answer the two following questions :

- firstly, is SR caffeine an effective substance to maintain a good level of alertness during a 64-hours sleep deprivation ? (the results have been presented at the NATO - DRG - Workshop on "Sleep management in the military", held in Roma 21-22 April 1997)

- secondly, is it able to alleviate the performance decrement of subjects ?

We will focus here on the results of the last objective.

Methodology:

Sixteen healthy young male volunteers have participated to a 64-hours sleep deprivation double blind cross over study (SR caffeine versus placebo). After one day dedicated to training, sleep deprivation has occurred between monday morning and wednesday evening. During that period, subjects have taken 300 mg SR caffeine every 12 hours from monday 9 PM to wednesday 9 AM. They have performed test sessions including a focused attentional test (BATP) and the AGARD Stres Battery. BATP test lasts 10 minutes and consists in crossing targets embedded in a page of signs. AGARD Stres Battery includes complex reaction time, various tasks (mathematical, memory, spatial, tracking, grammatical, dual ones) and leads to a total of 46 different results. The test session schedule was: each day at 10/12 AM and 02/04 PM; each night at 10/12 PM and 02/04 AM. A recovery period has followed from wednesday evening (11 PM) to friday evening (5 PM). During that period, subjects has been allowed to sleep two 8-hours nights and has been diurnally tested only. This means a total of 14 test sessions for the entire experimental period.

The data have been analysed with PCSM software in a two way

ANOVA (session x treatment) with one repeated factor (session). In the case of a statistical significance, a Newman-Keuls test has been performed.

Results :

Sleep deprivation period:

* Attentionnal performance is better with caffeine than with placebo from 15 to 55 hours of sleep deprivation ($p < 0.01$). Nevertheless, there is a deep of performance after 41 hours of continuous awakening for both treatment.

* Stres Battery: considering response time and / or percentage of error and / or percentage of non response, performance of subjects is better under caffeine than under placebo, whatever the task of the battery. These results appears until 39-45 hours of sleep deprivation (even more for some data) with statistical significance ($p < 0.05$).

Recovery period:

* Attentionnal performance shows no difference between placebo and caffeine for that period. But a certain gain of performance appears - for both treatment - compared to the reference period, possibly due to a learning or motivation effect.

* Concerning the Stres Battery, there is no difference between placebo and caffeine condition for all data (except for the percentage of non response of the grammatical reasoning task which is higher for the caffeine group).

Conclusion :

Previous data obtained with SR caffeine are confirmed. These results indicate that 300 mg SR caffeine is an effective substance to maintain cognitive performance during limited (45 hours) sleep deprivation. It does not impair recovery performance. Potential use concerns the treatment of Jet Lag syndrom and the pharmacological management of limited sleep deprivation or extended duty, either in military or civilian context.

RESUME :

La privation de sommeil est une des conséquences des opérations militaires modernes. Elle conduit à une dégradation des performances physiques et mentales. Historiquement, le recours aux psychostimulants existe depuis longtemps en milieu militaire. Parmi ceux-ci, la caféine est probablement la substance la plus consommée - à défaut d'être prescrite - pour diminuer la sensation de fatigue. La caféine élève le niveau d'éveil et les performances cognitives des sujets fatigués. Néanmoins, cet effet est transitoire et entraîne une consommation chronique avec des effets secondaires bien connus. Récemment, une forme à libération prolongée de caféine (caféine LP) a été mise au point par la société NESTEC afin de faciliter l'emploi de cette molécule dans des contextes de privation de sommeil. Une expérimentation a été conçue de façon à tester son pouvoir éveillant et sa capacité à éviter la dégradation des performances cognitives des opérateurs lors d'une privation de sommeil totale de 64 heures.

Méthodologie :

Seize jeunes volontaires sains, de sexe masculin, ont participé à une étude de privation de sommeil totale de 64 heures avec prescription en essai croisé et double aveugle de caféine LP versus placebo. La privation de sommeil débute le lundi matin pour se terminer le mercredi soir. Pendant cette période, les sujets prennent 300 mg de caféine LP toutes les 12 heures du lundi soir 21h00 au mercredi matin 9h00. Ils réalisent un test d'attention concentrée (BATP) et l'ensemble des tests de l'AGARD Stress Battery selon les horaires suivants : le jour de 10h00 à 12h00 et de 14h00 à 16h00, et la nuit de 20h00 à 22h00 et de 2h00 à 4h00. Suit une période de récupération de deux nycthémères allant du mercredi soir au vendredi soir pendant laquelle les sujets sont testés

uniquement le jour et ont droit à deux nuits de sommeil limitées à 8 heures.

