

## Aide pharmacologique au maintien de la vigilance et de la performance en opération continue : intérêt d'une combinaison hypnotique / psychostimulant

### *Interest of a Hypnotic/Psychostimulant Combination for Maintaining Alertness and Performance in a Context of Continuous Operations*

**Médecin en chef (Colonel) Maurice Beaumont**

Institut de médecine aérospatiale du service de santé des armées (IMASSA)

BP 73

F-91223 Brétigny sur Orge Cedex

FRANCE

[mbeaumont@imassa.fr](mailto:mbeaumont@imassa.fr)

#### **ABSTRACT**

**Introduction.** Continuous operations demanding 24-hour round-the-clock capability need a high level of performances overnight and a good quality of sleep during short rest periods before being on duty. Sleep loss impairs cognitive performance and alertness, resulting in an increased risk of accidents and of failure to achieve missions objectives.

**Rationale.** When relieving personnel is impossible, it can be proposed a pharmacological help to promote a sleep of good quality during rest periods between missions and to maintain cognitive performance throughout long and continuous work periods.

**Methods.** This study was designed to assess the interest of 300-mg slow release caffeine (SRC) and 200-mg modafinil administered for enhancing nighttime alertness, given with and without 10-mg zolpidem for inducing prophylactic sleep. 8 healthy male volunteers completed a 42h work/rest schedule including a 6h sleep period (21:00-03:00) followed by a 6h work period (03:00-09:00), a second 6h (prophylactic) sleep period (09:00-15:00), a long (18h) work period (15:00-09:00) and finally a 6h recovery sleep period (09:00-15:00). Subjects performed six conditions: placebo-placebo, zolpidem-placebo, placebo-modafinil, zolpidem-modafinil, placebo-SRC and zolpidem-SRC. Zolpidem and placebo were administered at the beginning of the prophylactic sleep period, and modafinil, SRC and placebo at midnight, midway through the 18h work period. Sleep was analyzed from continuous polysomnographic recordings. Performance level was assessed with a reaction time test, a memory search test, a dual task, an attention test and a computerized Stroop test. Central fatigue was evaluated by the Critical Flicker Frequency test. Wakefulness level was evaluated subjectively using analogical visual scale and questionnaires. Ten measures were performed during each work period.

**Results.** Regarding performance and alertness, slow release caffeine and modafinil maintained performance and wakefulness throughout the 18-hour period of work. Zolpidem-induced sleep did not improve later performance more than natural sleep, but no impairment in performance was observed immediately after awakening. In any combination, zolpidem slightly enhanced the efficiency of each psychostimulant on performance. Regarding sleep quality, zolpidem improved prophylactic sleep quality and as a result, a less amount of deep sleep was needed during the recovery period following the long

Beaumont, M. (2005) Aide pharmacologique au maintien de la vigilance et de la performance en opération continue : intérêt d'une combinaison hypnotique / psychostimulant. Dans *Stratégies pour le maintien de la préparation au combat lors de déploiements prolongés – Une approche systèmes humains* (p. 30-1 – 30-16). Compte rendu de réunion RTO-MP-HFM-124, Communication 30. Neuilly-sur-Seine, France : RTO. Disponible sur le site : <http://www.rto.nato.int/abstracts.asp>.

*(18h) work period compared with the placebo condition. In addition, subjects under zolpidem had no difficulty in awakening. Despite some alerting effects of psychostimulants on recovery sleep (less amount of deep sleep under modafinil and SRC, less efficiency of sleep in modafinil condition only) even enhanced by zolpidem (due to a less need of recovery sleep), no subject reported decrements in efficiency, mood and health after the study.*

**Conclusion.** *Modafinil and slow-release caffeine may be of value in maintaining performance and wakefulness during a long period of work scheduled in shiftwork or military settings. Zolpidem also may be useful for promoting a quasi physiological prophylactic sleep, particularly in the field where environmental conditions often are unfavorable for sleep. Therefore, a zolpidem / slow-release caffeine or modafinil combination appears to be useful in a context of long work schedule in case of increase in workload especially in field conditions.*

## **1.0 POSITION DU PROBLÈME**

Dans le contexte opérationnel actuel, l'Armée de l'Air française réalise de nombreuses missions en vol qui s'apparentent à des opérations soutenues ou continues. Les opérations soutenues s'étendent sur 24 à 36 heures consécutives sans laisser aucunement la possibilité de dormir, il s'agit par exemple des missions réalisées par des bombardiers de l'US Air Force basés sur la côte Est des Etats-Unis qui ont traversé l'océan atlantique, bombardé la Serbie et rejoint leurs bases, d'une seule traite, sans escale technique ou encore des missions de surveillance ou de convoyage réalisées par l'armée de l'air. Les opérations continues peuvent s'étendre sur 6 à 8 jours et nuits en laissant la possibilité de dormir sur de courtes périodes à n'importe quelle heure dans le nyctémère, il s'agit par exemple des missions nocturnes d'une durée de 3 à 6 heures répétées toutes les 48 heures réalisées par les chasseurs de l'armée de l'air sur le Kosovo ou la Bosnie ou des missions de transport de troupes. Les équipages sont donc de plus en plus souvent appelés à être opérationnels la nuit et à se reposer le jour, comme le font les travailleurs postés. Cette inversion du rythme veille-sommeil est susceptible d'altérer le niveau de vigilance et de performance des équipages, d'induire une sensation de fatigue et donc de diminuer la capacité opérationnelle avec augmentation du risque de vulnérabilité des équipages et d'échec de la mission (1-4). La gestion du rythme veille-sommeil en opération prend alors toute son importance, notamment lorsqu'il n'est pas possible de relever assez fréquemment le personnel. Des mesures physiologiques et/ou pharmacologiques permettent de limiter ces différents troubles. Les méthodes physiologiques consistent à autoriser des petits sommes (« naps ») d'une durée minimale de 30 minutes de façon éparse dans le nyctémère (5), en fonction toutefois des contraintes opérationnelles car de tels sommes sont suivis d'une période d'inertie d'une dizaine de minutes qui est préjudiciable à la réalisation immédiate d'une mission (6). Les méthodes pharmacologiques portent d'une part, sur la facilitation d'un sommeil diurne réparateur-Nicholson a prescrit une benzodiazépine (témazépam) aux pilotes anglais impliqués dans la guerre des Malouines en 1982 (7) - et d'autre part, sur le maintien d'un niveau d'éveil compatible avec la réalisation de missions nocturnes. Pour cela, il est possible d'utiliser d'une part une amphétamine, mais sur de courtes périodes de temps en raison de graves effets secondaires cardio-vasculaires (tachycardie) (8), végétatifs (hyperthermie, risque de coup de chaleur) et neurologiques (altération du sommeil de récupération, tolérance, syndrome de sevrage) (9) ; d'autre part un eugrégorique comme le modafinil qui peut maintenir les performances psychomotrices et cognitives pendant 48 heures tout en étant dépourvu d'effets secondaires majeurs (10,11) ; enfin la caféine, psychostimulant léger, qui est la base xanthique la plus consommée au monde. Mais l'effet éveillant du café est fugace et ses effets secondaires (tachycardie, tremblements, irritabilité, diurèse) ne sont pas négligeables (12). C'est pourquoi une nouvelle forme galénique de caféine, la caféine à libération prolongée (LP) a été récemment mise au point par le centre de recherches de la société Nestlé (Nestec, Vevey, Suisse). Cette caféine LP apporte une cinétique adaptée à un véritable traitement car elle permet un effet pharmacodynamique optimal pendant l'éveil tout en assurant des taux plasmatiques de caféine trop faibles au coucher pour interférer avec l'endormissement (atteinte du plateau plasmatique dans les quatre heures suivant la prise et maintien de ce plateau pendant 4

