



KILLSLEEP

CONTRE-MESURES A LA SOMNOLENCE AU VOLANT ET PREDICTION DES REponses EN FONCTION DES DIFFERENCES INTER-INDIVIDUELLES

Convention 08MT S019 « Killsleep »

Etude des effets de la lumière bleue et de l'activité physique sur les performances de conduite de nuit

Sommaire

Résumé court : Effet de la lumière bleue et de l'activité physique sur la conduite nocturne sur autoroute.....	5
Résumé grand public : Etude des effets de la lumière bleue et de l'activité physique sur les performances de conduite de nuit.....	6
Revue de la littérature	12
Introduction	12
Mesure de l'aptitude à la conduite	14
Contremesures de l'hypovigilance au volant existantes et pressenties	16
1- Caféine	16
2- Prise de sommeil (Sieste).....	16
3- Radio et air frais.....	17
4- Exercice physique modéré	17
5- Lumière Bleue (contremesure potentielle).....	19
6- Les contre-mesures technologiques	21
Différences Inter individuelles	21
1- Age.....	21
2- Mécanismes adrénergiques	22
3- Polymorphisme génétique.....	22
4- Profil hormonal	24
5- Profil cognitif	24
Conclusion.....	25
Expérimentations réalisées	27
Effet de la lumière bleue versus le café sur la conduite nocturne sur autoroute : une étude sur les différences inter-individuelles (France).....	27
Objectifs de l'étude	27
Méthodologie expérimentale.....	27
Résultats	34
Discussion	42
Effets de l'activité physique versus caféine sur les performances en simulation de conduite (France – MCT).....	44
Introduction	44
Méthode.....	44
Résultats	47
Conclusion.....	51
Publications issues de ces études	52
Actes de congrès.....	52
Conférence sur invitation	52
Références bibliographiques	53

Résumé court : Effet de la lumière bleue et de l'activité physique sur la conduite nocturne sur autoroute

SANPSY (CNRS 3413 - CHU de Bordeaux, Université Bordeaux)
Centre du Sommeil et de la Vigilance - (Service de Physiologie, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris,
Equipe « Mobilités : cognition et temporalité », INSERM ERI27, Université de Caen.

La somnolence induite par privation de sommeil est responsable de nombreux accidents de la circulation et il devient nécessaire de développer des contre mesures permettant de combattre cette somnolence. Deux nouvelles pistes peuvent être envisagées : l'introduction d'une lampe émettant une lumière bleue dans l'habitacle ou la pratique d'une activité physique modérée avant la conduite. En effet l'exposition à la lumière bleue ou la réalisation d'une activité physique modérée améliore la vigilance nocturne.

Au sein de ce projet, deux études ont été réalisées pour vérifier soit l'effet de l'exposition continue à la lumière bleue soit l'effet d'une activité physique modérée de 20 minutes et pratiquée avant la conduite sur les performances de conduite nocturne chez des sujets jeunes et matures privés de sommeil. Les effets de ces deux contre-mesures potentielles ont été comparés de façon randomisée et contrôlée à une contre-mesure reconnue (la prise de 200 mg de caféine) et un placebo (café décaféiné). L'étude portant sur l'effet de la lumière bleue a été réalisée en condition écologique (conduite réelle sur autoroute) et l'étude portant sur l'effet de l'activité physique a été réalisée sur simulateur de conduite.

L'exposition continue à la lumière bleue améliore l'aptitude à la conduite nocturne aussi bien qu'une prise de caféine chez les sujets de tout âge. L'exposition continue à la lumière bleue est donc une contre-mesure embarquée et préventive à la somnolence au volant induite par une privation de sommeil. Une activité physique modérée pratiquée avant améliore les performances de conduite nocturne sur simulateur chez les sujets matures. En revanche l'activité physique nocturne diminue les performances de conduite chez les sujets jeunes. Ces deux contre-mesures testées de façon occasionnelle n'affectent pas le sommeil qui suit l'exposition.

D'autres études sont nécessaires pour augmenter la tolérance de la lumière bleue et de valider l'activité physique modérée chez les sujets matures en condition écologique.

Résumé grand public : Etude des effets de la lumière bleue et de l'activité physique sur les performances de conduite de nuit

Introduction

Notre société qui fonctionne 24/24h et 7/7j exige de plus en plus de la souplesse en termes d'horaires de travail et d'activités ainsi que d'horaires de sommeil. Pour des raisons professionnelles ou sociologiques, les personnes réduisent volontairement leur durée journalière de sommeil, allongent leur durée d'éveil et effectuent des activités au cours de la nuit. Ces facteurs induisent une somnolence qui va diminuer les performances cognitives simples mais aussi les tâches cognitives complexes telles que la conduite automobile.

Pour répondre à la demande sociétale, la mise au point et l'utilisation de contre-mesures (i.e. moyens de lutte) à la somnolence, qui permettront d'augmenter la vigilance et les performances des conducteurs automobiles entre autres, est primordiale dans la prévention des accidents liés à la somnolence. En effet, les conducteurs somnolents devraient s'arrêter (la meilleure contre-mesure), mais pour diverses raisons ils ne le font pas. Les raisons qui poussent les sujets à continuer de conduire sont inconnues et diffèrent probablement d'un conducteur à l'autre. Les raisons parmi d'autres de ne pas s'arrêter pourraient être liées aux problèmes de sécurité sur les aires de repos (en particulier pour les femmes), mais aussi d'être loin d'une aire de repos, d'être relativement proche de la destination, de ne pas voir les signes de baisse de la vigilance ou de croire en sa capacité à résister à la somnolence.

Afin de pouvoir continuer de conduire, les conducteurs somnolents ont développé de nombreuses stratégies utilisées de façon intuitive comme ouvrir la fenêtre, allumer l'autoradio, parler avec le passager, augmenter leur vitesse ou s'arrêter pour faire un peu d'exercice ou marcher (Anund et al., 2008). Cependant ouvrir la fenêtre ou allumer l'autoradio ne sont pas efficace (ces résultats ont été démontré dans l'étude Suedoise du projet KILLSEEP). D'autres stratégies comme marcher, faire la sieste et boire des boissons éveillantes sont souvent utilisées par les conducteurs somnolents. De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la sieste et des boissons éveillantes sur l'hypovigilance au volant. Pourtant seulement 45 % des conducteurs prennent un café et 18 % font une sieste pour lutter contre la somnolence (Anund et al., 2008). 45 % des conducteurs marchent pour lutter contre la somnolence mais il n'existe pas d'étude démontrant l'effet d'un exercice physique modéré sur l'hypovigilance. Les contre-mesures n'ont pas toutes le même effet chez tous les conducteurs (effet inter-individuel). Il est important donc de définir de nouvelles contre-mesures mais aussi de déterminer chez quels conducteurs elles sont efficaces. La mise en place de nouvelles contre-mesures impliquant des systèmes embarqués devient capitale car ces systèmes évitent au conducteur de s'arrêter dans un endroit inadéquat et surtout de prendre une contre-mesure à la somnolence trop tardivement...

Risques dus à la somnolence au volant

Les études de santé publique ont montré que la somnolence au volant et son risque associé l'endormissement, sont responsables d'un nombre important d'accidents de la route se produisant souvent dans des conditions de conduite monotones : 20% des accidents sur autoroute et près de 30% des accidents mortels de poids lourds. Les accidents sur autoroute impliquent souvent un véhicule seul qui a quitté la route et qui est entré en collision avec un

obstacle ou un autre véhicule sans qu'il y ait eu réaction de la part du conducteur (i.e. absence de marques de freinage au sol). Ces accidents occasionnent généralement des blessures graves voire mortelles en raison d'une vitesse élevée lors de l'impact.

Des études ont également montré que conduire en étant somnolent multipliait par 8 le risque d'avoir un accident. La conduite au petit matin, entre 2 et 5 heures, multiplierait par 6 le risque d'accident. Enfin, un automobiliste prenant la route en ayant dormi 5H ou moins la veille de son départ présente 3 fois plus de risque d'avoir un accident.

La somnolence au volant entraîne des effets similaires aux effets de l'alcool au volant. En effet, 17 heures de veille prolongée est équivalent à 0.5g/l d'alcool éthylique dans le sang et 24 heures de veille prolongée (une nuit complète sans sommeil) correspond à 1g/l d'alcool dans le sang en terme de dégradation des performances.

Moyens de lutte (contre-mesures) connus à la somnolence au volant

La sieste et la prise de caféine sont actuellement les contre-mesures qui ont prouvé leur efficacité chez les conducteurs somnolents.

Caféine

La caféine bloque les récepteurs à l'adénosine qui sont impliqués dans la genèse de la somnolence. Chez les sujets privés de sommeil, la caféine augmente les performances cognitives et psychomotrices ainsi que les capacités d'éveil. 200 mg de caféine améliore l'aptitude à la conduite automobile mais aussi la précision de pilotage. L'effet du café apparait rapidement (30 minutes) après son ingestion mais ne dure qu'environ 1h30-2 heures.

Sieste (prise de sommeil)

La prise de sommeil va réduire la pression de sommeil et donc la somnolence et la dégradation des performances cognitives. La prise de sommeil améliore l'aptitude à la conduite automobile chez les sujets privés de sommeil.

Pour être efficace la sieste ne doit pas excéder 20 à 30 min et doit avoir été effectuée une demi-heure avant la reprise de la conduite.

Moyens de lutte potentiels

Activité physique

L'exercice physique modéré améliore le niveau de vigilance, mais aussi les capacités cognitives chez les individus privés de sommeil. Toutefois, certaines études ne démontrent pas cet effet éveillant. Récemment, plusieurs études ont montré que l'activité physique pouvait améliorer les capacités de concentration. Mais jusqu'à présent, peu d'entre elles ont évalué l'influence de l'activité physique sur les baisses de performances induites par la privation de sommeil. De même, aucune étude n'a encore été faite pour savoir si l'exercice physique peut être utilisé comme contre-mesure à la somnolence au volant induite par la privation de sommeil.

Lumière Bleue

L'exposition à la lumière blanche de forte intensité présente un effet éveillant aigu.

Des travaux étudiant l'effet de la lumière bleue ont démontré l'effet bénéfique de l'exposition nocturne à la lumière bleue sur la synchronisation des rythmes biologiques, l'activation de certaines fonctions physiologiques ainsi que sur l'amélioration de la vigilance et des performances cognitives simples.

L'intérêt de l'utilisation de la lumière bleue comme contre-mesure à la somnolence est sa très faible intensité (5 lux), en comparaison à la lumière blanche qui peut être donc utilisée dans un habitacle automobile sans gêner le conducteur.

Différences Inter individuelles

Il a été démontré que les capacités à réaliser une activité la nuit varient considérablement d'un individu à l'autre. Ainsi seuls certains individus n'éprouvent pas de réelles difficultés la nuit. Généralement, les performances nocturnes des personnes s'effondrent tandis qu'elles restent comparables au niveau d'éveil chez certains. Ainsi, il semble que certaines caractéristiques individuelles (telles que l'âge ou le profil cognitif) ou que certains marqueurs biologiques de la pression du sommeil (les mécanismes adrénurgiques, les polymorphismes génétiques et les dosages hormonaux du cortisol et de l'amylase) permettraient d'identifier les conducteurs sensibles à la privation de sommeil. La recherche des gènes candidats à la résistance à la privation du sommeil est actuellement très prometteuse.

La réponse aux contre-mesures varie aussi d'un individu à l'autre. Par exemple, la sieste est beaucoup plus efficace chez les sujets jeunes que chez les sujets plus âgés à l'opposé du café qui est efficace aussi bien chez les jeunes que les sujets plus âgés. En revanche, la prise de caféine n'améliore les performances nocturnes que chez les sujets sensibles aux effets de la caféine. Les différences observées au niveau de l'effet psychostimulant du café seraient expliquées par un polymorphisme du gène qui code les récepteurs à l'adénosine

Expérimentations réalisées

Effet de la lumière bleue et du café sur la conduite nocturne sur autoroute : une étude sur les différences inter-individuelles (France)

Jacques Taillard, Aurore Capelli, Patricia Sagaspe, Colette Fabrigoule, Stéphanie Lallemand, Damien Léger, Maxime Elbaz, Pierre Philip
SANPSY - CNRS 3413 - CHU de Bordeaux, Université Bordeaux,
Centre du Sommeil et de la Vigilance - Service de Physiologie, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris
Contact : jack.taillard@gmail.com

Objectif

L'objectif principal de cette étude est de déterminer si l'exposition à la lumière bleue pendant la conduite est efficace sur l'aptitude à la conduite automobile en situation réelle chez les conducteurs somnolents.

Les objectifs secondaires sont de déterminer l'effet de l'âge sur l'efficacité des contre-mesures, de déterminer les différences individuelles (cognitive, génétique et hormonale) dans la dégradation des fonctions neuro-comportementales et dans l'efficacité des contre-mesures étudiées. Enfin, notre objectif est de déterminer les effets de la lumière bleue sur la quantité et la qualité du sommeil de récupération (post conduite).

Participants

48 volontaires sains masculins d'âge moyen de $33,2 \pm 1,6$ ans répartis en 2 groupes de 24 sujets jeunes (20-25 ans) et 24 sujets matures (40-50 ans) ont été inclus.

Méthode

Pendant 3 nuits espacées d'au moins une semaine, chaque volontaire a conduit 400 km sur une autoroute pendant 4 heures (de 1 h à 5h15) avec une pause de 15 mn à la moitié du parcours. Pendant ces 3 nuits, chaque volontaire a reçu au hasard soit une exposition continue à la lumière bleue (GoLITE, longueur d'onde : 468nm, intensité : 225 μ w/cm²) pendant la conduite, soit 2*200 mg de caféine ou un placebo de café avant le départ et pendant la pause. Les critères d'efficacité sont le nombre de franchissements inappropriés de lignes latérales (FILL) et la déviation standard de la position du véhicule (stabilité du véhicule). Ces critères d'efficacité sont analysés par une analyse linéaire en modèles mixtes.

Afin de déterminer les différences interindividuelles, le chronotype, la sensibilité subjective à la caféine, le polymorphisme de certains gènes impliqués dans la régulation de sommeil et de l'éveil (PER3, COMT, ADA, ADORA2A) sont estimés ou mesurés. Pour définir l'effet de la lumière bleue, la durée, la qualité et les horaires des 3 nuits de sommeil qui ont suivi l'exposition aux contre-mesures sont objectivés par un enregistrement de l'activité des sujets.