Résultats :

Période de privation de sommeil :

* La performance au test d'attention concentrée est meilleure sous caféine que sous placebo pendant toute la durée de la privation. Mais un bon niveau de performance ne peut être maintenu après 45 heures de privation de sommeil.

* Concernant la batterie de tests de l'AGARD, si l'on considère les temps de réponses, les nombres d'erreurs et les nombres de non-réponses, les performances des sujets sont meilleures sous caféine que sous placebo quelle que soit la tâche expérimentale. Les différences sont significatives pour des durées variables suivant les différentes tâches mais se situent aux alentours de 45 heures d'éveil continu.

Période de récupération :

* Il n'existe pas de différence entre les conditions caféine et placebo pour la performance au test d'attention concentrée. Cependant, un gain de performance apparaît pour l'ensemble des sujets par rapport à la situation de référence traduisant un effet d'apprentissage ou de motivation.

* Concernant la batterie de tests de l'AGARD, il n'y a pas de différence entre les conditions placebo et caféine à une seule exception : pour la tâche de raisonnement grammatical, le nombre de non-réponses est plus important chez les sujets ayant reçu la caféine.

Conclusion :

Cette expérimentation confirme les données obtenues précédemment avec la caféine LP. Ces résultats démontrent que la Caféine LP 300 mg est efficace pour maintenir les performances cognitives durant des privations de sommeil limitées à 45 heures. Elle ne perturbe pas les performances lors de la récupération. Son utilisation potentielle peut être envisagée pour le traitement du syndrome lié au franchissement de

fuseaux horaires (Jet Lag) et pour la gestion pharmacologique des privations limitées de sommeil en contexte militaire ou civil.

"Performances cognitives de
sujets soumis à une privation de
sommeil totale de 64 heures :
intérêt d'une forme à libération
prolongée de caféine"

1 - Introduction :

La privation de sommeil est une des conséquences des opérations militaires modernes. Elle conduit à une dégradation des performances physiques et mentales (Tilley et Brown, 1992.). Historiquement, le recours aux psychostimulants existe depuis longtemps en milieu militaire (Lagarde et Batejat, 1995). Parmi ceux-ci, la caféine est probablement la substance la plus consommée - à défaut d'être prescrite - pour diminuer la sensation de fatigue. La caféine élève le niveau d'éveil et les performances cognitives des sujets fatigués (Lieberman et col. 1987 ; Zwyghuizen-Doorenbos et col. 1990 ; Debry 1993 ; Lorist et col. 1994). Néanmoins, cet effet est transitoire et entraîne une consommation chronique avec des effets secondaires bien connus (Griffiths et Woodson 1988, Rogers et al 1995).

Récemment, une forme à libération prolongée de caféine (caféine LP) a été mise au point par la société NESTEC afin de faciliter l'emploi de cette molécule dans des contextes de privation de sommeil. Cette forme galénique originale permet une diminution de la vitesse d'absorption de la caféine. Cette vitesse assure un taux plasmatique de caféine n'entraînant pas une accumulation de la molécule susceptible de donner des effets indésirables lors d'administration

réitérées. Les facteurs de variations pharmacocinétiques de la caféine LP sont identiques à ceux de la caféine en solution. Pour la dose recommandée de 300 mg, les taux circulants et les variations observées restent bien inférieures à ceux susceptibles d'engendrer des effets indésirables (Louguet, 1997). Une première étude en privation de sommeil a permis de déterminer que la dose de 300 mg présente le meilleur rapport bénéfice / risque par rapport aux doses de 150 ou 600 mg. L'effet éveillant est efficace immédiatement, celui sur les performances psychomotrices est un peu plus tardif tout en assurant une tolérance clinique et biologique satisfaisante (Lagarde et col. 1996). Notre expérimentation avec la caféine LP 300 mg a été conçue de façon à tester son pouvoir éveillant et sa capacité à éviter la dégradation des performances cognitives d'opérateurs soumis à une privation de sommeil totale de 64 heures. Seuls la méthodologie générale et les résultats concernant les performances des sujets seront évoqués ici. Le protocole expérimental a reçu l'accord d'un comité d'éthique, dans le respect des lois Françaises sur l'expérimentation biomédicale humaine.