à 6 heures) (13-16). De plus, les concentrations obtenues 24 heures après l'administration sont insuffisantes pour permettre, sur une courte période d'administrations répétées, une accumulation de caféine susceptible d'engendrer des effets adverses. Lagarde et al. (14) ont montré les effets de trois doses différentes (150, 300 et 600 mg) de caféine LP chez le sujet humain privé de sommeil pendant 32 heures et ont observé le meilleur rapport efficacité/effets indésirables avec la dose de 300 mg.

Toutefois, les mesures pharmacologiques sont parfois utilisées directement par les membres d'équipage concernés, le plus souvent par automédication sans l'avis du médecin de l'unité, ou parfois après visite chez le médecin qui se trouve ainsi embarrassé, sachant que s'il adopte une attitude trop rigide, le personnel se procurera les médicaments auprès de son médecin civil ou encore de ses camarades étrangers. Il est ainsi apparu intéressant et utile de faire le point, à partir d'une expérimentation scientifique, sur l'utilisation de ces aides pharmacologiques en opérations afin de pouvoir éventuellement mettre en garde le personnel sur l'utilisation de telles substances ou sur les dangers d'une association de produits aux effets opposés (hypnotiques, éveillants).

Le but de cette étude est de montrer, au cours d'une mission aérienne continue simulée incluant des privations partielles répétées de sommeil, les effets sur la performance et la vigilance et/ou les effets secondaires éventuels de substances éveillantes (modafinil et caféine à libération prolongée) associées ou non à un hypnotique (zolpidem) utilisé pour améliorer la qualité du sommeil prophylactique.

## **2.0 MÉTHODES**

Cette étude, randomisée, croisée et en double aveugle, compare les effets des combinaisons associant du zolpidem ou un placebo, administré avant un sommeil prophylactique diurne de 6 heures, à du modafinil, de la caféine LP ou un placebo, administré au cours de la période de travail de 18 heures qui suit, ainsi que leurs effets résiduels sur le sommeil de récupération enregistré à l'issue de cette période.

### **2.1 Sujets**

8 sujets volontaires sains, de sexe masculin (âge :  $30.4 \pm 3.5$  ans ; taille :  $174 \pm 3.3$  cm ; poids :  $67.5 \pm 5.8$  kg) ont été sélectionnés pour participer à l'étude. Aucun n'était fumeur ni consommateur de boissons contenant des bases xanthiques de façon régulière (moins de 3 tasses de café par jour). Ces sujets n'étaient ni du soir ni du matin (17), leur durée moyenne de sommeil de  $7h30 \pm 35$  minutes correspond à la durée habituelle d'une population de jeunes adultes. Ils ont été préalablement informés des buts, des moyens mis en œuvre et des risques inhérents à l'étude et ont signé un consentement éclairé.

### **2.2 Mesures Effectuées**

#### **2.2.1 Performance Cognitive**

La performance cognitive a été évaluée à partir de trois tests informatisés issus de la STRES Battery de l'AGARD (OTAN) ayant fait preuve de sensibilité aux perturbations du cycle veille-sommeil lors d'expérimentations antérieures (11,18,19). Il s'agit d'un test de temps de réaction de choix comportant cinq conditions expérimentales selon les modalités de présentation des stimuli ou de réponse, d'un test de recherche en mémoire deux et quatre lettres, basé sur le paradigme de Sternberg, et d'un test d'attention divisée constitué simultanément du test de recherche en mémoire et d'un test de poursuite visuo-motrice.

#### **2.2.2 Capacité Attentionnelle**

L'attention a été également évaluée à partir du DSST (Digit Symbol Substitution Test) qui consiste à inscrire, dans un temps limité, pour chaque chiffre figurant sur une feuille un maximum de symboles correspondants conformément à la liste présentée en haut de la page (20).

### **2.2.3 Fatigue Centrale**

La fatigue centrale des sujets a été évaluée au moyen du test de fréquence critique de fusion lumineuse (Critical Flicker Fusion Test) (21) et appréciée subjectivement par le questionnaire de Samn-Perelli.

### **2.2.4 Vigilance et humeur**

La vigilance subjective et l'humeur ont été évaluées à partir des échelles visuelles analogiques (EVA) de Bond et Lader (22) et la somnolence à partir de l'échelle de somnolence du Karolinska Institute. Les sujets ont également rempli une échelle visuelle analogique de propension à la prise de risques (EVAR) (23,24).

### **2.2.5 Sommeil**

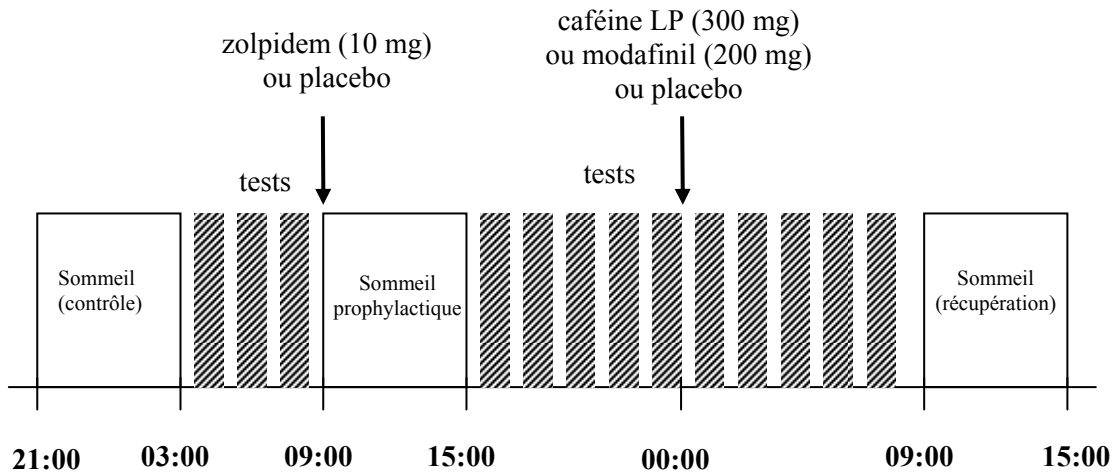
Le sommeil a été analysé à partir d'enregistrements électro-encéphalographiques standard continus (EEG). Seront reportés ici le temps total de sommeil (TTS : durée comprise entre l'endormissement et le réveil à laquelle on a soustrait les périodes d'éveil intra-sommeil), la durée du sommeil à ondes lentes (SOL) qui est le sommeil réparateur, la durée de sommeil paradoxal (SP) qui est le sommeil du rêve et l'indice d'efficacité du sommeil (IES) qui est le rapport entre le TTS et le temps passé au lit.