Résultats

8 volontaires (17%) ont été gênés par la lumière bleue et n'ont pas pu conduire. Les résultats portant sur les 40 autres volontaires montrent que les contre-mesures améliorent les performances de conduite. L'exposition continue à la lumière bleue comme le café réduit le nombre de FILL et améliore la stabilité du véhicule. Les dosages hormonaux et génétiques sont en cours d'analyse. A ce stade de l'analyse, nous ne mettons pas en évidence des facteurs permettant d'expliquer la dégradation des fonctions neuro-comportementales et l'efficacité des contre-mesures étudiées.

La durée, la qualité du sommeil et les horaires du sommeil des 3 nuits qui suivent l'exposition nocturne des contre-mesures ne sont pas modifiés.

Conclusion

L'exposition à la lumière bleue, si elle n'éblouit pas les conducteurs, améliore autant l'aptitude à la conduite nocturne que le fait la caféine et peut donc être utilisée comme une contre-mesure embarquée et préventive à la somnolence au volant induite par une privation de sommeil. Même si la lumière bleue a un effet synchronisant, cette étude démontre qu'elle ne modifie pas le sommeil qui suit une exposition occasionnelle.

Effets de l'activité physique sur la vigilance en milieu de nuit

Damien Davenne, Romain Lericollais, Pierre Denise, Antoine Gauthier

Equipe « Mobilités : cognition et temporalité », INSERM ERI27, Université de Caen, France

Contact : damien.davenne@unicaen.fr

Objectifs

- Comparer l'effet de 15 minutes d'exercice aérobique de faible intensité à ceux du café (2*200 mg of caféine) et du placebo de café sur les performances de 4 heures de conduite nocturne chez des volontaires sains jeunes et matures.
- Déterminer l'effet de l'âge sur l'efficacité des contre-mesures (activité physique et café) sur l'aptitude à la conduite.

Participants

24 sujets sains ont été recrutés et répartis dans 2 groupes de 12 jeunes (22,4±3,2 ans) et 12 matures (45,4±2,8 ans).

Méthode

Pendant 3 nuits espacées d'au moins une semaine, chaque volontaire a conduit 400 km sur un simulateur de conduite automobile pendant 4 heures (de 1h à 5h15) avec une pause de 15 mn à la moitié du parcours. Pendant ces 3 nuits, chaque volontaire a soit effectué 20 minutes d'activité physique modérée avant le départ et pendant la pause, soit a reçu 2*200 mg de caféine ou un placebo de café avant le départ et pendant la pause. Les critères d'efficacité sont le nombre de franchissement inapproprié de lignes latérales (FILL) et la déviation standard de la position du véhicule (stabilité du véhicule). Les 20 min d'activité physique correspondaient à 5 min d'échauffement suivies par 15 min à une intensité constante de 50% de la Puissance Maximale Aérobie initialement obtenue pour chaque participant.

La simulation de conduite (simulateur INRETS SIM2) s'est effectuée sur un trajet d'autoroute très monotone sans autres usagers, ni événements susceptibles de stimuler la vigilance. Les critères d'évaluation lors de la conduite sont d'une part le nombre de franchissements inappropriés de lignes et d'autre part l'écart type de la position latérale du véhicule.

Ces critères d'efficacité sont analysés par une analyse de variance à 3 facteurs (type de sujets x conditions x heures de conduite).

Résultats

La caféine améliore les performances de conduite des conducteurs matures et de façon moins importante des jeunes conducteurs. En revanche l'activité physique améliore les performances de conduite, seulement chez les sujets matures et ce, de manière moins efficace que la caféine. De façon surprenante l'activité physique pratiquée la nuit a un effet délétère sur l'aptitude à la conduite chez les sujets jeunes. Au cours de cette étude sur simulateur de conduite automobile, il apparaît que la nuit les jeunes privés de sommeil conduisent moins bien que les sujets matures privés de sommeil.

Conclusion

La caféine et l'activité physique améliorent significativement les performances de conduite nocturne sur simulateur chez les sujets matures. Cependant l'activité physique proposée dégrade les performances de conduite chez les sujets jeunes.. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ces résultats : l'activité physique proposée ne serait pas adéquate et l'activité physique nocturne pourrait avoir un effet sur la vigilance via le rythme veille-sommeil, qui serait dépendant de l'âge.

Conclusion générale

Ce projet de recherche confirme que la prise de 200 mg de caféine améliore l'aptitude à la conduite nocturne pendant 2 heures chez des sujets privés de sommeil. Il démontre également que l'exposition continue à la lumière bleue améliore les performances des conducteurs privés de sommeil. Pour augmenter la tolérance de l'exposition continue à la lumière bleue des nouvelles études portant sur une intensité lumineuse plus faible ou un emplacement plus adéquat doivent être réalisées. Ce résultat est très important car c'est la première fois qu'une étude démontre l'efficacité d'une contre-mesure embarquée sur les performances de conduites chez les sujets privés de sommeil. Les contre-mesures embarquées

présentent l'intérêt d'être préventive et non interventionnelle contrairement à la prise de caféine et de sommeil (Sieste) qui obligent dans la majeure partie des cas un arrêt du véhicule.

Un autre résultat encourageant démontre qu'une activité physique modérée de 20 minutes améliore les performances de conduite des sujets d'âge moyen privé de sommeil. En revanche elle a un effet inverse et délétère sur l'aptitude à la conduite chez les sujets jeunes. Les deux contre-mesures testées dans ce projet ne modifient pas la durée, la qualité et les horaires de sommeil qui suivent une exposition occasionnelle.

Cette étude confirme que les sujets jeunes sont plus sensibles aux effets de la privation de sommeil sur les performances que les sujets matures. En revanche cette observation n'est plus observable en milieu écologique (conduite réelle). A ce stade de l'analyse, aucun autre facteur inter-individuel n'a été mis en évidence.

Revue de la littérature

Introduction

La somnolence (Hakkanen and Summala 2000) est identifiée comme une des causes majeures des accidents automobiles et de nombreux accidents industriels (Mitler, Carskadon et al. 1988). Une série d'études initiées par le National Transportation Safety Board (NTSB) des Etats Unis, ont démontré que la somnolence est un facteur reconnu des accidents impliquant des poids lourds (NTSB 1990; NTSB 1995). En 1995, le NTSB arrive à la conclusion que 52 % des accidents des poids lourds sont liés à la fatigue et que 17,6 % des chauffeurs ont admis s'être endormis.

Notre société qui fonctionne 24/24h et 7/7j exige de plus en plus de la souplesse en termes d'horaires de travail et d'activités et d'horaires de sommeil. Pour des raisons professionnelles ou sociologiques, les personnes réduisent volontairement leur durée journalière de sommeil, allongent leur durée d'éveil et effectuent des activités au cours de la nuit. Ces comportements vont induire une somnolence au moment de la conduite automobile. Une étude (Connor, Norton et al. 2002) a montré qu'une durée de sommeil inférieure à 5 heures avant la conduite multiplie le risque d'accident par 2.

L'activité nocturne, en particulier entre 2 et 7 heures du matin, est la cause majeure des accidents (Horne and Reyner 1995; Connor, Norton et al. 2002). Conduire entre 21 heures et 5 heures du matin multiplie par 5,6 le risque d'accident (Connor, Norton et al. 2002). Les accidents liés à la somnolence se produisent souvent quand les horloges biologiques et la pression du sommeil augmentent la somnolence et diminuent les performances. En effet, les performances restent stables pendant 16 heures d'éveil (Dijk, Duffy et al. 1992) et diminuent ensuite pour atteindre des niveaux dramatiquement bas après 24 heures d'éveil (Cajochen, Khalsa et al. 1999; Graw, Krauchi et al. 2004). La plus forte dégradation des performances apparaît 2 à 4 heures après le pic de sécrétion de mélatonine (Cajochen, Khalsa et al. 1999).

Pour répondre à la demande sociétale, la mise au point et l'utilisation de contre-mesures à la somnolence, qui permettront d'augmenter la vigilance et les performances des conducteurs, est primordiale dans la prévention des accidents liés à la somnolence. En effet, les conducteurs somnolents devraient s'arrêter (la meilleure contre-mesure), mais pour diverses raisons ils ne le font pas. Les raisons qui poussent les sujets à continuer de conduire sont inconnues et diffèrent probablement d'un conducteur à l'autre. Il a été démontré chez des hommes et des femmes de 46 à 64 ans (Anund, Kecklund et al. 2008) que la prise de sommeil pour lutter contre l'hypovigilance au volant (une méthode sans doute efficace) est pratiquée uniquement par ceux qui ont déjà vécu des accidents automobiles liés à la somnolence ou qui ont conduit sous l'emprise de la somnolence, ainsi que par des conducteurs professionnels. Les raisons parmi d'autres de ne pas s'arrêter pourraient être liées aux problèmes de sécurité sur les aires de repos (en particulier pour les femmes), mais aussi d'être loin d'une aire de repos, d'être relativement proche de la destination, de ne pas voir les signes de baisse de la vigilance ou de croire en sa capacité à résister à la somnolence.

Afin de pouvoir continuer de conduire, les conducteurs somnolents ont développé de nombreuses stratégies basées sur des croyances populaires comme ouvrir la fenêtre, allumer l'autoradio, parler avec le passager, augmenter leur vitesse ou s'arrêter pour faire un peu d'exercice ou marcher (Anund, Kecklund et al. 2008). Cependant ouvrir la fenêtre ou allumer l'autoradio ne semblent pas efficaces tout au moins dans les études de conduite simulée.

D'autres stratégies comme marcher, faire la sieste et boire de boissons éveillantes sont souvent utilisées par les conducteurs somnolents. De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la sieste et des boissons éveillantes sur l'hypovigilance au volant. Pourtant seulement 45 % des conducteurs prennent un café et 18 % font une sieste pour lutter contre la somnolence (Anund, Kecklund et al. 2008). 45 % des conducteurs marchent pour lutter contre la somnolence mais il n'existe pas d'étude démontant l'effet d'un exercice physique modéré sur l'hypovigilance. Il reste aussi à valider l'effet de contre-mesures efficaces (Lumière Bleue) sur les performances de conduite nocturne.

Une autre stratégie pour lutter contre la somnolence au volant est d'utiliser des systèmes embarqués ou des équipements routiers qui permettent de prévenir le conducteur sur le risque encouru. Ces stratégies en plein essor, en particulier au niveau des systèmes embarqués, nécessitent aussi des études expérimentales vérifiant leur effet.

Ainsi, la somnolence au volant étant un enjeu de santé publique majeur compte tenu de son incidence quotidienne, l'ENT Action Groupe 15 « somnolence au volant » du cadre « ERANET transport » a été créé en février 2006. Ce groupe auquel participe le Professeur Philip, était composé d'experts de différents pays (Allemagne, Belgique, Finlande, France, Grande Bretagne, Pays Bas et Suède). Ce groupe d'experts a rédigé le Livre Blanc Européen « somnolence au volant » (ENTActionGroup15 2009). Ce livre blanc fait l'état des connaissances sur le domaine et donne 2 propositions d'axes de recherche à développer dans le futur (cibler les principaux facteurs responsables de la somnolence au volant et développer des contre-mesures à la somnolence au volant). Plusieurs pays (France, Norvège, Pays Bas, Suède) ont accepté de financer plusieurs projets concernant l'épidémiologie et les contre mesures à la somnolence.

Les groupes Français [SANPSY – P. Philip et C. Fabrigoule (CNRS 3413 - CHU de Bordeaux, Université Bordeaux),; INSERM ERI27 « Mobilités : Cognition & Temporalité » - D. Davenne (UFR STAPS, Université de Caen) et Centre du Sommeil et de la Vigilance- D. Leger (Service de Physiologie, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris)] et Suédois [the Stress Research Institute – T. Åkerstedt (Stockholm University, Sweden) et the Swedish Institut for Road and Transport Research – A. Anund (VTI, Linköping, Sweden)] vont effectuer une recherche expérimentale sur l'effet des contre-mesures à la somnolence au volant (Projet Killsleep).

Les groupes Français [SANPSY– P. Philip (CNRS 3413 - CHU de Bordeaux, Université Bordeaux)] et Suédois [the Stress Research Institute – T. Åkerstedt (Stockholm University, Sweden) et the Swedish Institut for Road and Transport Research – A. Anund (VTI, Linköping, Sweden)] vont effectuer une étude sur le rôle de la somnolence dans les accidents autoroutiers (Projet Crashstudy).

Le groupe néerlandais (TNO Human Factors – M. Hoedemaeker, Utrecht, Netherlands) se concentrera sur l'examen de la façon de sensibiliser le public sur la somnolence au volant (Projet YAWN).

Le groupe norvégien (Transportøkonomisk institut - F. Sagberg, Oslo, Norvège) mettra l'accent sur l'expérience des conducteurs par rapport aux effets d'alerte des bandes rugueuses (à l'aide d'un questionnaire) et sur une revue des programmes de gestion de la fatigue (Projet YAWN).

Ce document présente l'état des connaissances du projet Killsleep « CONTRE-MESURES A LA SOMNOLENCE AU VOLANT ET PREDICTION DES REPONSES EN FONCTION DES DIFFERENCES INTER-INDIVIDUELLES » dont l'objectif est d'étudier l'effet de l'air frais, de la radio, de la lumière bleue et de l'activité physique sur les performances de conduite de nuit. Ce projet s'attachera aussi à rechercher des marqueurs permettant de déterminer les différences individuelles (cognitive, génétique et hormonale) dans la dégradation des performances de conduite nocturne et dans l'efficacité des contre-

mesures étudiées. En effet comme nous le verrons plus bas, les performances de chaque individu ne sont pas affectées de la même façon par la privation de sommeil et la réponse aux contre-mesures dépend aussi de la physiologie de chaque individu. Cette notion de différence interindividuelle est stratégique dans le domaine du transport où les notions de sécurité et de prédiction du risque représentent un enjeu vital pour les utilisateurs de systèmes.

Mesure de l'aptitude à la conduite

La conduite automobile est une tâche complexe qui implique des situations de surveillance, la gestion cognitive d'informations variées, et la mise en œuvre de réactions efficaces et optimales à des signaux d'alerte. Elle fait donc appel à tout un ensemble d'habiletés visuelles, cognitives et motrices. Elle requiert une veille attentive en termes de niveau de vigilance pour faire face à un environnement pouvant se révéler changeant et pour parer à toute éventualité.