2 - Méthodologie, données recueillies et traitements :

Seize jeunes volontaires sains, de sexe masculin, ont participé à une étude de privation de sommeil totale de 64 heures avec prescription en essai croisé et double aveugle de caféine LP versus placebo. Après une première journée destinée à la familiarisation avec les tests psychotechniques, la privation de sommeil débute le lundi matin pour se terminer le mercredi soir. Pendant cette période, les sujets prennent 300 mg de caféine LP toutes les 12 heures du lundi soir 21h00 au mercredi matin

9h00 (4 prises au total). Ils réalisent un test d'attention concentrée (BATP) et l'ensemble des tests de l'AGARD Stress Battery selon les horaires suivants : chaque jour de 10h00 à 12h00 et de 14h00 à 16h00, et chaque nuit de 20h00 à 22h00 et de 2h00 à 4h00. Suit une période de récupération de deux nyctémères allant du mercredi soir 23h00 au vendredi fin d'après midi (17h00) pendant laquelle les sujets sont testés uniquement le jour et ont droit à deux nuits de sommeil limitées à 8 heures. Pendant toute la durée de l'expérimentation, les sujets bénéficient d'une surveillance médicale constante avec, à leur demande, la possibilité d'un entretien psychologique.

Les tests psychotechniques comprennent :

- * le test d'attention concentrée BATP de Toulouse et Piéron, qui consiste en une tâche de détection et barrage de signes cibles mélangés au sein d'une page à des signes distracteurs. Sa durée est de 10 minutes. Le score s'exprime par une valeur comprise entre -1 (minimum) et +1 (maximum).

- * La Stress Battery, qui comprend sept tests psychomoteurs, a été élaborée par un groupe de travail de la commission de Médecine Aéronautique de l'AGARD pour permettre la standardisation de l'évaluation des effets de tout facteur de stress sur la performance. Ces tests, sélectionnés parmi les épreuves les plus couramment utilisées répondent aux conditions de validité, fiabilité et sensibilité, et sont implantés sur micro-ordinateurs. Il s'agit :

- d'une tâche de temps de réaction qui permet l'évaluation des cinq étapes de traitement suivantes: traitement de la stimulation ou codage, choix de la réponse, programmation de la réponse motrice, activation motrice et enfin exécution de la réponse avec la mise en place de quatre variables correspondant aux caractéristiques visuelles du stimulus, à la compatibilité entre le stimulus et la réponse, au degré

d'incertitude dans l'apparition de la stimulation et enfin à la complexité de la réponse que le sujet doit fournir, ce test comporte six modules, un module de base, un module avec stimulation codée, un module avec délai incertain, un module avec réponse complexe, un module avec réponse inversée et un deuxième module de base en fin de test destiné à mesurer la performance de base après 10 minutes de test,

- d'une tâche de traitement mathématique qui permet l'évaluation des ressources des processus centraux primaires (mémoire à long terme) associés à la mémoire de travail,

- d'une tâche de recherche en mémoire qui comprend les étapes suivantes: détection et reconnaissance du stimulus cible, recherche en mémoire et comparaison, sélection de la réponse, composée d'un module avec 2 lettres et d'un module avec 4 lettres,

- d'une tâche de traitement spatial qui correspond à une mesure des capacités de rotation mentale et de mémoire visuelle à court terme,

- d'une tâche de poursuite destinée à mesurer les ressources utilisées dans l'exécution d'une tâche de contrôle visuo-moteur continu,

- d'une tâche de raisonnement grammatical qui mesure l'habileté à manipuler des informations grammaticales en utilisant la mémoire de travail,

- d'une double tâche utilisant simultanément la tâche de poursuite et la tâche de recherche en mémoire qui permet la mesure des capacités d'attention divisée, ce test comprend deux modules correspondant aux conditions de recherche en mémoire 2 et 4 lettres.

Les critères évalués sont le temps de réponse moyen pour les bonnes réponses, le pourcentage d'erreurs et le pourcentage de non-réponses pour l'ensemble des tâches sauf pour les tâches de poursuite dans lesquelles sont mesurés: un indice de

déviations correspondant à l'écart moyen du curseur par rapport au centre de la cible et un nombre de pertes de contrôle, nombre de fois où le curseur sort de l'écran. Au total, l'ensemble des épreuves aboutit à 46 résultats pour une passation.

Compte tenu de l'état de certains sujets, observé au cours de la réalisation des tests, des corrections ont été apportées aux données brutes recueillies. Ces corrections correspondent à des temps aberrants, temps trop courts obtenus en gardant le doigt appuyé sur une des « touches-réponse » par des sujets somnolents. Le nombre total de ces corrections est faible comparé au nombre total de stimulations traitées par les sujets pendant l'expérimentation.