## **2.3 Protocole Expérimental**

Chacun des 8 sujets a effectué 6 sessions expérimentales séparées l'une de l'autre par une période de wash-out de 7 jours. Ces sessions correspondent aux combinaisons thérapeutiques placebo-placebo (P-P), placebo-caféine LP (P-C), placebo-modafinil (P-M), zolpidem-caféine LP (Z-C), zolpidem-placebo (Z-P), zolpidem-modafinil (Z-M).

Au cours de la semaine précédant la 1<sup>ère</sup> session expérimentale, les sujets ont passé une nuit d'adaptation au laboratoire, équipés des électrodes d'enregistrement du sommeil, non connectées à l'enregistreur, et 3 demi-journées ont été consacrées à l'apprentissage des tests.

Pour chaque session expérimentale les sujets se sont couchés à 21h00 le premier jour et ont été réveillés à 3h00 pour effectuer 3 séquences de tests (03h30, 05h15, 07h00). Ils se sont couchés à 9h00, pour une période de 6 heures de sommeil prophylactique, et ont été réveillés à 15h00. Ils ont ensuite effectué une période de travail continu de 18 heures, entre 15h00 et 9h00 le lendemain matin, au cours de laquelle 10 séquences de tests ont été effectuées (15h30, 17h15, 19h00, 20h45, 22h30, 00h15, 02h00, 03h45, 05h30, 07h15). Enfin, les sujets se sont couchés de 9h00 à 15h00 pour une période de sommeil de récupération de 6 heures (figure 1).



**Figure 1. Descriptif du protocole expérimental. Placebo (P), caféine à libération prolongée (LP) et modafinil (M), respectivement.**

Les séquences de tests standardisées de 90 minutes (table 1) étaient séparées les unes des autres par une période de repos de 15 minutes.

**Table 1 : Déroulement d'une session de tests**

TEST	VARIABLES	DUREE (min)	SUPPORT
EVA de Bond et Lader Echelle du Karolinska Institute	Vigilance, humeur Somnolence	5	Papier
Digit Symbol Substitution Test (DSST)	Capacité d'attention	10	Papier
Test de double tâche (tracking, recherche en mémoire)	Capacité d'attention divisée	5	Informatisé
Questionnaire de Samn-perelli	Fatigue subjective	5	Papier
Critical Flicker Fusion test	Fatigue centrale	10	Papier
Tâche de temps de réaction	Traitement de l'information	15	Informatisé
Tâche de rappel en mémoire (2 et 4 lettres)	Mémoire à court terme	10	Informatisé
Test de barrage de signes (BATP)	Capacité d'attention	10	Papier
Questionnaire de prise de risque	Vigilance	5	Papier
DSST	Attention	10	Papier
EVA de Bond et Lader Echelle du Karolinska Institut	Vigilance, humeur Somnolence	5	Papier

## **2.4 Traitements**

Le Zolpidem (10 mg) ou le placebo correspondant ont été administrés à 9h00 juste avant la période de sommeil prophylactique. Les psychostimulants, caféine LP (300 mg), modafinil (200 mg) ou placebo, ont été donnés à minuit, au milieu de la période de travail de 18 heures.

## **2.5 Analyse statistique**

Toutes les données de performance, fatigue, vigilance et humeur ont été traitées par analyse de variance globale à deux facteurs, combinaison de traitement et temps, puis pour chaque combinaison de traitement séparément une analyse de variance à un facteur temps (sessions 4 à 13) a été réalisée afin de suivre l'évolution des sujets au cours de la période de 18 heures de travail. Le test de Newman-Keuls a été utilisé comme test de comparaison de moyenne. Un test T a également permis de comparer les trois premières sessions, 1 à 3 (03h00, 05h15 et 07h00) avec les trois dernières sessions, 11 à 13 (03h45, 05h30 et 07h15) qui ont lieu à des horaires proches. Les paramètres de sommeil ont été traités par une analyse de variance à deux facteurs (combinaison de traitement et période de sommeil) suivi d'un test de Newman-Keuls. Pour tous les tests, p est inférieur ou égal à 0.05.

## **3.0 PRINCIPAUX RÉSULTATS**

Aucun des 8 sujets n'a présenté de troubles cliniques au cours des 6 sessions expérimentales, la tolérance aux diverses combinaisons de traitements a été parfaite. Aucun effet néfaste n'a été rapporté tout au long de l'expérimentation.

La grande majorité des changements observés se produit avec les combinaisons P-P et Z-P et plus particulièrement entre 00h15 et 07h15.

### **3.1 Performance Cognitive Et Attention**

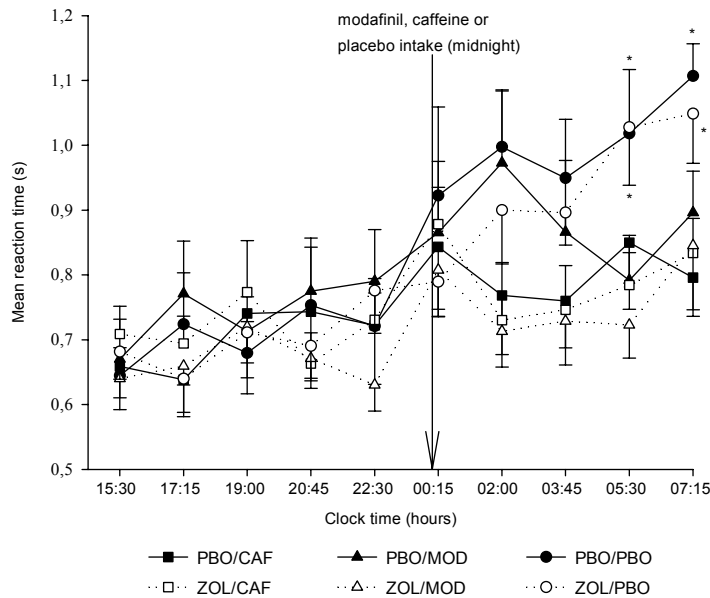
La performance est différemment affectée selon la tâche, la combinaison thérapeutique et la période de temps considérées.

Pour le test de temps de réaction comme pour le test de recherche en mémoire, on observe une dégradation globale à partir de 2 heures du matin pour les groupes P-P et Z-P, pour les temps de réponse comme pour les pourcentages d'erreur. Cette dégradation n'est pas observée chez les sujets ayant bénéficié de la prise d'un psychostimulant.