L'aptitude à la conduite peut être mesurée soit en situation simulée, soit en situation réelle effectuée sur circuit fermé ou sur route ouverte.

La simulation de conduite consiste à donner l'illusion à un conducteur qu'il se déplace dans un environnement routier au volant d'un véhicule, l'environnement et le véhicule étant virtuels à l'exception des organes de contrôle/commande du véhicule. Les simulateurs de conduite sont des outils souvent considérés comme une alternative pour tester sans danger la capacité de conduite. La conduite sur simulateur permet un strict contrôle des paramètres expérimentaux (par exemple, les conditions météorologiques ou la densité du trafic). Les expérimentations sur simulateur permettent également un gain de temps et une réduction des coûts en comparaison aux expérimentations réalisées en conduite réelle. Il est à noter que des problèmes liés à l'immersion du sujet dans un environnement virtuel (e.g., phénomène du « mal du simulateur » qui peut provoquer une perte d'équilibre et/ou des nausées) peuvent se produire. La proportion de la population atteinte du « mal du simulateur » est fortement variable selon les simulateurs (architecture), la situation de conduite simulée (autoroutière, urbaine..) et les caractéristiques intrinsèques de cette population (âge, sexe, sensibilité au mal des transports, niveau d'accoutumance au simulateur...). Elle peut atteindre voire dépasser 80% dans certain cas de figure, elle est de manière assez courante de l'ordre de 10 à 15% (Espié, S.,(Réseau RESAT (Réseau Eveil 2007)). De plus, la question du transfert des résultats acquis versus la conduite réelle se pose. Ces outils comportent, en effet, des limitations relatives à la fidélité physique et comportementale qui reste souvent éloignée de la conduite réelle. Un usage « scientifique » nécessite de vérifier que les tendances observées sur simulateur sont identiques avec celles observées en situation réelle (Philip, Sagaspe et al. 2005). Ainsi, afin de qualifier un simulateur pour son usage, il est nécessaire d'étalonner cet outil en réalisant des tests comparatifs situations réelles et situations simulées mais de vérifier que les tendances sont identiques. A notre connaissance, à ce jour, aucun des simulateurs vendus sur le commerce ne satisfait cette recommandation. Pour répondre à cette attente, le projet VIGISIM (Predit 2005) a pour objectif de valider un simulateur bas cout permettant d'identifier la somnolence et la fatigue.

Les expérimentations en situation réelle permettent une mesure écologique de l'aptitude à la conduite et mesurent un handicap au plus proche de la réalité. Il apparaît que la conduite en situation réelle et sur autoroute est le « gold standard » pour déterminer l'effet de la somnolence au volant.

Des chercheurs, dans le cadre de protocoles pharmacologiques sur les drogues antihistaminiques ou sur les benzodiazépines, ont ainsi mis au point une méthodologie

permettant de réaliser des protocoles de conduite en situation réelle sur autoroute (O'Hanlon and Volkerts 1986; Ramaekers and O'Hanlon 1994). Une caméra informatisée filme la trajectoire du véhicule et permet de calculer le nombre de franchissements inappropriés de lignes latérales et la variabilité de la position du véhicule sur la voie. Le nombre de franchissements de lignes latérales est considéré comme un facteur de risque car les conclusions épidémiologiques ont montré que 65% des accidents liés à la somnolence se produisent après un franchissement inapproprié de lignes latérales (Sagberg 1999). Un franchissement inapproprié de lignes latérales est comptabilisé lorsque l'une des roues du véhicule franchit le bord extérieur des lignes latérales (droite ou gauche) de la voie, hors dépassement. Ces accidents se caractérisent, par ailleurs, par une sortie de route d'un seul véhicule ou par une collision avec un obstacle sans aucune réaction de la part du conducteur (Pack, Pack et al. 1995; Sagberg 1999). La variabilité de la position latérale sur la voie de circulation est une mesure qui permet de quantifier la stabilité de la trajectoire (Figure 3) (Verster, Veldhuijzen et al. 2004). Ce critère, déjà utilisé dans la quantification des effets de l'alcool, s'est révélé extrêmement sensible aux altérations neurocognitives induites par des antihistaminiques sédatifs (Ramaekers and O'Hanlon 1994).

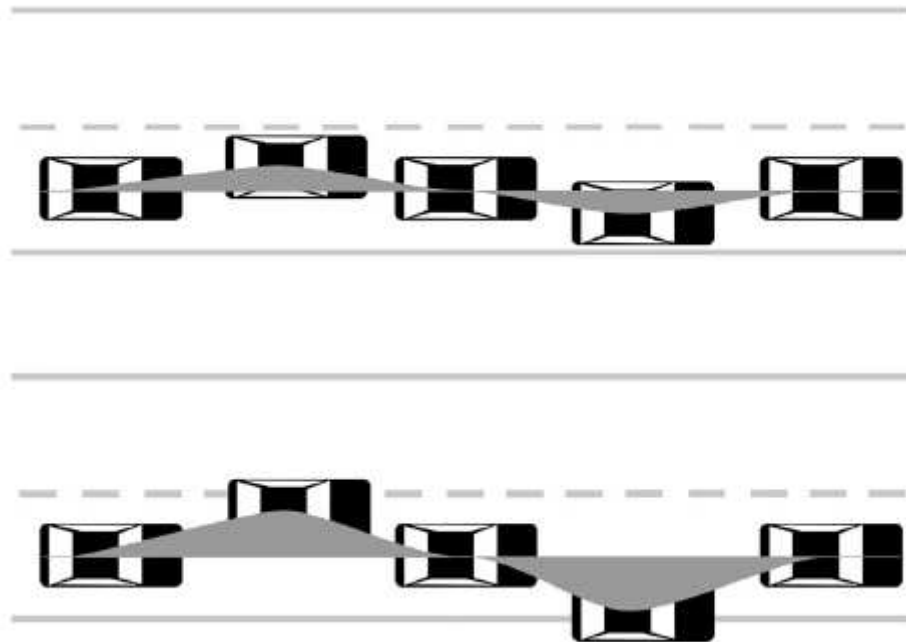


Figure 3 :
l'augmenta
al. 2004).

st de
en et

Plus récemment, cette méthodologie a été utilisée dans le cadre de l'évaluation de l'effet de la privation de sommeil et de la fatigue lors de la conduite automobile sur autoroute.

Une étude a permis de démontrer que des individus privés de sommeil (2H de sommeil) versus non privés de sommeil (8H de sommeil) présentent une dégradation importante de l'aptitude à la conduite automobile (augmentation du nombre de franchissements inappropriés de lignes latérales) (Philip, Sagaspe et al. 2005).

De nombreux conducteurs combinent conduite prolongée, qui induit de la fatigue, et privation de sommeil (départs estivaux, etc.). Les accidents liés à la fatigue surviennent principalement la nuit mais aucune étude n'a évalué le lien entre la durée de conduite et le risque accidentel nocturne. Une étude a permis de montrer chez de jeunes volontaires sains que la conduite prolongée nocturne sur autoroute a un impact sur les performances de conduite (Sagaspe, Taillard et al. 2008). De plus, des études ont démontré que les performances de conduite

étaient améliorées par l'utilisation de contre-mesures (e.g., café, sieste) à la somnolence au volant (Philip, Taillard et al. 2006; Sagaspe, Taillard et al. 2007).

Contremesures de l'hypovigilance au volant existantes et pressenties

1- Caféine

La caféine est le psychostimulant le plus utilisé dans notre société. Deux tiers des conducteurs de poids lourds boivent du café pour combattre la somnolence au volant (Maycock 1997). 45 % des conducteurs automobiles utilisent aussi le café pour combattre la somnolence au volant (Anund, Kecklund et al. 2008).

La caféine augmente les performances cognitives et psychomotrices ainsi que la vigilance surtout au cours d'une privation de sommeil. Une dose de 100 à 200 mg de caféine augmente significativement les performances des sujets privés de sommeil (Lumley, Roehrs et al. 1987). Dans des études sur simulateur de conduite, la prise de caféine (200 mg) diminue la somnolence subjective et objective (EEG) et le nombre d'incidents de conduite de sujets jeunes privés de sommeil (Horne and Reyner 1996; Reyner and Horne 1998; Reyner and Horne 2000; Biggs, Smith et al. 2007). L'effet du café apparait rapidement (30 minutes) après son ingestion mais ne dure qu'environ 1h30-2hr. La caféine améliore aussi la précision de pilotage (Brice and Smith 2001). L'effet bénéfique de la caféine sur l'aptitude à la conduite automobile chez les conducteurs somnolents a été confirmé en condition réelle de conduite (Philip, Taillard et al. 2006; Sagaspe, Taillard et al. 2007). L'effet bénéfique du café est observé chez les sujets jeunes mais aussi chez les sujets matures (Sagaspe, Taillard et al. 2007).

Les boissons énergisantes (riches en caféine) diminuent la somnolence et diminuent les incidents de conduite chez les sujets jeunes privés de sommeil (Reyner and Horne 2002).

2- Prise de sommeil (Sieste)

Le meilleur conseil à donner aux conducteurs somnolents est de s'arrêter tout de suite. La meilleure contremesure à la somnolence est le sommeil ou au moins faire une sieste, mais seulement 18 % des conducteurs somnolents s'arrêtent pour faire une sieste (Anund, Kecklund et al. 2008).

L'effet bénéfique des siestes sur l'aptitude des conducteurs somnolents a été démontré en condition simulée (Horne and Reyner 1996; De Valck, De Groot et al. 2003) et en condition réelle (Philip, Taillard et al. 2006; Sagaspe, Taillard et al. 2007).

Cependant une sieste de plus de 20 minutes peut être contreproductive car il existe un phénomène d'hypovigilance et de baisse des performances au réveil : *l'inertie du sommeil* qui peut durer plusieurs heures (Dinges and Barone Kribbs 1992). L'effet bénéfique d'une sieste de 60 minutes sur l'aptitude à la conduite automobile mesurée sur simulateur chez des conducteurs somnolents n'a pas été confirmé (Lenne, Dwyer et al. 2004). Par ailleurs, il est souvent recommandé de ne pas conduire 1h30 dans l'heure et demie suivant une sieste de plus de 20 minutes. Récemment, une étude a comparé l'effet d'une sieste chez des sujets jeunes

(20-30 ans) et des sujets matures (40-50 ans) et a montré que les sujets jeunes bénéficient davantage de la sieste que les sujets matures (Sagaspe, Taillard et al. 2007).

3- Radio et air frais

Afin de pouvoir continuer de conduire, les conducteurs somnolents ont développé de nombreuses stratégies basées sur des croyances populaires comme ouvrir la fenêtre, allumer l'autoradio, parler avec le passager ou augmenter leur vitesse (Anund, Kecklund et al. 2008). Cinquante deux % des conducteurs interrogés allument l'autoradio pour lutter contre la somnolence, 47 % ouvrent la fenêtre (Anund, Kecklund et al. 2008). Pourtant une étude (Reyner and Horne 1998) effectuée sur simulateur a démontré que ces deux stratégies sont partiellement efficaces et présente un effet de courte durée (environ 15 minutes). Ainsi ces stratégies ne peuvent être proposées pour prolonger la conduite automobile mais peuvent permettre au conducteur de rejoindre une aire de repos pour se reposer. Dans certains cas écouter la radio ou tenter d'écouter la radio peut distraire le conducteur et diminuer ses performances de conduite (Reyner and Horne 1998). En revanche, les stratégies populaires (ouvrir la fenêtre et allumer l'autoradio) n'ayant pas été testées en situation réelle, il est encore prématuré de considérer ces stratégies comme inefficaces.

4- Exercice physique modéré

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont montré que l'activité physique pouvait améliorer les performances cognitives (Etnier, Salazar et al. 1997; Brisswalter, Collardeau et al. 2002; Tomporowski 2003). Cependant, les études sur les rapports entre l'exercice physique aigu et ces fonctions cognitives sont contradictoires. Si un certain nombre d'études montrent bien que des périodes d'activité physique courtes peuvent améliorer le fonctionnement cognitif chez des hommes adultes (Hancock and McNaughton 1986), d'autres au contraire montrent, soit qu'il n'y a pas d'effet (Bard and Fleury 1978; Fleury, Bard et al. 1981; Cote, Salmela et al. 1992), soit que ces fonctions sont dégradées (Wrisberg and Herbert 1976; Isaacs and Pohlman 1991; Cian, Barraud et al. 2001). En fait, bien que la majorité des travaux montrent qu'il existe un effet positif de l'activité physique sur les performances cognitives et psychomotrices, il n'est pas facile de se faire une idée précise car les protocoles utilisés sont très différents les uns des autres et il existe de grandes variations en termes d'exercice physique pratiqué, de fonction cognitive évaluée, d'âge des sujets, et de leur niveau d'entraînement physique et de santé.

L'effet de l'activité physique sur les performances cognitives dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice (Etnier, Salazar et al. 1997; Tomporowski 2003; Kamijo, Nishihira et al. 2007). Les études montrent que les effets de l'exercice sur la concentration, la résolution de problème, le temps de réaction, ou la capacité de discrimination suivent une courbe en U-inversé (Tomporowski and Ellis 1985). D'un côté de la courbe, l'exercice bref, même intense, ne semble pas avoir beaucoup d'effet sur les fonctions cérébrales (Hancock and McNaughton 1986; Tsorbatzoudis, Barkoukis et al. 1998), de l'autre, l'exercice physique sous-maximal prolongé, qui mène à une petite déshydratation, est associé à une réduction des performances cognitives. Par exemple, 2 h d'effort sur tapis-roulant à 65 % de VO_{2max} , dégradent la mémoire à court terme, certaines capacités psychomotrices et la discrimination visuelle (Cian, Barraud et al. 2001). Entre ces extrêmes, quand l'exercice physique est d'intensité modérée et qu'il ne dure pas trop longtemps, il a un effet positif sur l'éveil cérébral et sur les

performances sensorimotrices et cognitives. Plusieurs études montrent que l'amélioration débute avec des exercices aérobies d'intensité sous-maximale (c'est-à-dire entre 20 et 80 % de la FCmax) maintenus pendant au moins 15 mn (Clarkson-Smith and Hartley 1989; Hogervorst, Riedel et al. 1996). Cependant, des exercices de mathématique ne sont améliorés qu'après 50 mn d'activité physique (Gabbard and Barton 1979). Dans cette étude, après 20, 30, ou 40 mn, aucune amélioration n'est observée.