Les données numériques des tests psychotechniques sont traitées sur le logiciel statistique PCSM par ANOVA à deux facteurs dont un à mesures répétées avec un facteur « traitement » à deux modalités placebo/caféine et un facteur répété « horaire ou session ». Lorsque les conditions de validité sont réunies, un test de comparaison multiple de moyennes de Newman-Keuls est effectué de façon à pouvoir classer les scores.

3 - Résultats :

3.1 - Période de privation de sommeil :

* le test d'attention concentrée BATP :

La performance au test d'attention concentrée est meilleure sous caféine que sous placebo pendant toute la durée de la privation ($p < 0.01$). Mais il apparaît une chute de performance nette après 41 heures d'éveil continu quelle que soit la condition pharmacologique (voir schéma n°1). Au delà de 45 heures, la performance du groupe caféine rejoint les valeurs du groupe placebo en début

voire milieu de privation et ne peut plus être considérée comme optimale.

* La Stres Battery informatisée de l'AGARD :

L'ensemble des résultats statistiquement significatifs est résumé dans le tableau n° 1 se trouvant plus bas. Sont indiquées les différentes tâches pour lesquelles le score sous caféine sont supérieurs aux scores sous placebo, la nature de ces scores, les intervalles temporels pendant lesquels ils sont obtenus et les valeurs correspondantes du p.

3.2 - Période de récupération :

* Test d'attention concentrée BATP :

Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les sujets sous placebo et sous caféine. Tous sujets confondus, la performance des sujets en récupération est supérieure à celle en période de référence et démontre un profil rythmique à tendance ascendante (voir schéma n° 1). Ce résultat peut s'interpréter soit comme un effet d'apprentissage préalablement masqué par la privation de sommeil, soit comme un biais de motivation à l'approche de la fin de la semaine expérimentale.

* La Stres Battery informatisée de l'AGARD :

Il n'existe pas de différence significative entre les groupes caféine et placebo pour les modules « temps de réaction », « traitement mathématique », « recherche en mémoire 2 et 4 lettres », « traitement spatial », « tâche de poursuite instable », et « double tâche ». Concernant la tâche de raisonnement grammaticale, le score de non-réponses du groupe placebo est supérieur au groupe caféine pour l'ensemble de la période de récupération ($p = 0.026$).

4 - Discussion :

Les résultats sous caféine en période de privation sont constamment meilleurs que sous placebo pour la majorité des tests employés. Ceci conforte l'idée selon laquelle la caféine LP est capable de maintenir un niveau de performance supérieur à celui de la situation placebo. Pour le test d'attention, une conclusion identique s'affirme aux vues des résultats. Il est intéressant de remarquer la nature des scores significativement meilleurs sous caféine LP. Sur les 21 résultats significatifs obtenus, le temps de réponse n'est pas ou peu modifié (4 résultats sur 21). Au contraire, les pourcentages d'erreurs et de non-réponses sont majoritairement améliorés (respectivement 8 et 9 résultats sur 21). Si le fait de faire moins d'erreur peut facilement être rattaché à une performance brute, le pourcentage de non-réponse constitue un indice plus directement lié à l'éveil du sujet.

Concernant la durée d'action du produit sur les performances cognitives des sujets, elle varie d'un test à l'autre pouvant parfois couvrir la totalité de la période de privation.

Deux tendances générales se dégagent néanmoins :

- Premièrement, la caféine LP n'est pas immédiatement efficace. Les données de la littérature sont ici retrouvées (6, 7, 12, 1, 7 et 10). Il faut attendre la chute normale des performances due à la privation de sommeil pour voir les sujets sous caféine LP se différencier des sujets contrôle. L'effet bénéfique de la caféine LP s'exerce donc seulement lorsque les sujets sont fatigués, c'est à dire à partir de la première nuit de privation (dès 15/19 heures d'éveil continu).

- Deuxièmement, les valeurs de performance sont à mettre en relation avec les données psychophysiologiques recueillies par ailleurs et non présentées ici. Au cours de cette expérimentation,

l'effet éveillant de la caféine LP se manifeste clairement jusqu'à 45 heures d'éveil continu (5). Ce point d'inflexion se situe en deçà de la majorité des résultats de performances obtenues (à l'exception du test de traitement mathématique). Sa valeur peut être retenue comme la limite d'emploi du produit garantissant un niveau de performance acceptable.