On observe cependant quelques variations selon les combinaisons de traitements administrés. C'est ainsi que, si on compare les trois sessions de la première période de travail nocturne (03h30, 05h15, 07h00) avec respectivement les trois dernières sessions de la période de travail de 18 heures (03h45, 05h30, 07h15), on constate dans le cas du temps de réaction avec réponse complexe une amélioration du taux d'erreurs chez les sujets P-M à 07h15 ( $p = 0,011$ ) par rapport à la session de 07h00. Dans le module avec réponse inversée, le temps de réponse et le taux d'erreurs des sujets P-C sont améliorés à 07h15 ( $p = 0,006$  et  $p = 0,025$ ) également par rapport à la session de 07h00. Dans le module avec délai de présentation incertain, le temps de réponse des sujets Z-C est diminué à la session de 03h45 par rapport à la session de 03h30 ( $p = 0,031$ ) et celui des sujets P-C à 07h15 par rapport à la session de 07h00 ( $p = 0,002$ ), enfin le pourcentage d'erreurs est plus faible chez les sujets Z-M à 03h45 par rapport à la session de 03h30 ( $p = 0,033$ ).

Pour la recherche en mémoire avec 2 lettres, le temps de réponse est amélioré à 07h15 par rapport à la session de 07h00 chez les sujets P-C ( $p = 0,041$ ) et Z-C ( $p = 0,031$ ) alors que le pourcentage d'erreurs des sujets Z-C diminue ( $p = 0,018$ ). Avec 4 lettres, le temps de réponse des sujets P-M est dégradé en fin de

période de travail, les combinaisons Z-M, Z-C et P-C permettent le maintien de la performance jusqu'à la dernière session (figure 2).



**Figure 2. Temps de réponse ( $m \pm SEM$ ) du test de recherche en mémoire (4 lettres) pour chaque combinaison de traitements pendant la période de travail de 18 heures, après une période de sommeil prophylactique de 6 heures avec ou sans induction pharmacologique. \*: différence significative entre les combinaisons au même instant ( $p < 0.05$ ).**

L'attention divisée, évaluée par la double tâche, est également affectée de façon différente selon les traitements administrés. L'indice de déviation dans la poursuite, associée à la tâche de mémoire 2 lettres et 4 lettres, se dégrade à partir de 2 heures du matin pour P-P et Z-P. Par contre, on ne constate aucune modification significative du nombre de pertes de contrôle. Le temps de réponse pour 2 et 4 lettres est maintenu dans les quatre groupes avec psychostimulant bien qu'il semble y avoir un épuisement de l'effet du modafinil à 07h15 dans le groupe P-M si l'on compare avec le début de la période de travail ( $p = 0,0015$ ). Le pourcentage d'erreurs n'est pas affectés quels que soient le traitement et la période de travail considérés.

La capacité d'attention, mesurée par le DSST est également dégradée pour les sujets P-P à partir de 03h45 ( $p < 0,0001$ ) et pour les sujets Z-P à partir de 00h15 ( $p < 0,0001$ ) (figure 3).

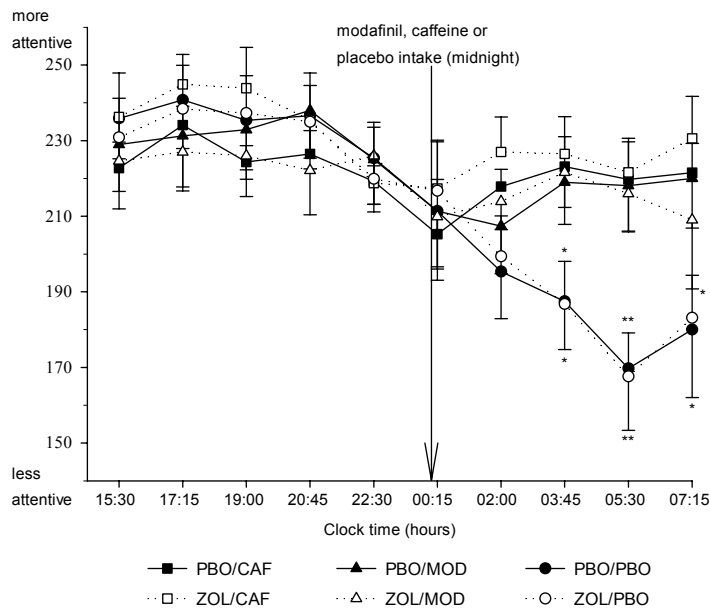


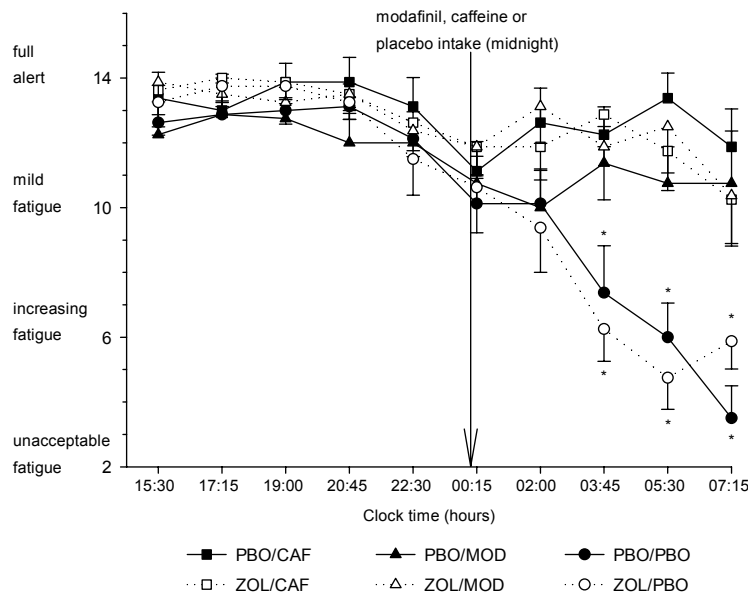
Figure 3. Score du test DSST ( $m \pm SEM$ ) pour chaque combinaison de traitements pendant la période de travail de 18 heures, après une période de sommeil prophylactique de 6 heures avec ou sans induction pharmacologique. \*: différence significative entre les combinaisons au même instant ( $p < 0.05$ ).

### 3.2 Fatigue

Pour le niveau de fatigue centrale, le test de fréquence critique de fusion révèle que les sujets P-P et Z-P sont plus fatigués à partir de 22h30 ( $p = 0,004$ ) et de 00h15 ( $p < 0,0001$ ) respectivement.

D'autre part, le questionnaire de Samn-Perelli révèle que les sujets P-P et Z-P se sentent plus fatigués à partir de 03h45 ( $p < 0,0001$ ) et de 02h00 ( $p < 0,0001$ ) respectivement ; la combinaison Z-C repousse l'apparition de la sensation de fatigue jusqu'à 07h15 ( $p = 0,0024$ ) alors que les autres combinaisons (P-C, P-M et Z-M) l'effacent tout au long de la nuit de travail (figure 4).