Pour expliquer comment l'activité physique agit sur les fonctions cognitives et psychomotrices, les cognitivistes s'accordent pour dire que cela pourrait passer par une augmentation de la vigilance et de la quantité des ressources cognitives allouées (Gutin 1973; McMorris and Graydon 1997; Brisswalter, Collardeau et al. 2002; Kamijo, Nishihira et al. 2004). Quant à savoir comment ces ressources sont activées après un exercice physique les explications sont encore très spéculatives (Tomprowski 2003). Selon le modèle cognitif « énergétique » de Sanders (Sanders 1983), d'une part, l'effort agirait sur l'activation cérébrale qui, à son tour, modulerait la disponibilité des ressources et, d'autre part, la disponibilité des ressources dépendrait du niveau d'expertise des sujets. Si on prend l'exemple des processus attentionnels visuels, l'activité physique sous-maximale semble aussi bien augmenter la vitesse d'exécution que réduire les temps de réaction (Pesce, Capranica et al. 2003).

Pour le neurobiologiste, l'amélioration des performances sensorielles et cognitives sous l'effet de l'exercice physique pourrait être due à des modifications de la neurochimie et à une meilleure oxygénation des structures cérébrales. Il a été montré, par exemple, chez le rat et chez l'homme, qu'une courte période d'activité physique augmente la biodisponibilité intracérébrale de la sérotonine (associée aux régulations de la vigilance), de la dopamine et de la noradrénaline (associées à l'attention) (Romanowski and Grabiec 1974; Elam, Svensson et al. 1987; Bailey, Davis et al. 1993; Vaynman and Gomez-Pinilla 2005; Querido and Sheel 2007). Une autre étude montre aussi qu'il existe une bonne corrélation entre les niveaux de concentrations des catécholamines induits par des exercices physiques d'intensité croissante et les performances cognitives (Peyrin, Pequignot et al. 1987).

Enfin il est intéressant de noter que les effets de l'activité physique sur l'attention sont, semblent-ils, dépendants de l'âge (Pesce, Cereatti et al. 2007).

Jusqu'à présent, seulement quelques études ont évalué l'influence de l'activité physique sur les baisses de performances induites par la privation de sommeil (Symons, VanHelder et al. 1988; Van Helder and Radomski 1989) en considérant l'activité physique comme un facteur de stress supplémentaire. Dans ces études, les sujets sont plus alertes immédiatement après avoir pratiqué des exercices physiques. Même si ceux-ci sont courts, il semblerait qu'ils puissent contrecarrer la somnolence et la fatigue dues à la privation de sommeil. Par exemple, l'activité bêta enregistrée sur l'EEG (activité d'éveil) est augmentée après la pratique d'un exercice aérobique (Youngstedt, Dishman et al. 1993; Oda, Matsumoto et al. 1999). En plus de la diminution de la somnolence, l'augmentation de l'activité bêta est le reflet d'un meilleur fonctionnement des processus informationnels et attentionnels. D'autres processus affectés par la privation de sommeil ont été améliorés par la pratique d'activité physique. C'est le cas de l'exécution de tâches impliquant la mémoire à court terme, le calcul mental et la vigilance auditive (Horne and Porter 1975). En revanche, l'exercice pendant des durées d'éveil de plus de 24 heures pouvait aboutir à un risque d'augmentation des erreurs humaines (Matsumoto, Mishima et al. 2002).

En résumé, même si les conducteurs somnolents s'arrêtent pour marcher (54 %) ou pour faire de l'exercice (28 %) (Anund, Kecklund et al. 2008), nos connaissances sur les effets de

l'exercice sur les performances cognitives et psychomotrices pendant une privation de sommeil sont parcellaires. Aucune étude n'a encore été faite pour savoir si l'exercice physique peut être utilisé comme contre-mesure à la somnolence au volant induite par la privation de sommeil. C'est ce que nous allons faire en enregistrant les capacités de conduite sur simulateur de sujets privés de sommeil. L'utilisation de simulateur de conduite pour faire cette évaluation à l'avantage de ne pas être trop onéreuse et de pouvoir contrôler l'environnement et les exercices physiques imposés.

5- Lumière Bleue (contremesure potentielle)

Les cônes et les bâtonnets de la rétine externe sont les photorécepteurs responsables de la transduction de l'information lumineuse vers l'horloge biologique endogène. Ces photorécepteurs classiques sont sensibles à la lumière monochromatique verte (Longueur d'onde de 550 nm). Actuellement il est démontré qu'un autre système rétinien est impliqué dans la photoréception circadienne : les cellules ganglionnaires à mélanopsine, intrinsèquement photosensibles (Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells : ipRGC) impliquées dans un grand nombre de fonctions non visuelles (Berson, Dunn et al. 2002).

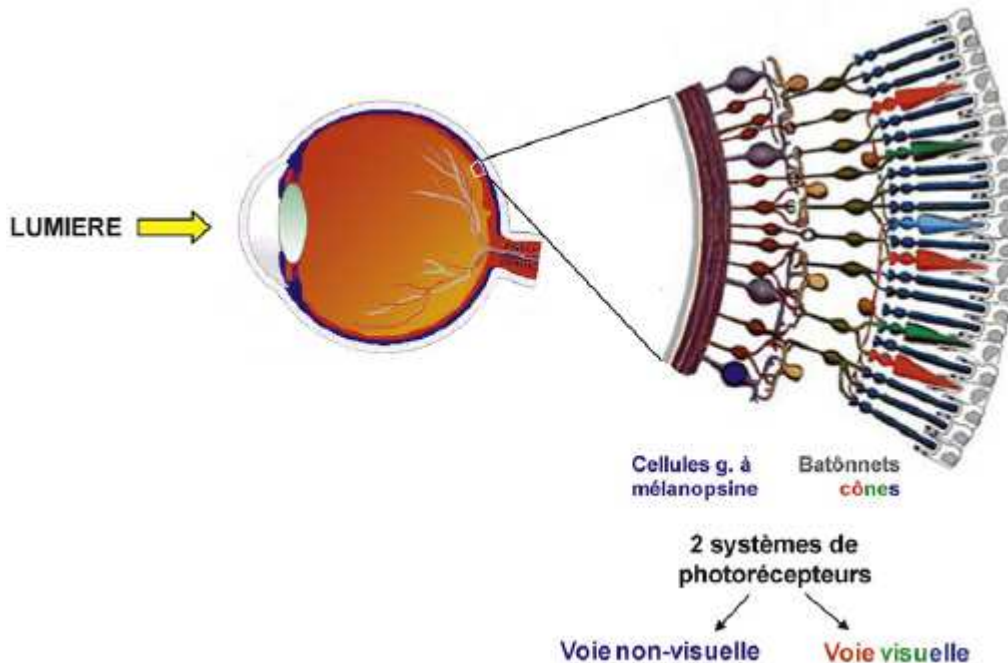


Figure 2 : Schéma de l'œil (en coupe) avec une représentation agrandie de la rétine (à droite). Les cônes permettent la vision en condition de faible lumière, les bâtonnets permettent la vision des couleurs. Ces deux types de cellules constituent la voie visuelle. Les cellules ganglionnaires à mélanopsine sont impliquées dans la régulation des rythmes biologiques. Elles constituent la voie non visuelle et projettent vers des structures impliquées dans la régulation du système circadien

Les cellules ganglionnaires à mélanopsine projettent (Gooley, Lu et al. 2003) vers le noyau suprachiasmatique (Horloges biologiques), l'aire ventro-latérale-pré-optique (régulation des états de veille et de sommeil), la zone ventrale-sub-para-ventriculaire (impliquée dans la régulation du sommeil et de l'activité locomotrice), l'aire pré-tectale (impliquée dans le reflexe pupillaire). La lumière, par ces voies non visuelles, va donc directement stimuler des structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la vigilance, du

sommeil, des performances cognitives et psychomotrices. Ces cellules ganglionnaires à mélanopsine sont sensibles à la lumière monochromatique bleue (Longueur d'onde de 460 à 480 nm) (Brainard, Hanifin et al. 2001).

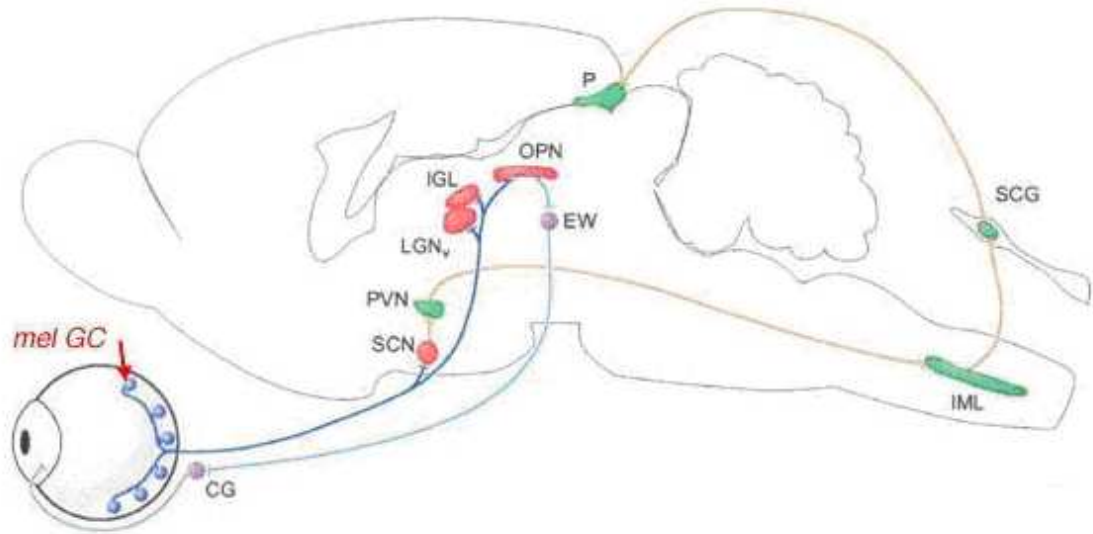


Figure 3: projections des cellules ganglionnaires à mélanopsine, intrinsèquement photosensibles dans le système nerveux central (Vandewalle, Maquet et al. 2009).

L'exposition à la lumière blanche (polychromatique) de forte intensité présente un effet éveillant aigu (améliore les performances, réduit les erreurs attentionnelles) (Cajochen 2007).

Les travaux étudiant l'effet de la lumière bleue ou verte, ont démontré l'effet bénéfique de l'exposition nocturne à la lumière bleue sur la synchronisation des rythmes biologiques, la suppression aiguë de la sécrétion de mélatonine, l'élévation de la température corporelle et de la fréquence cardiaque, la réduction de la somnolence subjective et l'amélioration de la vigilance (Lockley, Brainard et al. 2003; Warman, Dijk et al. 2003; Cajochen, Munch et al. 2005; Lockley, Evans et al. 2006; Viola, James et al. 2008). Ces études récentes ont démontré que la lumière monochromatique et en particulier la lumière bleue (460 nanomètres) modifiait la réponse du système circadien en induisant des modifications de phase identiques à celles observées par la lumière blanche de forte intensité. Une exposition de 2 heures à une lumière bleue en fin de soirée supprimerait la sécrétion de mélatonine mais aussi présenterait un effet éveillant et augmenterait la température corporelle (Cajochen, Munch et al. 2005). Une exposition continue de lumière bleue pendant la nuit diminue la somnolence subjective, augmente les performances et modifie la puissance spectrale de l'EEG d'éveil (Lockley, Evans et al. 2006). La lumière bleue participerait largement dans le fonctionnement du cerveau (Vandewalle, Maquet et al. 2009). En revanche, une autre étude a démontré que l'exposition nocturne à lumière bleue améliore la vigilance objective (EEG) mais pas les performances nocturnes (Figueiro, Bierman et al. 2009). Elle aurait aussi un effet bénéfique sur la fatigue. L'étude de Phipps-Nelson et al. (Phipps-Nelson, Redman et al. 2009) confirme bien l'effet bénéfique de la lumière bleue sur la vigilance objective mais montre également que l'exposition nocturne à la lumière bleue ne modifie pas les performances de conduite mesurées en simulateur.

De plus, la lumière bleue de très faible intensité (5 lux), en comparaison à la lumière blanche de forte intensité peut être utilisée dans un habitacle automobile sans gêner le conducteur.

6- Les contre-mesures technologiques

Les contre-mesures technologiques pouvant être utilisées pour lutter contre la somnolence au volant comprennent les équipements embarqués et les aménagements autoroutiers. A notre connaissance, les bandes rugueuses au bord des routes sont les principales contre-mesures technologiques à avoir fait l'objet de publication scientifique. Ainsi, l'utilisation de bandes rugueuses pour réveiller des conducteurs somnolents qui traversent les lignes par inadvertance a été testée et a montré des résultats encourageants (1993; 1997; 1997). Récemment, l'étude de Sagberg (Philips and Sagberg 2010) a confirmé en utilisant un sondage que les bandes rugueuses aident à réduire les accidents de la route liés à la fatigue en réveillant les sujets somnolents au volant. Dans le futur, ce type d'équipement devrait être standardisé afin de prévenir les accidents liés au sommeil sur autoroute ou sur les sections de conduite linéaires monotones (ENTActionGroup15 2009). Dans le cadre du group ENT 15, une enquête, basée sur un questionnaire et menée auprès de conducteurs norvégiens par TOI, déterminera l'effet des bandes rugueuses sur l'hypovigilance au volant.

Par ailleurs, un état des connaissances sur les équipements embarqués pour la lutte contre la somnolence est fait dans le cadre du projet Yawn.