En période de récupération, les sujets caféine et placebo ne se différencient pas en terme de performances attentionnelles ou cognitives. Le seul résultat significatif concerne le facteur "traitement" dans la tâche de raisonnement mathématique. C'est aussi le seul résultat en défaveur de la caféine LP pour toute la durée de l'expérimentation. Son caractère unique, isolé par rapport à l'ensemble de la batterie de test permet de le considérer comme négligeable.

5 - Conclusion :

Cette expérimentation confirme les données obtenues précédemment avec la caféine LP. Ces résultats démontrent que la Caféine LP 300 mg est efficace pour maintenir les performances cognitives durant des privations de sommeil limitées à 45 heures. Elle ne perturbe pas les performances lors de la récupération. Son utilisation potentielle peut-être envisagée pour le traitement du syndrome lié au franchissement de fuseaux horaires (Jet Lag) et pour la gestion pharmacologique des privations limitées de sommeil en contexte militaire ou civil.

Bibliographie :

1. Debry G. « Le café et la santé » John Libbey Eurotext, Paris 1993.
2. Griffiths R.R., Woodson P.P., « Caffeine dependence: a review of human and laboratory animal studies »

Psychopharmacology, 1988, 94: 437-451.

3. Lagarde D., Batejat D. « Some measures to reduce effects of prolonged sleep deprivation », Neurophysiol Clin, 1995, 25, 376-385.

4. Lagarde D., Batejat D., Enslin M., Chauffard F., Tachon P. « Interest of a new time release caffeine to maintain psychomotor performance » J. Sleep Res., 1996, N° 5 suppl. 1: 115.

5. Lagarde D., Batejat D., Doireau P., Haffen E., Louguet P., Pradella S., Sarafian D., Schroiff P., Van Beers P. « Etude de l'effet éveillant de la caféine LP en administration bi-quotidienne pendant 48 heures chez 16 volontaires sains subissant une privation de sommeil totale de 64 heures » Rapport IMASSA-CERMA n° 1/3, Décembre 1996.

6. Lieberman H.R., Wurtman R.J., Emde G.G., Roberts C. & Coviella I.L.G. « The effect of low doses of caffeine on human performance » Psychopharmacology, 1987, 92: 308-312.

7. Lorist M.M., Snel J. & Kok A. « Influence of caffeine on information processing stages in well rested and fatigued subjects » Psychopharmacology, 1994, 113:411-421.

8. Louguet P. « Caféine, décalage horaire et travail posté », Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Université de Bordeaux II, 1997.

9. Rogers P.J., Richardson N.J., Elliman N.A. « Overnight caffeine abstinence and negative reinforcement of preference for caffeine-containing drinks » Psychopharmacology, 1995, 120: 457-462.

10. B.A. Sicard, M.C. Perault, M. Ensen, F. Chauffard, B. Vandel & P. Tachon « The effect of 600 mg of slow release caffeine on mood and alertness » *Aviat. Space & Environ Med*, 1996, 67:859-62.

11. Tilley A., Brown S. « Sleep deprivation » pp 237-259 in *Handbook of Human Performance*, A.P.

Smith & D.M. Jones editors, Volume 3 « State and Traits », Academic Press, 1992.

12. Zwyghuizen-Doorenbos A., Roehrs T.A., Lipschutz L., Timms V. & Roth T. « Effect of caffeine on alertness » *Psychopharmacology*, 1990: 100, 36-39.