**Figure 4. Score du questionnaire de Samn-Perelli ( $m \pm SEM$ ) pour chaque combinaison de traitements pendant la période de travail de 18 heures, après une période de sommeil prophylactique de 6 heures avec ou sans induction pharmacologique. \*: différence significative entre les combinaisons au même instant ( $p < 0.05$ ).**

### 3.3 Vigilance et humeur

La vigilance, évaluée par l'échelle du Karolinska Institute, montre une dégradation pour les sujets P-P et Z-P à partir de 03h45 ( $p < 0,0001$ ). Les réponses obtenues en fin de séance montrent un effet délétère de la durée des séquences de tests de 90 minutes sur la vigilance.

Les échelles visuelles analogiques de Bond et Lader ont été remplies en début et en fin de chaque session de tests. En fin de nuit (03h45, 05h30 et 07h15), les sujets des groupes P-P et Z-P se sentent plus somnolents, ont les idées moins claires, se sentent plus nonchalants, moins vifs d'esprit, moins attentifs, moins capables aux deux mesures successives. Ils se sentent également moins forts, plus maladroits et plus ennuyés à la deuxième mesure uniquement, et enfin les sujets P-P se sentent moins sociables à la première mesure. La comparaison entre les tests passés en fin et en début de session confirme l'effet positif de la prise de stimulant grâce à laquelle l'état subjectif n'est pas altéré par la durée de la séquence de travail de 90 minutes.

L'évolution de la propension à prendre des risques (EVAR) au cours de la période de travail de 18 heures, montre que les sujets Z-P et P-P ont tendance à se sentir moins maîtres d'eux (facteur 1) à partir de 02h00 (Z-P,  $p < 0,0001$ ) et de 03h45 (P-P,  $p < 0,0001$ ), moins aventureux (facteur 2) à 05h30 (P-P,  $p = 0,0001$ ) et à partir de 02h00 (Z-P,  $p = 0,0001$ ), moins énergiques (facteur 3) à partir de 03h45 (P-P :  $p = 0,0002$  ; Z-P ;  $p < 0,0001$ ), moins impulsifs (facteur 4) à partir de 03h45 (P-P :  $p = 0,01$  ; Z-P :  $p = 0,007$ ) et plus vulnérables (facteur 5) à partir de 05h30 (groupe P-P,  $p = 0,001$ ) et de 02h00 (groupe Z-P,  $p < 0,0001$ ). Les sujets sous psychostimulants ne voient globalement pas se modifier leur niveau de réponse pour ces différents facteurs.

### 3.4 Sommeil

#### 3.4.1 Sommeil Prophylactique (jour 1, 09h00-15h00)

Par comparaison avec la nuit précédente de même durée de sommeil (nuit contrôle), les sujets du groupe placebo se sont endormis plus vite (nuit contrôle :  $43 \pm 7$  min ; sommeil prophylactique :  $9 \pm 1$  min,  $p < 0,0001$ ), mais leur sommeil était plus pauvre en sommeil lent réparateur (nuit contrôle :  $91 \pm 5$  min ; sommeil prophylactique :  $56 \pm 4$  min,  $p < 0,0001$ ).

Comme attendu, la prise de zolpidem corrige en partie cette dégradation de la qualité du sommeil. En effet, le sommeil prophylactique du groupe zolpidem comportait 14 minutes de sommeil lent de plus que le groupe placebo (groupe zolpidem :  $70 \pm 3$  min ; groupe placebo :  $56 \pm 4$  min,  $p = 0,004$ ).

#### 3.4.2 Sommeil de récupération (jour 2, 09h00-15h00) (table 2)

##### 3.4.2.1 En L'absence De Psychostimulant,

Si l'on compare le sommeil de récupération avec le sommeil prophylactique, on observe que la durée de sommeil lent (SWS) a augmenté de 96% chez le groupe placebo-placebo ( $p = 0,001$ ) mais pas chez le groupe zolpidem-placebo.

Paramètres	P-P	Z-P	P-C	Z-C	P-M	Z-M
Temps total de sommeil (TST, min)	$290 \pm 13$ <i>+19</i>	$280 \pm 18$ <i>-24</i>	$264 \pm 13$ <i>-18</i>	$230 \pm 16$ <i>-56 **</i>	$220 \pm 24$ <i>-54 *</i>	$193 \pm 31$ (1,2) <i>-102 *</i>
Efficacité du sommeil (SEI, %)	$80.5 \pm 4.0$ <i>+5.3</i>	$77.9 \pm 5.0$ <i>-6.8</i>	$73.4 \pm 3.5$ <i>-5.1</i>	$63.8 \pm 4.5$ <i>-15.7 *</i>	$61.1 \pm 6.6$ <i>-14.9 *</i>	$53.6 \pm 8.6$ (1,2) <i>-28.3 **</i>
Latence du sommeil (SOL, min)	$10 \pm 3$ <i>+1</i>	$7 \pm 1$ <i>-8</i>	$11 \pm 2$ <i>+1</i>	$12 \pm 3$ <i>+1</i>	$10 \pm 1$ <i>+3</i>	$15 \pm 2$ <i>+5</i>
Stade 1-2 (% TST)	$44.8 \pm 5.6$ <i>-5.8</i>	$52.1 \pm 4.6$ <i>-12.1</i>	$50.8 \pm 7.2$ <i>-5.7</i>	$63.0 \pm 5.7$ <i>-18.3 ***</i>	$64.1 \pm 6.8$ <i>-21.4 **</i>	$81.9 \pm 7.3$ <i>-32.1 **</i>
Sommeil à ondes lentes (SWS, % TST)	$35.8 \pm 1.7$ <i>+17.2 ***</i>	$30.4 \pm 2.1$ <i>+4.3</i>	$29.5 \pm 3.4$ <i>+7.1 *</i>	$26.1 \pm 3.0$ (1) <i>-5.2</i>	$30.4 \pm 4.5$ <i>+5.9 *</i>	$26.4 \pm 4.7$ (1,2) <i>-7.8</i>
Sommeil paradoxal (REM sleep, % TST)	$22.1 \pm 3.1$ <i>-5.2</i>	$25.7 \pm 2.5$ <i>-1.5</i>	$20.1 \pm 1.9$ <i>-9.1 *</i>	$23.0 \pm 2.6$ <i>+1.5</i>	$21.8 \pm 5.5$ <i>-8.2</i>	$17.6 \pm 3.6$ (2) <i>-10.4</i>
Latence SWS (min)	$11 \pm 2$ <i>-22 *</i>	$13 \pm 2$ <i>-7 *</i>	$17 \pm 1$ <i>-25</i>	$21 \pm 3$ <i>-3</i>	$26 \pm 3$ <i>+1</i>	$19 \pm 2$ <i>-8</i>
Latence REM sleep (min)	$62 \pm 12$ <i>+28 **</i>	$63 \pm 9$ <i>+13</i>	$64 \pm 10$ <i>+23</i>	$68 \pm 11$ <i>+15</i>	$69 \pm 10$ <i>+25</i>	$57 \pm 11$ <i>-3</i>