Différences Inter individuelles

Il est actuellement bien démontré que les performances neurocomportementales nocturnes varient considérablement d'un individu à l'autre et que seules les performances de certains sujets sont significativement dégradées au cours d'une veille prolongée (Leprout, Colecchia et al. 2003; Frey, Badia et al. 2004; Philip, Taillard et al. 2004; Van Dongen, Baynard et al. 2004; Van Dongen, Maislin et al. 2004). Les performances nocturnes de certains sujets s'effondrent tandis qu'elles restent comparable au niveau d'éveil chez d'autres sujets. Des études précédentes ont montré que les différences individuelles en termes de caractéristiques du système circadien, la durée et l'architecture du sommeil ne constituent pas des variables explicatives de la vulnérabilité à la privation du sommeil (Leprout, Colecchia et al. 2003; Van Dongen, Baynard et al. 2004; Taillard, Moore et al. 2006; Galliaud, Taillard et al. 2008). Par contre, il semble que certaines caractéristiques individuelles (telles que l'âge ou le profil cognitif) ou certains marqueurs biologiques de la pression du sommeil (les mécanismes adrénergiques, les polymorphismes génétiques et les dosages hormonaux du cortisol et de l'amylase) permettraient d'identifier les conducteurs vulnérables à la privation de sommeil. On peut aussi supposer que les réponses aux contre mesures se font en fonction des caractéristiques de chaque individu. Cet axe de recherche est important car il permettra d'adapter les messages de prévention aux populations adéquates.

1- Age

L'âge est un facteur important à prendre en compte car la moitié des accidents mortels ou non impliquant les jeunes se passent la nuit (Williams 1983). Une étude épidémiologique très contrôlée a démontré que les sujets jeunes présentaient un risque d'accident très important la nuit (Åkerstedt and Kecklund 2001).

Dans des conditions expérimentales contrôlées, les performances nocturnes des sujets jeunes se dégradent beaucoup plus que celles des sujets plus âgés (Frey, Badia et al. 2004; Philip, Taillard et al. 2004; Adam, Retey et al. 2006; Blatter, Graw et al. 2006; Duffy, Willson et al. 2009). La faible dégradation des performances nocturnes chez les sujets âgés serait liée à la diminution de l'amplitude des rythmes circadiens avec l'âge (Blatter, Graw et al. 2006). Otmani et al. (Otmani, Roge et al. 2005) ont démontré en conduite simulée que les jeunes conducteurs professionnels étaient plus somnolents (somnolence subjective et objective) au début de la conduite nocturne que les conducteurs plus âgés.

2- Mécanismes adrénergiques

Les mécanismes adrénergiques seraient impliqués dans la vulnérabilité interindividuelle à la privation de sommeil depuis qu'il a été démontré que les sujets qui s'estiment sensibles à l'effet du café sont moins résistants à l'effet d'une privation de sommeil (Retey, Adam et al. 2006). De plus la prise de caféine chez les sujets sensibles améliore les performances nocturnes mais pas chez les sujets insensibles. La différence dans l'appréciation de l'effet psychostimulant du café peut refléter des différences génétiques au niveau du système adrénergique (Alsene, Deckert et al. 2003). Les différences observées au niveau de l'effet psychostimulant du café et dans l'apparition de symptômes d'anxiété après la consommation de caféine seraient expliquées par un polymorphisme du gène qui code les récepteurs à l'adénosine A2A (ADORA2A) (Retey, Adam et al. 2007). Ce polymorphisme est aussi associé à des différences interindividuelles dans l'augmentation de l'activité Theta de l'EEG au cours de l'éveil (marqueur de la pression du sommeil) et dans les caractéristiques du sommeil (Retey, Adam et al. 2007). De plus ce polymorphisme explique les réactions subjectives et objectives à la caféine sur le sommeil.

De plus, il est actuellement reconnu que l'adénosine et les récepteurs à l'adénosine jouent un rôle dans l'homéostasie du sommeil (Landolt 2008). L'adénosine favoriserait le sommeil et l'antagoniste des récepteurs à l'adénosine (la caféine) favoriserait l'éveil (Huang, Urade et al. 2007). La caféine atténue les marqueurs électroencéphalographiques de l'homéostasie du sommeil au cours du sommeil mais aussi pendant l'éveil (Landolt 2008). Un polymorphisme fonctionnel de l'adénosine déaminase (enzyme qui participe au métabolisme de l'adénosine) expliquerait les différences interindividuelles observées au niveau de la durée et de l'intensité du sommeil lent (Retey, Adam et al. 2005) mais aussi au niveau de l'EEG d'éveil.

3- Polymorphisme génétique

Plusieurs études indiquent que le polymorphisme du gène PER3 (PERIOD3) influe sur la régulation du sommeil et les performances au cours d'un éveil prolongé et que le gène COMT est impliqué dans la somnolence diurne. L'appartenance génétique pourrait ainsi déterminer la vulnérabilité individuelle à la privation de sommeil et être responsable de la détérioration des performances après privation de sommeil.

3.1. Polymorphisme d'une répétition en tandem du gène hPer3

Le gène PER3 est impliqué dans l'horlogerie circadienne qui génère les rythmes biologiques. Il est démontré que l'expression du gène PER3 suit un rythme circadien beaucoup plus marqué que les autres gènes impliqués dans l'horlogerie circadienne. *PER3* présente des rythmes circadiens très marqués dans certaines régions cérébrales telles que le noyau suprachiasmatique ou les organes vasculaires de la lame *terminale* (Takumi, Taguchi et al. 1998) mais aussi dans les tissus périphériques. La phase du rythme circadien de l'expression du gène PER3 dans les leucocytes est corrélée avec les horaires de lever et de coucher des sujets. Elle est corrélée aussi avec les phases du rythme circadien de la mélatonine et du cortisol (Archer, Viola et al. 2008). L'expression de PER3 dans les leucocytes serait donc un marqueur moléculaire des processus circadiens qui contrôlent les horaires du sommeil.

L'étude du polymorphisme de PER3 a montré la présence des allèles à quatre ou cinq répétitions. Les individus homozygotes présentant le plus long allèle PER3 (PER 5/5) seraient des sujets présentant un chronotype matinal et les individus homozygotes présentant le plus court allèle PER3 (PER 4/4) seraient des sujets présentant un chronotype vespéral (Jones, Ellis et al. 2007). Toutefois, il n'existe pas de différence au niveau des heures de lever et de coucher entre les deux groupes et les auteurs trouvent uniquement chez les individus PER 5/5 une corrélation entre la phase du rythme de l'expression PER3 et les horaires de lever et de coucher ou la phase du rythme circadien de la mélatonine.

Le polymorphisme de PER3 est corrélé aussi avec les caractéristiques de l'EEG. En effet les individus PER3 5/5 présenteraient une augmentation de l'activité alpha de l'EEG au cours du sommeil paradoxal, de l'activité thêta/alpha au cours de la veille (marqueur de la pression du sommeil au cours de l'éveil) et de l'activité delta au cours du sommeil lent (marqueur de la pression du sommeil au cours du sommeil) (Viola, Archer et al. 2007). La pression du sommeil au cours de l'éveil serait plus importante chez les sujets PER3 5/5. Cette forte pression du sommeil au cours de l'éveil et en particulier au cours de l'éveil prolongé affecterait les performances.

Les variations des performances au cours d'une veille prolongée sont liées à ce polymorphisme. Les sujets PER3 5/5 présentent des performances nocturnes moins bonnes que les sujets PER3 4/4. Chez les sujets PER3 5/5, la pression du sommeil est plus forte au cours de la journée et l'amplitude du rythme circadien des performances est plus grande (plus forte dégradation des performances au cours d'une veille prolongée) que chez les sujets PER3 4/4 ce qui signifierait une sensibilité accrue à la privation de sommeil chez les sujets PER3 5/5 (Viola, Archer et al. 2007). Il faut noter que le rythme circadien de la mélatonine ne diffère pas entre les deux groupes. Pour confirmer les résultats, l'IRM fonctionnelle a démontré qu'au cours d'une veille prolongée l'activation cérébrale des régions frontales et temporales est maintenue chez les sujets PER3 4/4 mais pas chez les sujets PER3 5/5 (Vandewalle, Maquet et al. 2009).

Toutefois Goel et al. (Goel, Banks et al. 2009) ont démontré que le polymorphisme PER3 n'est pas associé aux différences interindividuelles dans les réponses neurocomportementales à la privation chronique du sommeil, même si il fortement corrélé aux marqueurs de la réponse homéostatique du sommeil au cours d'une privation chronique du sommeil.

Pour conclure le polymorphisme PER3 aurait donc un fort effet sur la régulation homéostatique du sommeil et un très faible effet sur la régulation circadienne et qu'il pourrait prédire la vulnérabilité des sujets à la privation de sommeil.

3.2-Polymorphisme du gène codant pour la catéchol-O-méthyltransférase (gène COMT)

Le gène COMT est présent sur le chromosome 22 en 22q11.2. Le polymorphisme de COMT sera recherché par la mise en évidence d'une substitution de G à A dans le codon 158 de ce gène, par l'enzyme de restriction NlaIII. En ce qui concerne la sensibilité à la somnolence diurne excessive, certaines études ont évalué l'association entre le génotype COMT (catéchol-O-méthyltransférase qui est une enzyme clé de la neurotransmission monoaminergique) impliquée dans la somnolence et certaines pathologies neurologiques liées à une hypersomnolence diurne (narcolepsie, maladie de Parkinson). Une étude (Dauvilliers, Neidhart et al. 2001) a rapporté un dimorphisme sexuel et un fort effet de génotype COMT sur la gravité de la narcolepsie. Les femmes narcoleptiques qui présentent une forte activité de COMT s'endorment deux fois plus vite que celles qui présentent une faible activité de COMT au cours des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE), alors que c'est l'inverse pour les hommes. Le génotype COMT est également fortement affecté par la présence d'une paralysie du sommeil et le nombre de sommeil paradoxal pendant le TILE. Cette étude a rapporté la preuve génétique d'abord pour le rôle essentiel de la dopaminergique et / ou de systèmes noradrénergiques dans la narcolepsie humaine. De plus, une étude pilote (Frauscher, Hogl et al. 2004) a montré que l'activité COMT contribue à la somnolence diurne chez des patients présentant la maladie de Parkinson en raison de son implication dans le métabolisme de la dopamine. La somnolence subjective est plus importante chez les patients porteurs de l'allèle de faible activité de la COMT (LL ou génotypes LH) que dans ceux avec le génotype HH. Il existerait un effet du génotype de COMT qui code pour la catéchol-O-méthyltransférase sur la sévérité de la somnolence diurne dans la narcolepsie et dans la maladie de Parkinson (Dauvilliers, Neidhart et al. 2001; Frauscher, Hogl et al. 2004) et qui pourrait expliquer les différences interindividuelles à la réponse à une privation de sommeil.

4- Profil hormonal

Les sécrétions hormonales, en particulier celles du cortisol et de l'amylase (Spiegel, Leproult et al. 1999; Seugnet, Boero et al. 2006) sont modifiées par la privation de sommeil. Seugnet a démontré que l'activité de l'amylase et surtout les niveaux d'ARN messagers de l'amylase sont augmentés après 28 heures de privation de sommeil et pourraient être considérés comme des marqueurs de la pression du sommeil.

Une autre étude (Spiegel, Leproult et al. 1999) a montré que la dette chronique de sommeil a un impact néfaste sur le métabolisme glucidique et les fonctions endocrines. Il est connu que la privation chronique de sommeil modifie la sécrétion de cortisol (hormone du stress) chez l'homme avec une atténuation de la sécrétion le jour et une augmentation au cours de la nuit.

Les niveaux de cortisol et les niveaux d'ARN messagers de l'amylase pourraient prédire la vulnérabilité des sujets à la privation du sommeil.

5- Profil cognitif

Les effets de la privation de sommeil sur les performances cognitives ont fait l'objet de nombreuses études montrant un ensemble de perturbations cognitives comme une réduction de la vigilance, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives (Walker 2008). Ces perturbations font l'objet de différences intra et interindividuelles importantes, expliquant une part de variance substantielle des effets de la privation de sommeil (Van Dongen, Rogers et al. 2003).

Des études ont en effet montré que, pour une même tâche cognitive, la baisse de performance liée à la privation de sommeil est variable selon les individus (différences interindividuelles). Une diminution importante de la rapidité et de l'exactitude des performances cognitives est observée pour certains individus alors que d'autres individus réalisent cette tâche avec autant, voir plus d'efficacité, que lorsqu'ils ne sont pas privés de sommeil (Frey, Badia et al. 2004). Ces résultats témoignent de l'existence d'une *sensibilité à la privation de sommeil*, certains individus étant donc susceptibles d'être plus affectés que d'autres par la dette de sommeil. Cette sensibilité peut être envisagée comme une dimension *stable* ou, comme le proposent Van Dongen et al. (Van Dongen, Baynard et al. 2004), une *vulnérabilité différentielle* « trait-like ». En effet, la baisse des performances observée au cours d'une nuit de privation de sommeil est hautement reproductible pour un individu donné lors d'une session de privation de sommeil ultérieure (Leproult, Colecchia et al. 2003).

Il a par ailleurs été montré que le degré de perturbation consécutif à une privation de sommeil varie en fonction des tests cognitifs réalisés. Ainsi, des tâches cognitives différentes peuvent être affectées à des degrés variés pour un individu donné (différences intra-individuelles). Les individus ayant les performances les plus dégradées sur un aspect du fonctionnement cognitif ne sont pas forcément ceux qui auront les performances les plus diminuées sur un autre aspect de ce fonctionnement (Frey, Badia et al. 2004; Van Dongen, Maislin et al. 2004). Chaque individu présente donc un *profil individuel de perturbation* en réponse à la privation de sommeil.

L'origine de la vulnérabilité différentielle à la privation de sommeil et du profil individuel de perturbation peut, selon Van Dongen et al. (Van Dongen, Baynard et al. 2004), être expliquée par les performances cognitives des individus lorsqu'ils ne sont pas privés de sommeil. Ces auteurs suggèrent que la variabilité des réponses à la privation de sommeil est dominée par une variabilité de niveau de base de l'exécution de ces tâches cognitives. Les différences individuelles observées sur les performances cognitives lors de situations de privation de sommeil seraient donc, au moins en partie, expliquées par ces différences individuelles du *profil de performances cognitives de base*.

Ces résultats suggèrent que l'efficacité des contremesures à la somnolence, induite par la privation de sommeil, pourrait ainsi être variable en fonction des profils cognitifs de base des individus. Cette hypothèse semble appuyée par les résultats de Killgore et ses collaborateurs (Killgore, Kahn-Greene et al. 2009). Ils ont montré que la consommation de caféine améliorerait les performances des individus privés de sommeil pour des tâches cognitives requérant un contrôle inhibiteur et une habileté à se focaliser sur l'achèvement de sous-but multiples. Ces auteurs font l'hypothèse d'une possible contribution, dans leurs résultats, de différences individuelles dans les habiletés cognitives de base.