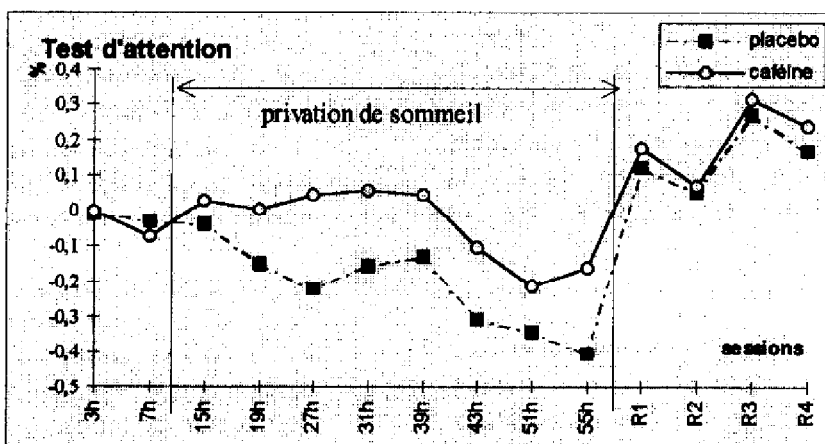


Schéma n° 1

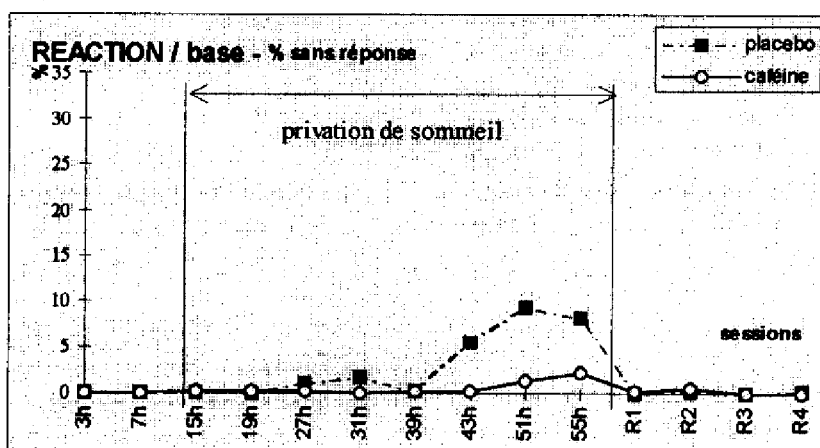


Schéma n° 2

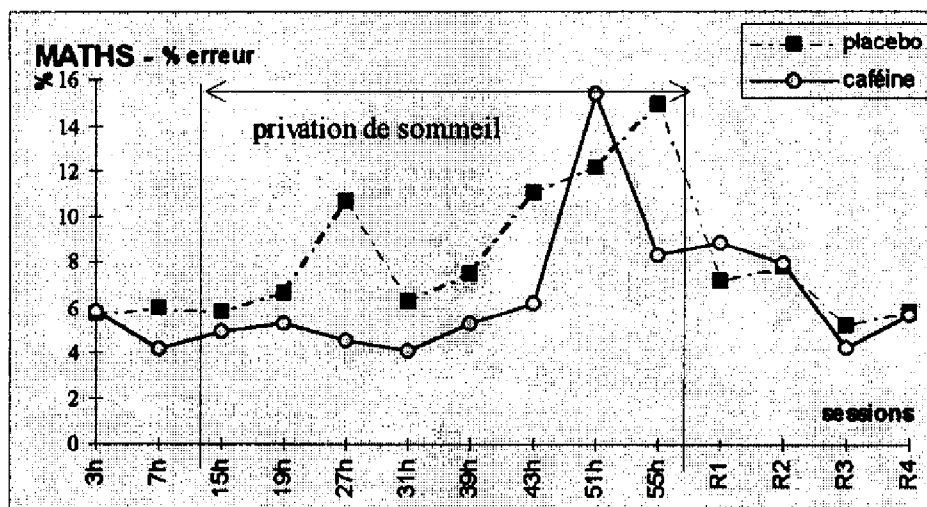


Schéma n° 3

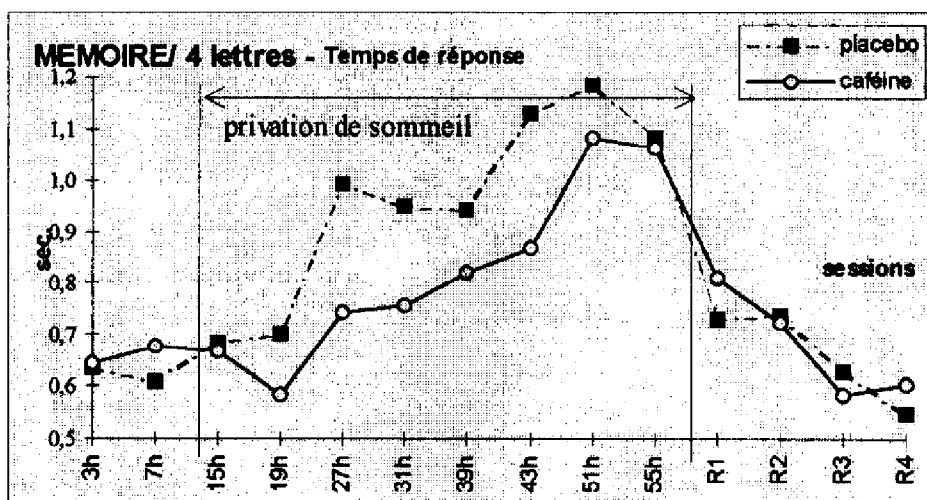


Schéma n° 4

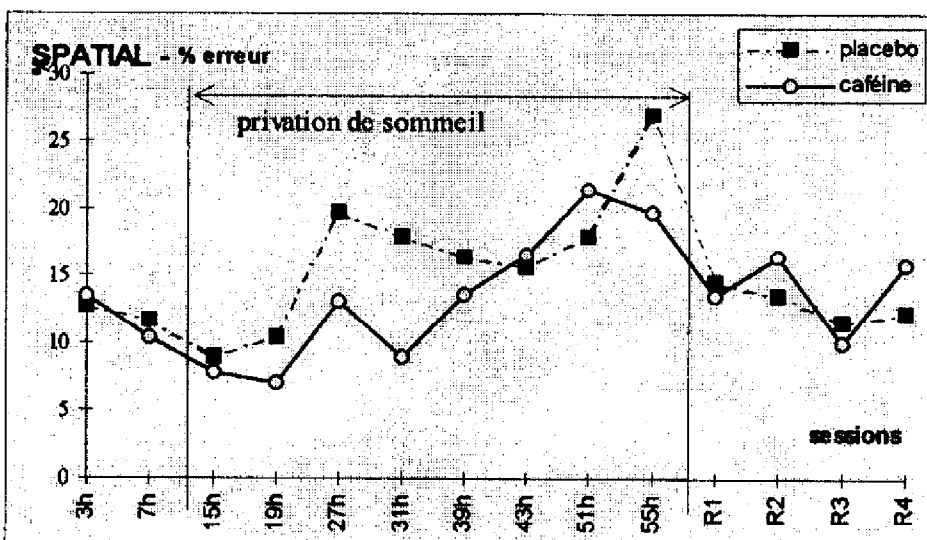


Schéma n° 5

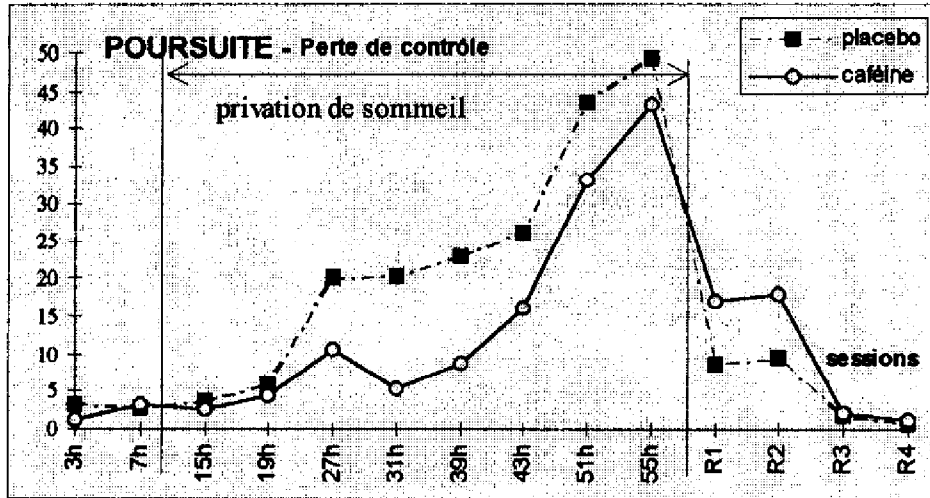


Schéma n° 6

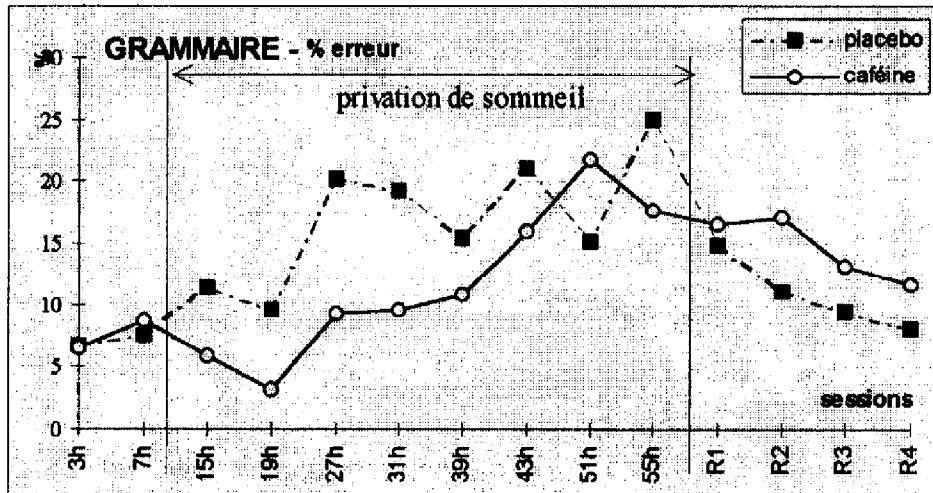


Schéma n° 7

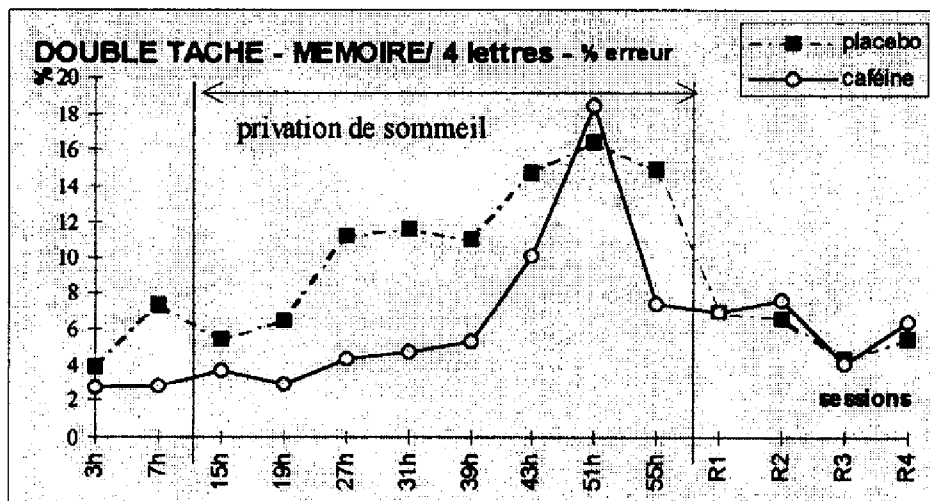


Schéma n° 8

Tâche pour laquelle la performance est supérieure sous caféine par rapport au placebo	Horaires pendant lesquels un résultat significatif en faveur de la caféine est obtenu	Valeur du p
Temps de réaction de base % non-réponse (schéma n° 2)	de 39 à 57 heures	p = 0.027
Temps de réaction codé % d'erreurs	de 27 à 45 heures	p = 0.041