**Table 4. Sommeil de récupération ( $m \pm SEM$ ) pour chaque combinaison de traitements (de gauche à droite : placebo-placebo, zolpidem-placebo, placebo-caféine, zolpidem-caféine, placebo-modafinil et zolpidem-modafinil). Les comparaisons avec le sommeil prophylactique sont en italique, ligne en dessous. 1, 2: différence significative par rapport aux conditions P-P et Z-P, respectivement ( $P < 0.05$ ). \*, \*\*, \*\*\* : différence significative entre le sommeil de récupération et le sommeil prophylactique, pour chaque combinaison de traitements ;  $P < 0.05$ , 0.01, et 0.001, respectivement.**

### 3.4.2.2 Effets Du Modafinil Et De La Caféine LP Sur Le Sommeil De Récupération

Chez les sujets qui n'avaient pas pris de zolpidem pour induire le sommeil prophylactique (groupe placebo), on constate sous modafinil une diminution du temps total de sommeil (TST) et de l'index d'efficacité du sommeil (SEI) respectivement de 54 min ( $p < 0,05$ ) et de 19,6% ( $p < 0,05$ ). Ces modifications ne sont pas observées sous caféine LP. On observe aussi comme chez le groupe placebo-placebo, une augmentation du SWS de 37% chez les sujets sous caféine LP ( $p < 0,05$ ) et de 42% sous modafinil ( $p < 0,05$ ). Enfin, la quantité de sommeil paradoxal (REM sleep) a diminué de 30% ( $p < 0,05$ ) sous caféine LP mais pas sous modafinil.

Chez les sujets qui avaient pris du zolpidem pour induire leur sommeil prophylactique, on constate un renforcement des effets du modafinil comme de la caféine LP sur le sommeil de récupération. Le TST et le SEI ont diminué sous modafinil de 102 min et de 34,6% respectivement ( $p < 0,05$ ) et sous caféine LP, de 56 min ( $p < 0,01$ ) et de 19,8% ( $p < 0,05$ ). De plus, le zolpidem a empêché l'augmentation de la durée de sommeil lent qui avait été constatée chez les sujets placebo-modafinil et placebo-caféine LP.

## 4.0 DISCUSSION

Les résultats obtenus dans cette étude permettent d'observer les effets pénalisants classiques d'une perturbation du rythme veille-sommeil accompagnée d'une privation limitée de sommeil. En effet, la performance est dégradée dans la condition placebo/placebo ; toutefois cette dégradation est limitée à la fin de la période de travail de 18 heures, ce qui correspond à la fin d'une nuit sans sommeil. Ces effets pénalisants ont été déjà décrits (25).

De même, de nombreuses études ont montré qu'il existait une variation nyctémérale de la performance avec une période d'hypo-vigilance en milieu de nuit entraînant de la somnolence et une dégradation du niveau de performance (26,27).

Dans cette situation, la baisse de performance observée est vraisemblablement due à la combinaison des facteurs suivants : durée de la période de travail, décalage dans le nyctémère, horaire de travail de nuit, réduction de la durée de sommeil.

Malgré tout, ces effets restent limités puisque les sujets ont bénéficié de deux périodes de sommeil de six heures chacune au cours de l'expérimentation.

Ces résultats confirment d'ailleurs l'intérêt du sommeil sous forme de petits sommes ou « naps » en tant que contre-mesure physiologique en cas de privation de sommeil, mis en évidence par de nombreuses études (5,11,28-31).

Mais il faut noter toutefois que les effets positifs de ces courtes périodes de sommeil sur le niveau de performance sont fonction de leur durée et de leur position dans le nyctémère (32). Dans certaines conditions peu favorables, il peut donc s'avérer utile pour faciliter la récupération de provoquer l'apparition du sommeil par l'administration de substances hypnotiques. Le zolpidem a été choisi pour cette étude car il possède une demi-vie courte (2h à 2,5h et qu'il n'induit ni tolérance pharmacologique, ni syndrome de sevrage (insomnie de rebond) à l'arrêt du traitement (33).

Dans cette étude les résultats obtenus après un sommeil diurne induit par le zolpidem sont identiques à ceux qui suivent le sommeil avec placebo. La performance est également dégradée à la fin de la nuit de travail, bien que de façon plus tardive dans quelques cas. Le sommeil induit par le zolpidem n'a donc qu'un impact faiblement supérieur à celui du sommeil naturel sur le niveau de performance. Par contre on n'observe pas d'effet résiduel de la prise de zolpidem, il n'y a pas de dégradation de la performance à la reprise des tests immédiatement après le réveil. Enfin, compte tenu de la durée de la période de sommeil

imposée par le protocole, il n'y a aucune difficulté de réveil pour les sujets. Ceci est conforme aux résultats obtenus par Ramsey et Mc Glohn en 1997 (34). Ainsi, malgré la différence de structure observée entre le sommeil induit par le zolpidem et le sommeil diurne naturel, l'effet bénéfique du sommeil sur la performance n'est pas renforcé par la prise de l'hypnotique.

D'autre part, ces résultats confirment que la prise d'un psychostimulant, modafinil ou caféine à libération prolongée, atténue les effets des perturbations du rythme veille-sommeil et de la privation limitée de sommeil subies par les sujets. Le modafinil est une substance eugrégorique dont de nombreuses études ont montré l'intérêt dans le maintien de la vigilance et de la performance lors de privations totales et partielles de sommeil (2,10,19,35). Dans le contexte opérationnel, la caféine à libération prolongée offre une solution intéressante de par sa pharmacocinétique, en permettant d'atteindre le seuil plasmatique d'efficacité de la caféine en 90 minutes et de le maintenir pendant 9 à 13 heures suivant la prise, sans jamais dépasser le seuil au delà duquel peuvent survenir les effets secondaires bien connus du café (14,15,36). Que se soit avec la caféine LP ou avec le modafinil la performance est maintenue à son niveau de référence jusqu'à la fin de la période expérimentale. Cet effet positif est cependant limité, dans la mesure où les performances ne sont que peu dégradées dans la condition placebo-placebo.

Dans le cas des combinaisons hypnotique/psychostimulant testées dans cette expérience le niveau de performance, comparé aux situations avec la prise d'un psychostimulant seul, est maintenu jusqu'en fin de nuit pour certaines tâches. Il s'agit des tests de Temps de Réaction de base, de Temps de Réaction complexe, de Temps de Réaction avec délai incertain et de Recherche en mémoire. D'autre part, cet effet est également sensible dans les résultats obtenus au CFF, test considéré comme un indicateur du niveau de fatigue centrale, pour les sujets ayant pris la combinaison zolpidem-modafinil. Les caractéristiques du sommeil induit par la prise de zolpidem, en particulier augmentation du sommeil lent récupérateur, semblent donc favoriser l'effet bénéfique des psychostimulants sur l'état de fatigue centrale des sujets et dans le maintien de quelques critères de performance.