Conclusion

La nuit, l'aptitude à la conduite automobile est dégradée par la somnolence induite par la privation de sommeil. Pour répondre à la demande sociétale, il est donc nécessaire de développer des contre-mesures à cette somnolence. Actuellement la caféine et la sieste sont des contre-mesures efficaces mais elles présentent certaines limites (différences interindividuelles en termes de réponse, durée de l'efficacité, effets secondaires,...). La mise au point et l'évaluation de nouvelles contre-mesures facilement utilisables sont donc souhaitées dans la prévention des accidents liés à la somnolence. Les stratégies consistant à ouvrir la fenêtre et à allumer l'autoradio sont fréquemment utilisées par les conducteurs. Toutefois, une étude sur simulateur semble indiquer que leur efficacité est limitée dans le temps. Les équipes suédoises (T Akerstedt, A Anund) impliquées dans ce projet ont ainsi pour

objectif de tester l'efficacité de ces stratégies en situation réelle. La lumière de longueur d'onde de 480 nm (lumière bleue) améliore les performances nocturnes et augmente le niveau d'éveil. Cette contre-mesure va donc être testée (**étude randomisée double aveugle**) en conduite réelle contre une contremesure efficace (Café) et contre un placebo (décaféiné). L'effet de l'activité physique sur les performances nocturnes n'est pas totalement confirmé. Cette contre-mesure sera testée (**étude randomisée double aveugle**) en conduite simulée (en utilisant le simulateur VIGISIM développé dans un projet du PREDIT 2006) contre une contremesure efficace (Café) et contre un placebo (décaféiné) dans un premier temps. Comme il existe des différences inter-individuelles dans la dégradation de l'aptitude à la conduite automobile induite par la privation de sommeil et dans l'efficacité de contre-mesures, cette étude va tenter de déterminer si le polymorphisme de certains gènes ou la concentration de certaines hormones impliquées dans la régulation du cycle veille/sommeil peuvent expliquer les différences inter-individuelles. Les performances cognitives basales des sujets pourraient aussi expliquer ces différences interindividuelles.

Expérimentations réalisées

Effet de la lumière bleue versus le café sur la conduite nocturne sur autoroute : une étude sur les différences inter-individuelles (France)

Jacques Taillard, Aurore Capelli, Patricia Sagaspe, Colette Fabrigoule, Stéphanie Lallemand, Damien Léger, Maxime Elbaz, Pierre Philip

SANPSY (CNRS 3413 - CHU de Bordeaux, Université Bordeaux)

Centre du Sommeil et de la Vigilance- (Service de Physiologie, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris)

Objectifs de l'étude

Objectif principal

Comparer les effets d'une exposition continue à la lumière bleue durant la conduite à ceux du café (2*200 mg de caféine) et d'un placebo sur les performances de conduite durant 4 heures sur autoroute chez des volontaires sains jeunes (20-25 ans) et matures (40-50 ans).

Objectifs secondaires

Déterminer l'effet de l'âge sur l'efficacité des contre-mesures.

Déterminer les différences individuelles (cognitive, génétique et hormonale) dans la dégradation des fonctions neuro-comportementales et dans l'efficacité des contre-mesures étudiées.

Déterminer les effets de la lumière bleue sur la quantité et la qualité du sommeil de récupération (post conduite).

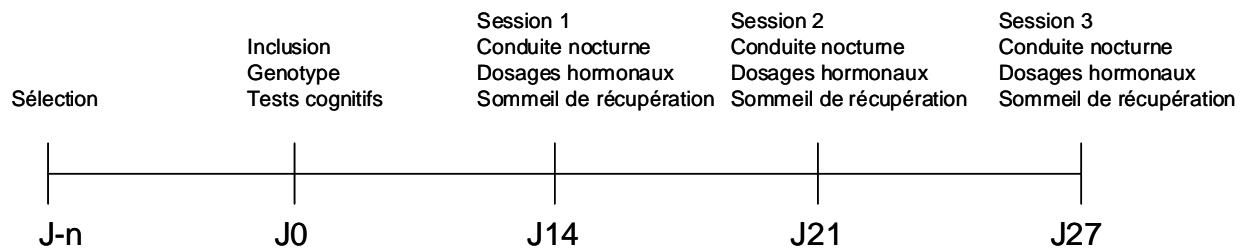
Méthodologie expérimentale

Plan expérimental

Il s'agit d'une étude interventionnelle : Etude ouverte, randomisée, crossover, comparative versus une contre-mesure de référence : le café (2*200 mg de caféine) et un placebo.

L'étude était divisée en deux parties:

1. **une période de sélection** sans traitement entre les visites de sélection et d'inclusion pour vérifier l'absence de critères d'exclusion par questionnaire, par enregistrements polygraphiques (troubles respiratoires nocturnes et mouvements périodiques au cours du sommeil) et par actimétrie (efficacité du sommeil et durée du sommeil)
2. **une période de traitement**, où chaque volontaire recevait de façon randomisée soit une exposition continue à la lumière bleue pendant la conduite ou 2*200 mg de caféine ou un placebo de caféine avant le départ et pendant la pause, avec au moins une semaine entre chaque traitement.



Sélection des participants

Critères d'inclusion :

- Volontaire sain
- De sexe masculin
- Caucasiens
- Age compris entre 20-25 ans ou 40-50 ans,
- IMC < 25 et >18
- Buveur modéré de café (2-3 tasses par jour)
- Conducteur non-professionnel, ayant leur permis de conduire depuis au moins un an et conduisant entre 10000 et 20000 km par an
- Sujet du matin ou du soir (score au questionnaire de Horne >58 ou < 42 pour les sujets jeunes et > 64 or < 53 pour les sujets d'âge moyen).

Le consentement informé du patient était obtenu à l'inclusion.

Critères d'exclusion :

- Psychopathologie (score à la SCL-90R > 60 pour le score global et pour les 4 traits anxiété, dépression, psychotique et paranoïa)
- Trouble du sommeil (Item du Basic Nordic Sleep Questionnaire > 3)
- Somnolence diurne excessive (score à l'Epworth > 9)
- Index d'apnées/hypopnées > 5 (validé par polygraphie)
- Index de mouvements périodiques > 14 (validé par polygraphie)
- Efficacité du sommeil < 85 % (estimée par actimétrie pendant 7 jours consécutifs)
- Toxicomanie, dépendance à l'alcool pendant les 6 derniers mois
- Travailleur posté ou voyage trans-méridien dans le mois qui précède l'inclusion,
- Maladie sévère traitée ou non (troubles psychiatriques, troubles neurologiques, troubles du sommeil, hépatiques, insuffisance rénale, diabète non stabilisé, troubles cardiovasculaires, troubles respiratoires, troubles digestifs,...)

Traitement

Lumière bleue

La lumière bleue (goLITE BLU ®, Philips, NL) était émise par des diodes électroluminescentes (LED) de longueur d'ondes spectrales de 468 nm ± 8 nm. La source lumineuse (14 x 14 2.5 cm x) était située au milieu du tableau de bord à 75cm des yeux du participant avec un angle visuel horizontal de 25°. Ce dispositif léger était utilisé selon les recommandations du fabricant pour augmenter la sécurité et éviter le danger de la lumière bleue. La luminance au niveau de l'œil était de l'ordre de 20 lux avec une intensité lumineuse de 7.4µw/cm².

Café

Chaque volontaire buvait 125 ml de café (environ 1 demi-tasse à café, contenant 200 mg de caféine) ou 125 ml de placebo (contenant 15 mg de café) 30 minutes avant la conduite automobile et 2 heures après le début de la conduite automobile.

Le café et le placebo étaient préparés à partir de café instantané (normal ou décaféiné) fourni par Nestlé. Le café contenait 4,25 % de caféine et le placebo (café décaféiné) en contenait moins de 0,3%. Le placebo et le café n'étaient pas reconnaissables ni par le goût ni par l'apparence.

Critères d'évaluation

Critère principal d'efficacité :

Nombre de franchissements inappropriés de lignes latérales (FILL)

Critères secondaires d'efficacité :

- Déviation standard de la position du véhicule
- Position latérale du véhicule sur la voie
- Somnolence subjective pendant la conduite
- Latence d'endormissement des 3 nuits qui suivaient l'expérimentation
- Heure de coucher des 3 nuits qui suivaient l'expérimentation
- Efficacité du sommeil des 3 nuits qui suivaient l'expérimentation

Autres critères secondaires :

- Chronotype
- Sensibilité subjective à la caféine
- Polymorphisme de PER3, COMT, ADORA2A et ADA
- Concentration salivaire du cortisol collectée avant et après le voyage et après la nuit de récupération

Méthodes Cliniques d'Investigation

EFFICACITE

Sessions de Conduite

Pour chaque session de conduite (Lumière bleue, caféine, et placebo de caféine), tous les participants conduisaient 400 km sur une autoroute pendant 4 heures. Après 2 heures de conduite (200 km), ils effectuaient une pause de 15 minutes. La conduite nocturne commençait à 01h00 et s'arrêtait à 05h15. Au début, milieu et fin de conduite, ils estimaient leur somnolence et leur fatigue subjectives. Après la conduite, le sommeil de récupération était enregistré au laboratoire. Des prélèvements salivaires étaient collectés avant et après le voyage et après la nuit de récupération.

Les sujets devaient maintenir un cycle veille/sommeil régulier (vérifié par actimétrie) les trois jours qui précédaient chaque session de conduite.

Le critère principal de conduite est le nombre de franchissements inappropriés de lignes latérales (FILL) Les FILL étaient identifiés par le système vidéo Automotiv Continental ®, qui mesure et enregistre la position latérale (en cm) de la voiture (10 mesures/seconde) du marquage au sol de la route (lignes latérales). Ce système vidéo est calibré selon les caractéristiques des voies d'autoroute. Un FILL est comptabilisé quand la voiture traverse une ligne latérale droite ou gauche, indépendamment de la durée et de l'amplitude du croisement. Ne sont pas pris en compte les manœuvres de dépassement ou toutes autres actions

nécessaires à la conduite. Chaque FILL est confirmé manuellement en vérifiant les enregistrements en vidéo. La personne qui vérifiait les FILL ne connaissait pas les conditions de conduite. La position latérale est définie comme 0 lorsque la voiture est au centre de la voie, des valeurs positives indiquent une position à droite et des valeurs négatives à gauche. L'écart-type de la position de la voiture (en cm), calculé en fonction de la position latérale, indique la stabilité de la voiture, est utilisée comme un autre paramètre pour identifier les performances de conduite.

Somnolence Subjective

Les participants devaient évaluer leur somnolence sur l'échelle de Somnolence de Karolinska. Cette échelle est composée de 9 points, allant de 1 = « très éveillé » à 9 = « très somnolent, avec de grands efforts pour rester éveillé, luttant contre le sommeil ».

Polysomnographie

3 électroencéphalogrammes (F3/A2, C3/A2, O1/A1), 1 électromyogramme, 2 électrooculogrammes, et 1 électrocardiogramme étaient réalisés pendant la nuit suivant la conduite. Les signaux étaient numérisés à un taux d'échantillonnage de 256 Hz et filtrés avec un filtre passe-bas de 35 Hz. Les données étaient analysées manuellement par un technicien spécialiste du sommeil en époques de 30 secondes selon les recommandations du Rechtschaffen et Kales (Rechtschaffen and Kales 1968).

Horaires, quantité et qualité des 3 sommeils postérieurs à l'expérimentation

La durée de sommeil, la qualité et les horaires étaient évalués objectivement par actigraphie (Actiwatch®, Cambridge Neurotechnology, le Royaume-Uni). Ce dispositif contrôle les mouvements du poignet non dominant et permet le calcul du sommeil et des réveils nocturnes. Le temps passé au lit correspond à la durée comprise entre l'heure de coucher et l'heure de lever. L'efficacité de sommeil correspond à la durée totale de sommeil sur le temps passé au lit exprimé comme un pourcentage.

TYPAGE DES SUJETS

ADN Génomique (PER3, COMT, ADA, ADORA2A)

L'ADN génomique était extrait sous forme de 2 échantillons de 5 ml de sang chacun (tube avec solution d'EDTA).

Cortisol salivaire

La salive était directement collectée dans des tubes par prélèvement buccal. Les échantillons collectés étaient conservés à -18°C avant leur analyse. Les concentrations de cortisol salivaire étaient déterminées par RIA.

Identification du Chronotype

Le chronotype était déterminé par le questionnaire de Horne et Ostberg (Horne and Ostberg 1976). Ce questionnaire est constitué de 19 items portant sur les heures de lever et de coucher de l'individu interrogé, sur ses heures préférées d'activité physique et mentale, et sur son alerte après le lever et avant le coucher. Ce questionnaire est principalement composé de questions avec 4 choix possibles.

Détermination de la sensibilité à la caféine

Les sujets reportant des perturbations de leur sommeil nocturne après une prise de caféine dans l'après-midi étaient considérés comme sensibles à la caféine. Les sujets ne reportant pas

de difficultés à dormir après une prise de caféine dans l'après-midi étaient considérés comme insensibles à la caféine.