Temps de réaction codé % de non-réponses	de 51 à 57 heures	p = 0.022
Temps de réaction (délai incertain) % de non-réponses	de 27 à 53 heures	p = 0.043
Temps de réaction complexe % d'erreurs	de 39 à 57 heures	p = 0.47
Temps de réaction complexe % de non-réponses	de 27 à 53 heures	p = 0.023
Temps de réaction inversé % de non-réponses	de 19 à 53 heures	p = 0.029
Temps de réaction de base 2 % de non-réponses	de 19 à 53 heures	p = 0.03
Traitement mathématique temps de réponse	de 19 à 33 heures	p = 0.034
traitement mathématique % d'erreurs (schéma n° 3)	de 27 à 45 heures	p = 0.048
Recherche en mémoire 2 lettres Temps de réponse	de 19 à 57 heures	p = 0.045
Recherche en mémoire 2 lettres % de non-réponses	de 3 à 57 heures	p = 0.025
Recherche en mémoire 4 lettres temps de réponse (schéma n° 4)	de 19 à 53 heures	p = 0.049
Recherche en mémoire 4 lettres % d'erreurs	de 19 à 57 heures	p = 0.008
Recherche en mémoire 4 lettres % de non réponse	de 15 à 57 heures	p = 0.013
Traitement spatial % d'erreurs (schéma n° 5)	de 15 à 41 heures	p = 0.019
Traitement spatial % de non-réponse	de 15 à 57 heures	p = 0.0001
Poursuite instable (tracking) nombre de perte de contrôle (schéma n° 6)	de 15 à 53 heures	p = 0.029
Raisonnement grammatical % d'erreurs (schéma n° 7)	de 15 à 45 heures	p = 0.01
Double tâche mémoire 2 lettres % d'erreurs	de 15 à 45 heures	p = 0.039
Double tâche mémoire 4 lettres % d'erreurs (schéma n° 8)	de 15 à 57 heures	p = 0.023
Double tâche mémoire 4 lettres % de non-réponse	de 15 à 45 heures	p = 0.022

Tableau des résultats significatifs de la Stress Battery en période de privation de sommeil.