Une autre combinaison sommeil-modafinil, testée au cours d'une expérimentation simulant une mission opérationnelle comportant deux périodes de privation de sommeil de 27 heures entrecoupées d'une phase de sommeil naturel diurne de six heures, a mis en évidence l'intérêt de l'association des ces deux moyens pour le maintien d'une performance efficace. Dans ce cas, la récupération d'un bon niveau de performance après la période de sommeil, et avant toute autre administration du psychostimulant, était meilleure pour les sujets ayant déjà bénéficié de modafinil au cours de la période de travail précédente par comparaison avec les sujets du groupe placebo (11).

En ce qui concerne les différents aspects subjectifs de l'humeur, de la vigilance et de la fatigue de nombreuses études ont montré leur sensibilité à des privations limitées de sommeil alors que les effets sur la performance elle-même étaient minimes (37,38). Dans cette étude la comparaison entre les différentes combinaisons de traitements permet de distinguer deux groupes de traitements significativement différents en ce qui concerne les EVA de Bond et Lader. Il s'agit d'une part du groupe comprenant les deux combinaisons ne comportant aucun psychostimulant c'est-à-dire placebo-placebo et zolpidem-placebo et d'autre part du groupe comprenant les 4 combinaisons avec un psychostimulant soit placebo-caféine LP, placebo-modafinil, zolpidem-caféine LP et zolpidem-modafinil. Pour les quatre sessions de fin d'expérience (02H00, 03H45, 05H30, 07H15) ces deux groupes de sujets ont des appréciations différentes de leur état de vigilance et de leur humeur. Les sujets des groupes ayant bénéficié de l'administration d'un psychostimulant ne se sentent pas moins bien en fin d'expérience contrairement aux autres. Les résultats au questionnaire de fatigue de Samn-Perelli ainsi qu'à l'échelle de somnolence du Karolinska Institute confirment ces différences. De même, pour les EVA de risque, les sujets sous placebo ont tendance à

prendre moins de risque en fin de nuit, cette prudence est interprétée comme le signe d'un certain état de fatigue (23) alors que les sujets sous psychostimulants ne voient globalement pas se modifier leur propension à prendre des risques.

L'utilisation du zolpidem pour induire le sommeil prophylactique précédant la période de travail reposait sur l'hypothèse que la diminution de la veille et l'augmentation du sommeil lent profond aiderait au maintien des performances mais limiterait également la durée du sommeil de récupération. Mais si l'on suit l'évolution du sommeil entre la période de repos prophylactique et la période de récupération, on s'aperçoit que les résultats apparaissent plus nuancés. Les durées de sommeil lent profond et de stades 4 sont plus diminuées avec la prise d'un psychostimulant quand les sujets ont préalablement pris du zolpidem : tout se passe comme si les sujets avaient besoin de moins de sommeil lent profond au cours de la récupération. Nos données corroborent le fait que le sommeil lent profond, qui est impliqué dans les processus énergétiques de récupération cérébrale, est sous contrôle homéostatique : le sommeil lent de nos sujets était augmenté après la prise de zolpidem (39,40). Cet effet du zolpidem se manifeste aussi lorsque aucun psychostimulant n'est associé : les durées de stade 4 et de SWS du groupe Z-P sont moindres que celles du groupe P-P. Les modifications du sommeil prophylactique induites par la prise de zolpidem semblent de plus potentialiser les effets psychostimulants résiduels de la caféine LP et du modafinil en induisant une baisse de la durée de sommeil lent récupérateur par comparaison avec celle mesurée au cours de la période précédant les 18 heures de travail. La combinaison Z-M a un effet résiduel plus prononcé que la combinaison Z-C car elle induit une baisse plus prononcée de l'index d'efficacité du sommeil et de la durée totale de sommeil que les groupes P-P, P-C et Z-P, chose que n'induit pas la combinaison Z-C.

## **5.0 CONCLUSION**

Dans le contexte des opérations continues, imposant une charge de travail élevée la nuit et de rares moments de repos à n'importe quel moment de la journée, il est particulièrement important d'établir des directives portant sur la mise en place d'une aide pharmacologique légère adaptée pour aider les personnels à renoncer à une automédication dont on connaît les risques. Cette étude fait ressortir trois points importants. La prise de caféine à libération prolongée comme de modafinil permet le maintien de la performance et du niveau de vigilance pendant toute la période de travail. Dans nos conditions expérimentales, privation de sommeil limitée et conditions environnementales favorables, l'induction pharmacologique du sommeil prophylactique diurne ne renforce pas l'effet bénéfique du sommeil sur la performance déjà observé avec le sommeil naturel. L'administration du zolpidem n'améliore pas sensiblement non plus la performance déjà maintenue par la prise d'un psychostimulant. D'autre part, bien que la durée de sommeil ait été limitée à six heures, la prise de zolpidem ne dégrade pas les performances au réveil dès le début de la période de travail. Enfin, la prise de zolpidem semble potentialiser les effets psychostimulants résiduels de la caféine LP et du modafinil sur le sommeil récupérateur à l'issue de la période de travail.

Dans ces conditions, la caféine à libération prolongée peut constituer une alternative au modafinil pour aider à maintenir un niveau de performance et de vigilance des personnels compatible avec les besoins de la mission. Cette solution est d'autant plus intéressante que la doctrine d'emploi du modafinil l'interdit actuellement en temps de paix, excepté dans le cadre de la survie après éjection, et demeure également très restrictive en temps de crise. A la différence du modafinil, la caféine à libération prolongée pourrait donc intéresser un nombre de personnels plus étendu, aux compétences moins spécialisées, et impliqués dans des opérations moins exigeantes.

Enfin, en ce qui concerne l'intérêt de la prise d'un hypnotique pour favoriser le sommeil au moment où il est possible, l'interprétation des résultats de notre étude doit être modulée. Cette étude a été réalisée en laboratoire dans des conditions contrôlées, notamment pour ce qui concerne l'ambiance sonore et le stress

qui affecteraient inévitablement les personnels en opération réelle. Des études réalisées dans des conditions plus proches d'une situation opérationnelle réelle, par exemple sur le terrain, pourraient permettre de préciser les conditions d'emploi du zolpidem en opération. Dans tous les cas, l'utilisation d'hypnotique en situation opérationnelle ne peut être envisagée qu'en fonction de la planification des missions qui doivent être réalisées par le personnel et de la durée des périodes de repos disponibles. En effet, la durée d'action de chaque hypnotique correspond à une période d'incapacitation opérationnelle plus ou moins longue des personnels, cette période est de six heures pour le zolpidem à la dose thérapeutique classique de 10 mg. La prochaine mise sur le marché de nouvelles molécules à demi-vie très courte, environ 1 heure, telle que le zaléplon, provoquant l'induction rapide d'un sommeil de courte durée, autorisera une plus grande souplesse pour la prescription d'hypnotiques en situation opérationnelle.