Tests cognitifs : Evaluation des composantes attentionnelles

- Alerte tonique et phasique : pour cette épreuve, on propose au sujet une condition simple sans signal avertisseur sonore. Dans une seconde condition, le sujet reçoit un signal sonore ayant le rôle d'avertisseur. (Test informatisé).
- *Vigilance*: l'objectif est de mesurer la capacité du sujet à soutenir son attention durant de longues périodes de temps dans une tâche où le stimulus à détecter a une fréquence rare. (Test informatisé)
- Attention divisée : cette épreuve consiste à placer le sujet dans une situation de double-tâche au cours de laquelle il doit traiter plusieurs stimuli simultanément. L'épreuve se compose d'abord d'une épreuve visuelle, puis d'une épreuve auditive et d'une épreuve qui combine les deux. (Test informatisé)
- *Attention sélective* par le test du Barrage de Zazzo (version en 8 lignes) : il se constitue de 8 lignes de signes cibles et de signes distracteurs distribués de façon aléatoire. Le signe cible est présenté en haut de la feuille. Le sujet doit barrer ligne après ligne tous les signes cibles rencontrés, le plus rapidement possible. Le temps mis par le sujet est recueilli toutes les 4 lignes et les erreurs en termes d'omissions ou de distracteurs barrés sont relevées. (Test papier-crayon)

Tests cognitifs : Evaluation des Fonctions Exécutives

Inhibition

- *Go/No-Go* : le sujet doit réagir sélectivement à un type donné de stimuli (essais « Go ») et non à d'autres (essais « No Go »). Le nombre d'essais « Go » est deux fois supérieur à celui des essais « No Go ». Cette épreuve permet d'évaluer les capacités d'inhibition motrice. On mesure les temps de réaction et le pourcentage d'erreurs. (Test informatisé)
- *Incompatibilité* : lors de l'épreuve d'incompatibilité, la tendance aux interférences est testée par une incompatibilité stimulus – réponse. Des flèches dirigées vers la droite ou vers la gauche apparaissent à droite ou à gauche d'un point de fixation central. Le sujet a pour tâche de réagir au sens indiqué par la flèche. Si le côté d'apparition de la flèche et son orientation ne correspondent pas, on parle d'incompatibilité ; dans le cas contraire, on parle de compatibilité. On mesure les temps de réaction et le pourcentage d'erreurs dans les deux conditions. (Test informatisé)

Vitesse de Traitement

- *TMT-A* : le « Trail Making Test » se compose de deux parties : A et B. La partie A consiste à relier, le plus rapidement et avec le moins d'erreurs possible, en ordre croissant des chiffres disposés de manière aléatoire sur une feuille au format A4. Le temps de passation et le nombre de bons déplacements sont recueillis. (Tests papier-crayon)
- *Codes de la WAIS-R* : une table de correspondance entre neuf chiffres et neuf symboles est disposée en haut d'une page A4. Sous cette table, des lignes de chiffres et des cases vides sont présentées, le sujet doit alors compléter le plus de cases possibles en 90 secondes avec les symboles qui correspondent aux chiffres. (Tests papier-crayon)

Flexibilité

- *TMT-B* : sur une feuille A4 sont disposés de façon aléatoire des chiffres et des lettres. Le sujet doit relier les chiffres et les lettres en respectant l'ordre croissant et en alternant

systématiquement entre les chiffres et les lettres (1 – A – 2 – B – 3 ...). Le temps de passation et le nombre de bons déplacements sont recueillis. (Tests papier-crayon)

- Flexibilité du TEA : des paires de stimuli (1 lettre et 1 chiffre) sont présentées simultanément à l'écran. Le sujet doit appuyer sur la touche droite ou gauche en fonction de l'emplacement de la cible. La cible est alternativement une lettre puis un chiffre puis une lettre etc... On mesure les temps de réaction et le pourcentage d'erreurs pour les essais « lettre » et « chiffre » séparément. (Tests informatisé)

Mémoire de travail et stratégie de recherche en mémoire

- Mémoire de travail (tâche de remise à jour) : cette épreuve vise à mesurer les capacités de stockage temporaire de l'information et de traitement, de manipulation et de mise à jour de l'information. Le principe de cette tâche consiste à présenter des nombres qui doivent être comparés à ceux présentés antérieurement (n-2). La répétition du même nombre après un intervalle fixé doit être repérée, obligeant le sujet à garder en permanence en mémoire l'avant-dernier chiffre. On mesure les temps de réaction et le pourcentage d'erreurs. (Test informatisé)

SELECTION

Actimétrie

Un actimètre était utilisé pour quantifier la durée et la qualité de sommeil des volontaires. Cet appareil enregistre les mouvements corporels et permet le calcul des principaux épisodes de sommeil et d'éveil nocturnes.

Le temps passé au lit (Time In Bed : TIB) était calculé comme la différence entre l'heure de coucher le soir et l'heure de lever le matin. L'efficacité de sommeil était calculée comme le ratio du temps passé endormi (Total Sleep Time : TST) sur le temps passé au lit, et exprimée en pourcentage (efficacité de sommeil = $(TST/TIB) \%$).

Pour écarter tout désordre de rythme veille-sommeil, chaque participant portait l'actimètre au poignet pendant 7 jours avant d'être inclus dans l'étude. Les sujets étaient inclus s'ils avaient une efficacité de sommeil d'au moins 85% sur les 7 jours d'enregistrement. Les volontaires devaient respecter un rythme veille-sommeil régulier et étaient enregistrés par actimétrie pendant les 3 jours précédant chaque session expérimentale.

Polygraphie

Une polygraphie nocturne (flux nasal, saturation en oxygène, deux sangles respiratoires (thoracique et abdominale), un capteur de ronflement, un capteur de position, et mouvement des jambiers) était réalisée pour éliminer les sujets souffrant de troubles du sommeil. Les sujets présentant un IAH (Index d'Apnée-Hypopnée) supérieur à 5 et/ou un index de MPS (Mouvements Périodiques du Sommeil) supérieur à 14 étaient exclus de l'étude.

Rythmes (patterns) habituels de sommeil

Les rythmes habituels de sommeil, la qualité de sommeil, les besoins, ainsi que l'hygiène de sommeil étaient évalués par le Basic Nordic Sleep Questionnaire (BNSQ). Ce questionnaire, constitué de 22 items, permet d'évaluer la qualité de sommeil sur les 3 mois précédents par une échelle de fréquence allant de 0 : « jamais ou moins d'une fois par mois » à 5 : « presque tous les jours ou tous les jours » (Partinen and Gislason 1995).

Somnolence

La somnolence diurne chronique était attestée par l'échelle de somnolence d'Epworth qui permet au sujet d'évaluer sa tendance à s'endormir dans 8 situations différentes de la vie quotidienne.

Symptom Check-List (SCL-90R)

La mise en évidence de psychopathologie était attestée par la SCL-90R.

Les 90 items de ce questionnaire sont quottés sur une échelle de type Lickert en 5 points indiquant le taux de manifestation des symptômes durant la période de référence (7 jours précédents).

Ceci permet de mesurer l'intensité des symptômes dans 9 sous échelles différentes.

Il a été montré que ce questionnaire avait une bonne fiabilité comme sa consistance interne est importante.

Calcul de puissance et analyse statistique

Nombre de sujets nécessaires

La taille de l'échantillon (G power software), afin de déterminer une légère différence entre les deux contremesures (caféine et lumière bleue) avec une puissance de 90 % et une erreur de type 1 = 5 %, était de 48 sujets (24 sujets jeunes et 24 sujets matures).

Avec

un effet de taille $f = 0.30$,

$\alpha_{\text{err prob}} = 0.05$

et une puissance $(1 - \beta_{\text{err prob}}) = 0.9$,

Analyse des données

Les performances de conduite et les enregistrements actimétriques ont été analysées à l'aide d'une analyse en modèle mixte linéaire utilisant une structure de covariance de type symétrie composée.

Pour les performances de conduites, les variables dépendantes étaient la position latérale moyenne, le nombre de franchissement inapproprié de lignes latérales et l'écart-type moyen de la position de la voiture (weaving), tandis que les facteurs prédictifs étaient l'âge (jeunes contre âges moyens), la contremesure (placebo versus café versus lumière bleue), la session de conduite (première versus seconde), le chronotype (matin versus soir) et la sensibilité à la caféine (sensible versus insensible). Pour des enregistrements d'actimétrie, les variables dépendantes étaient l'efficacité de sommeil, le temps total de sommeil et l'heure de coucher enregistrés après les sessions de conduite, tandis que les facteurs prédictifs étaient l'âge (jeunes contre âges moyens), la contremesure (placebo versus café versus lumière bleue) et le jour d'enregistrement (premier versus second versus troisième). On considère les sujets comme un facteur aléatoire, constant pour chaque condition. Le modèle saturé a été appliqué et le modèle mixte final incluait tous les effets principaux et les interactions. Le test post-hoc de Différence Significative Minimale (LSD) de Fisher était effectué si des différences significatives étaient retrouvées. Le logiciel de statistique SPSS® (Version 18; Chicago, USA) a été utilisé pour toutes les analyses.

Résultats

Huit données sur 288 n'ont pas été incluses dans l'analyse. Elles concernent 5 conducteurs qui n'ont pas réussi à finir la deuxième session de conduite parce qu'ils étaient trop somnolents pour conduire. Trois sessions incomplètes de conduite étaient sous placebo, 2 sous café et 3 sous exposition continue à la lumière bleue.

Comme quelques participants se sont plaints d'éblouissement pendant l'exposition continue à la lumière bleue et comme la variabilité de performance de conduite (FILL) était importante pour cette condition de conduite [l'erreur Standard (SE) pour la lumière Bleue = 6.15, pour le Placebo = 5.12 et pour le Café = 2.72)], une classification hiérarchique basée sur la méthode de Ward a été utilisée pour vérifier si tous les participants ont conduit de la même manière sous lumière bleue. Le résultat a montré que 8 participants présentaient un nombre de FILL plus important (102.38 ± 13.22) que les autres (14.58 ± 2.22). Les données de ces 8 participants (3 jeunes et 5 d'âge moyen) ont été ainsi supprimées de l'analyse. Les autres participants ont déclaré que la lumière bleue n'avait aucune incidence sur leur confort visuel.

Position latérale

La position latérale de la voiture était de $23.00 \text{ cm} \pm 1.65$ (vers la droite) sous placebo et plus près du centre de la voie sous caféine et sous l'exposition continue à la lumière (19.55 ± 1.40 , $P=0.004$ et 20.94 ± 1.50 , $P=0.004$ respectivement).

Nombre de franchissements inappropriés de lignes latérales (FILL)

Les deux contre-mesures ont amélioré les performances de conduite : le nombre de franchissements inappropriés de lignes latérales est inférieur sous caféine (12.51 ± 2.08 , $P=0.001$) et sous exposition continue à la lumière bleue (14.58 ± 2.18 , $P=0.003$) que sous placebo (26.42 ± 3.86) (Figure 2). Un effet significatif du moment de conduire a été aussi trouvé, indiquant un nombre de FILL plus important pendant la deuxième session de conduite (21.32 ± 2.64) que pendant la première (14.59 ± 2.07 , $P=0.001$). Aucun effet significatif de l'âge, du chronotype ou de la sensibilité à la caféine n'a été trouvé et aucune interaction significative n'a également été trouvée.

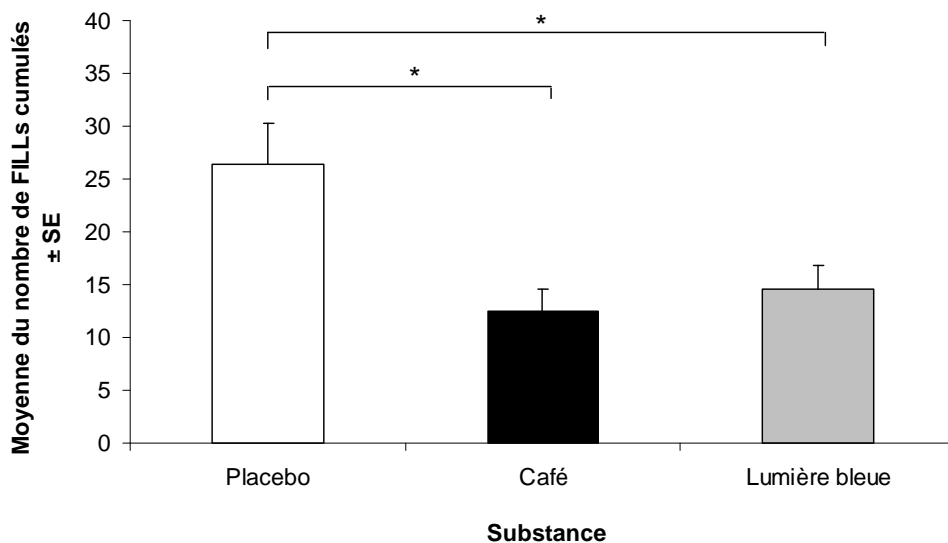


Figure 2 : Moyenne du nombre cumulé de franchissements inappropriés de ligne latérale

* $P < 0.01$

Stabilité du véhicule

Il existe un effet significatif pour les contre-mesures et la session de conduite. En effet, l'écart (la déviation) était plus petit avec le café (24.74 ± 0.6 , $P=0.001$) qu'avec le placebo (28.56 ± 0.91) et a eu tendance à être plus petit avec l'exposition légère bleue continue (26.87 ± 0.74 , $P=0.051$). De plus, un écart (une déviation) plus grand a été trouvé pendant la deuxième session de conduite (25.53 ± 0.53) que pendant la première (27.99 ± 0.73 , $p=0.001$). Aucun effet significatif n'a été trouvé en ce qui concerne l'âge, le chronotype ou la sensibilité à la caféine et aucune interaction n'a été trouvée.

Somnolence subjective

L'estimation de la somnolence mesurée par l'échelle de Karolinska dépend de l'âge ($P=0.01$), les sujets matures s'estiment plus alertes (5.94 ± 0.22) que les sujets jeunes (6.83 ± 0.15 , $p=0.007$). Le facteur session a aussi un effet significatif ($P < 0.001$), indiquant une somnolence plus importante au cours de la 2ème session de conduite (6.96 ± 0.17) que pendant la première (5.85 ± 0.19 , $p=0.001$). Finalement, une interaction significative substance x session de conduite a été trouvée ($P < 0.005$, Figure 3) : au cours de la première session de conduite, les participants se sont évalués plus alertes avec la lumière bleue qu'avec le placebo ($p=0.010$) tandis que pendant la 2ème session de conduite, des participants se sont évalués plus alertes sous placebo qu'avec le café et la lumière bleue (respectivement, $p=0.027$ et $p=0.010$).