- [1] Cajochen C, Brunner D, Kräuchi K, et al. Power density in theta/alpha frequencies on the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep* 1995; 18:890-4.
- [2] Lagarde D, Batéjat D. Evaluation of drowsiness during prolonged sleep deprivation. *Neurophysiol Clin* 1994; 24:35-44.
- [3] Linde L, Bergström M. The effect of one night without sleep on problem solving and immediate recall. *Psychol Res* 1992; 54:127-36.
- [4] Lorenzo I, Ramos J, Arce C, et al. Effects of total sleep deprivation on reaction time and waking EEG activity in man. *Sleep* 1995; 18:346-54.
- [5] Naitoh P, Angus R. Napping and human functioning during prolonged work. In: Dinges DBroughton R, eds. *Sleep and alertness: chronobiological, behavioral, and medical aspects of napping*. New York: Raven Press, 1989; 221-46.
- [6] Lagarde D, Batéjat D. Some measures to reduce the effects of prolonged sleep deprivation. *Neurophysiol Clin* 1995; 25:376-85.
- [7] Baird JA, Coles PK, Nicholson AN. Human factors and air operations in the South Atlantic campaign. *J R Soc Med* 1983; 76:933-7.
- [8] Angrist B, Corwin J, Bartlik J, et al. Early pharmacokinetics and clinical effects of oral d-amphetamine in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1987; 22:1357-68.
- [9] Nicholson AN, Stones BM. Heterocyclic amphetamine and caffeine on sleep in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9:195-203.
- [10] Lagarde D, Batéjat D, Van Beers P, et al. Interest of modafinil, a new psychostimulant, during a sixty-hour sleep deprivation experiment. *Fundamentals of clinical pharmacology* 1995; 9:271-9.
- [11] Batéjat D, Lagarde D. Naps and modafinil as countermeasures for the effects of sleep deprivation on cognitive performance. *Aviation Space and Environmental Medicine* 1999; 70:493-8.
- [12] Quinlan P, Lane J, Aspinall L. Effects of hot tea, coffee and water ingestion on physiological responses and mood: the role of caffeine, water and beverage type. *Psychopharmacol* 1997; 134:164-73.
- [13] Sicard B, Perault M, Enslin M, et al. The effects of 600 mg of slow release caffeine on mood and alertness. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67:859-62.

- [14] Lagarde D, Batéjat D, Sicard B, et al. Slow release caffeine: a new response to the effects of a limited sleep deprivation. *Sleep* 2000; 23:651-61.
- [15] Beaumont M, Batéjat D, Piérard C, et al. Slow release caffeine and prolonged (64-h) continuous wakefulness: effects on vigilance and cognitive performance. *J Sleep Res* 2001; 10:265-76.
- [16] Beaumont M, Batejat D, Coste O, et al. Recovery after prolonged sleep deprivation: Residual effects of slow-release caffeine on recovery sleep, sleepiness and cognitive functions. *Neuropsychobiology* 2005; 51:16-27.
- [17] Horne J, Östberg D. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976; 4:97-110.
- [18] Lagarde D, Batéjat D. Bilan de trois ans d'utilisation de la batterie de tests psychomoteurs de l'AGARD. *Médecine et Armées* 1994; 22:157-61.
- [19] Lagarde D, Batéjat D. Disrupted wake-sleep rhythm and performance: advantages of modafinil. *Milit Psychol* 1995; 7:165-71.
- [20] Borland RG, Rogers AS, Nicholson AN, et al. Performance overnight in shiftworkers operating a day-night schedule. *Aviat Space Environ Med* 1986; 57:241-9.
- [21] Hindmarch I. Critical Flicker Fusion Test (CFF): the effects of psychotropic compounds. *Pharmacopsychiatria* 1982; 15:44-8.
- [22] Bond A, Lader MH. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Clin Psychol* 1974; 47:211-8.
- [23] Sicard B, Jouve E, Blin O, et al. Construction et validation d'une échelle analogique visuelle de prise de risque (EVAR). *L'encéphale* 1999; 25:622-9.
- [24] Sicard B, Jouve E, Couderc H, et al. Age and risk-taking in French naval crew. *Aviat Space Environ Med* 2001; 72:59-61.
- [25] Tilley A, Brown S. Sleep deprivation. In: Smith AP, Jones DM, eds. *Handbook of Human Performance*. London: Academic Press, 1992; 237-60.
- [26] Batéjat D, Lagarde D. Circadian rhythm and sleep deprivation: effects on psychomotor performance. *Med Sci Res* 1992; 20:167-8.
- [27] Lavie P. Ultrashort sleep making schedule. "Gates" and "forbidden zones" for sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 63:414-25.
- [28] Bonnet M, Gomez S, Wirth O, et al. The use of caffeine versus prophylactic naps in sustained performance. *Sleep* 1995; 18:97-104.
- [29] Webb D. The proximal effects of two and four naps within extended performance without sleep. *Psychophysiology* 1987; 24:426-9.
- [30] Haslam D. Sleep deprivation and naps. *Behav Res Methods Instrum Comput* 1985; 17:46-54.
- [31] Nicholson AN. Hypnotics and aircrew. *Aviat Space Environ Med* 1985; 23:299-303.

- [32] Naitoh P. Circadian cycles and restorative power of naps. In: Johnson LC, Tepas DI, Colquhoun WPColligan MJ, eds. *Biological rhythms, sleep and shift-work*. New York: S.P. Medical and scientific books, 1981; 553-80.
- [33] Sauvanet JP, Maarek L, Roger M, et al. Open long-term trials with zolpidem in insomnia. In: Sauvanet JP, Langer SZMorselli PL, eds. *Imidazopyridines in sleep disorders*. New York: Raven Press, 1988; 339-50.
- [34] Ramsey C, Mac Glohn S. Zolpidem as a fatigue countermeasure. *Aviat Space Environ Med* 1997; 68:926-31.
- [35] Pigeau R, Naitoh P, Buguet A, et al. Modafinil, d-amphetamine, and placebo during 64 hours of sustained mental work I: Effects on mood, fatigue, cognitive performance, and body temperature. *J Sleep Res* 1995; 4:212-28.
- [36] Patat A, Rosenzweig P, Enslin M, et al. Effects of a new slow release formulation of caffeine on EEG, psychomotor and cognitive functions in sleep-deprived subjects. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000; 15:153-70.
- [37] Friedman J, Globus G, Huntley A, et al. Performance and mood during and after gradual sleep deprivation. *Psychophysiology* 1977; 14:245-50.
- [38] Webb W, Agnew H. The effects of a chronic limitation of sleep length. *Physiology* 1974; 11:265-74.
- [39] Tilley AJ, Wilkinson RT. The effects of a restricted sleep regime on the composition of sleep and on performance. *Psychophysiology* 1984; 21:406-12.
- [40] Webb WB, Agnew HW, Jr. Analysis of the sleep stages in sleep-wakefulness regimens of varied length. *Psychophysiology* 1977; 14:445-50.