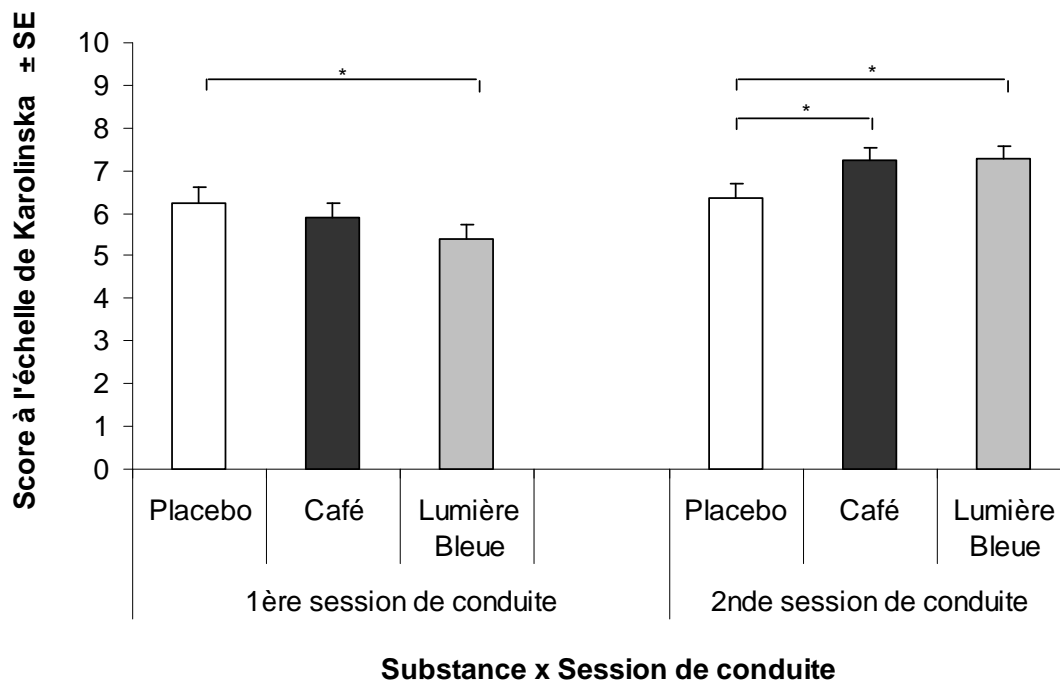


Figure 3 : Somnolence subjective sous les différentes contremesures en fonction des sessions de conduite.

Horaire, quantité et qualité du sommeil pendant les trois nuits qui suivent l'exposition

Efficacité du sommeil

Les résultats indiquent un effet significatif pour l'âge. En effet, les sujets matures ont une efficacité de sommeil plus élevée (89.36 ± 0.89) que les sujets jeunes (85.24 ± 0.86 , $P < 0.001$). Aucun effet de la contremesure n'a été trouvé.

Temps total de sommeil

Il existe un effet jour, indiquant un temps de sommeil plus long le premier jour (455.85 ± 9.62) que pour le troisième jour (421.62 ± 9.85 , $P=0.01$) ou le deuxième jour (389.90 ± 9.64 , $P=0.001$). Aucun effet de la contre mesure n'a été trouvé.

Heure de coucher

L'heure de coucher dépend de l'Age et du Jour. Des sujets d'âge moyen se couchent plus tôt ($23h44 \pm 7$ minutes) que les sujets jeunes ($1h25 \pm 12$ minutes, $P < 0.001$). Les participants se couchent plus tôt le premier jour ($0h16 \pm 12$ minutes) que le second ($0h56 \pm 13$ minutes, $P=0.006$). Aucun effet de la contre mesure n'a été trouvé.

ADN génomique et dosages cortisol

Les dosages de l'ADN Génomique (PER3, COMT, ADA, ADORA2A) et du cortisol salivaire sont en cours.

Profil cognitif

Si le profil cognitif contribue aux performances en situation de conduite réelle et induit des différences individuelles dans l'efficacité des contre mesures, nous nous attendons à observer des associations positives entre performances cognitives et performances de conduites dans les 3 conditions de contre mesure.

L'analyse des résultats est résumée par les tableaux 2, 3 et 4 pour l'écart type de la position sur la route et les tableaux 5, 6 et 7 pour les franchissements de ligne non appropriés, avec T1, au cours des 2 premières heures de conduite et T2, au cours des 2 heures suivantes.

Seules les corrélations significatives y sont présentées.

Pour la condition placebo, l'écart type de la déviation standard est associé à 1 test cognitif à T1 (Set Test) et à 6 tests à T2 (Stroop, Set test, Alerte phasique, Incompatibilité et flexibilité). Le nombre de franchissement de ligne est quant à lui associé aux performances cognitives à 3 tests à T1 (attention divisée, Incompatibilité et vigilance) et à 8 tests à T2 (TMT, Set test, Alerte, Attention divisée, Incompatibilité, Flexibilité, Mémoire de travail et vigilance).

Pour la condition caféine, l'écart type de la déviation standard est associé à 1 test cognitif à T1 (Set Test) et à 3 tests à T2 (Codes, Set test et attention divisée). Le nombre de franchissement de ligne est associé aux performances cognitives à 2 tests à T1 (Barrage et Set test) et à 1 test à T2 (Stroop).

Pour la condition lumière bleue, l'écart type de la déviation standard est associé à 2 tests cognitifs à T1 (Attention divisée et Vigilance) et à 2 tests à T2 (Stroop et Set Test). Le nombre de franchissement de ligne est associé aux performances cognitives à 2 tests à T1 (Barrage et Set test) et à 3 tests à T2 (Attention divisée, Flexibilité et Vigilance).

Ainsi, nous observons que de nombreuses variables cognitives sont associées avec les performances de conduite, confortant ainsi l'hypothèse d'un lien entre performances cognitives et répercussion de la privation de sommeil sur les aptitudes de conduite.

Dans la condition placebo, ces associations sont plus nombreuses. Ces résultats nous amènent à penser que l'utilisation de contre mesures à la somnolence au volant pourrait impliquer une diminution des différences interindividuelles liés aux performances cognitives.

Par ailleurs, l'augmentation des associations entre tests cognitifs et performances de conduite entre T1 et T2, notamment dans la condition placebo, pourrait révéler une augmentation de la vulnérabilité à la privation de sommeil pour les individus présentant les performances cognitives les plus faibles.

Toutefois le nombre de variables cognitives étant trop important pour proposer une interprétation claire de ces résultats, nous projetons de réaliser des analyses plus complexes (Analyses en composantes principales, Analyses hiérarchiques, ...). Ces analyses nous permettront de déterminer quelles sont les composantes cognitives les plus associées aux performances de conduite en situation de privation de sommeil. Elles nous permettront également de délimiter des profils cognitifs individuels afin de les mettre en lien avec les performances de conduites selon les différentes contre mesures utilisées et selon la durée de la situation de conduite nocturne.

	T1	T2	
Placebo	Barrages Zazzo	X	X
	Codes	X	X
	TMT	X	X
	STROOP	X	Nb réponses correctes au stroop planche interférence (tau(44)=-0,242, p=.03)
	Set Test	Nb erreur non corrigées (tau(47)=0,247, p=.03)	Nb erreur non corrigées (tau(44)=0,298, p=.01)
	Alerte	X	Tr moyen condition avec signal avertisseur (r(44)=0,315, p=.03)
	Attention divisée	X	X
	Incompatibilité	X	Tr moyen pour la condition compatible (r(44)=0,360, p=.017) Tr moyen pour la condition incompatible (r(44)= 0,379, p=.011)
	Flexibilité	X	Tr moyen a l'épreuve lettre en tâche seule (r(44) = 0,316, p=.036) Tr moyen a l'épreuve chiffre en tâche seule (r(44)= 0,360, p=.016)
	Mémoire de travail	X	X
	Vigilance	X	X

Tableau 2 : Corrélations significatives entre l'écart-type de la position et les performances aux tests cognitifs à T1 et T2 pour la condition Placebo

	T1	T2	
Caféine	Barrages Zazzo	X	X
	Codes	X	Nb d'erreurs (r(45)=0,257, p=.031)
	TMT	X	X
	Stroop	X	X
	Set Test	Nb de réponses correctes a 15" (r(47)=0,422, p=.003) Nb de réponses correctes a 30" (r(47)=0,382, p=.008) Nb erreur non corrigées (tau=0,323, p=.005)	Nb erreur non corrigées (tau(45)=0,274, p=.018)
	Alerte	X	X
	Attention divisée	X	Ecart-type des tr pour la tâche visuelle en tâche double (r(45)=0,321, p=.0,032)
	Incompatibilité	X	X
	Flexibilité	X	X
	Mémoire de travail	X	X
	Vigilance	X	X

Tableau 3 : Corrélations significatives entre l'écart-type de la position et les performances aux tests cognitifs à T1 et T2 pour la condition Caféine

	T1	T2	
Lumière bleue	Barrages Zazzo	X	X
	Codes	X	X
	TMT	X	X
	Stroop	X	Nb réponses correctes planche interférence (tau(45)=-0,274, p=.017)
	Set Test	Nb réponses avec doute (tau(48)=0,232, p=.047)	Nb de réponses correctes a 30" (r(45)=0,335, p=.024) Nb erreur non corrigées (tau(45)=0,272, p=.019) Nb réponses avec doute (tau(45)=0,262, p=.029)
	Alerte	X	X
	Attention divisée	Ecart type des tr pour la tâche visuelle en tâche seule (r(48)=0,293, p=.043)	X
	Incompatibilité	Tr moyen pour la condition incompatible (r(48)=0,363, p=.011)	X
	Flexibilité	X	X
	Mémoire de travail	X	X
	Vigilance	X	X

Tableau 4 : Corrélations significatives entre l'écart-type de la position et les performances aux tests cognitifs à T1 et T2 pour la condition Lumière bleue

		T1	T2
Placébo	Barrages Zazzo	X	X
	Codes	X	X
	TMT	X	Tr au TMT A (r(44)=0,306, p=.044)
	Stroop	X	X
	Set Test	X	Nb erreur non corrigées (tau(44)=0,238, p=.045)
	Alerte	X	Tr moyen condition sans signal (r(44)= 0,411, p=.006) Tr moyen condition avec signal (r(44)=0,485, p=.001) Ecart-type des tr condition avec signal (r(44)=0,427, p=.004)
	Attention divisée	Ecart type des tr pour la tâche visuelle en tâche seule (r(47)=0,490, p=.000) Tr moyen pour la tâche auditive en tâche seule (r(47)=0,413, p=.004)	Tr moyen pour la tâche visuelle en tâche seule (r(44)=0,490, p=.001) Ecart type des tr pour la tâche visuelle en tâche seule (r(44)=0,362, p=.016) Tr moyen pour la tâche auditive en tâche seule (r(44)=0,385, p=.010)
	Incompatibilité	Tr moyen pour la condition incompatible (r(47)= 0,312, p=.033)	Tr moyen pour la condition compatible (r(44)=0,420, p=.005) Tr moyen pour la condition incompatible (r(44)=0,459, p=.002)
	Flexibilité	X	Tr moyen a l'épreuve lettre en tâche seule (r(44)=0,473, p=.001) Tr moyen a l'épreuve chiffre en tâche seule (r(44)=0,498, p=.001) Tr moyen a l'épreuve chiffre en alternance (r(44)= 0,314, p=.038)
	Mémoire de travail	X	Tr moyen a l'épreuve (r(44)=0,368, p=.014)
Vigilance	Nb d'omissions Pour Les 15 Premières Minutes (Tau(47)=0,248, P=.032) Nb d'omissions Pour Les 15 Dernières Minutes (Tau(47)=0,324, P=.004)	Nb De Réponses Correctes Pour Les 15 Dernières Minutes (Tau(44)=-0,292, P=.012) Nb d'omissions Pour Les 15 Dernières Minutes (Tau(44)=0,292, P=.012)	

Tableau 4 : Corrélations significatives entre l'écart-type de la position et les performances aux tests cognitifs à T1 et T2 pour la condition Lumière bleue

		T1	T2
Placébo	Barrages Zazzo	X	X
	Codes	X	X
	TMT	X	Tr au TMT A (r(44)=0,306, p=.044)
	Stroop	X	X
	Set Test	X	Nb erreur non corrigées (tau(44)=0,238, p=.045)
	Alerte	X	Tr moyen condition sans signal (r(44)= 0,411, p=.006) Tr moyen condition avec signal (r(44)=0,485, p=.001) Ecart-type des tr condition avec signal (r(44)=0,427, p=.004)
	Attention divisée	Ecart type des tr pour la tâche visuelle en tâche seule (r(47)=0,490, p=.000) Tr moyen pour la tâche auditive en tâche seule (r(47)=0,413, p=.004)	Tr moyen pour la tâche visuelle en tâche seule (r(44)=0,490, p=.001) Ecart type des tr pour la tâche visuelle en tâche seule (r(44)=0,362, p=.016) Tr moyen pour la tâche auditive en tâche seule (r(44)=0,385, p=.010)
	Incompatibilité	Tr moyen pour la condition incompatible (r(47)= 0,312, p=.033)	Tr moyen pour la condition compatible (r(44)=0,420, p=.005) Tr moyen pour la condition incompatible (r(44)=0,459, p=.002)
	Flexibilité	X	Tr moyen a l'épreuve lettre en tâche seule (r(44)=0,473, p=.001) Tr moyen a l'épreuve chiffre en tâche seule (r(44)=0,498, p=.001) Tr moyen a l'épreuve chiffre en alternance (r(44)= 0,314, p=.038)
	Mémoire de travail	X	Tr moyen a l'épreuve (r(44)=0,368, p=.014)
Vigilance	Nb d'omissions Pour Les 15 Premières Minutes (Tau(47)=0,248, P=.032) Nb d'omissions Pour Les 15 Dernières Minutes (Tau(47)=0,324, P=.004)	Nb De Réponses Correctes Pour Les 15 Dernières Minutes (Tau(44)=-0,292, P=.012) Nb d'omissions Pour Les 15 Dernières Minutes (Tau(44)=0,292, P=.012)	

Tableau 5 : Corrélations significatives entre le nombre de franchissements de ligne inappropriés et les performances aux tests cognitifs à T1 et T2 pour la condition Placébo

	T1	T2	
Caféine	Barrages Zazzo	Nb de réponses correctes a 4 lignes (tau(47)=0,260, p=.032)	X
	Codes	X	X
	TMT	X	X
	Stroop	X	Nb de réponses correctes planche interférence (tau(45)=-0,232, p=.047)
	Set Test	Nb de réponses a 15" (r(47)=0,291, p=.047)	X
	Alerte	X	X
	Attention divisée	X	X
	Incompatibilité	X	X
	Flexibilité	X	X
	Mémoire de travail	X	X
Vigilance	X	X	

Tableau 6 : Corrélations significatives entre le nombre de franchissements de ligne inappropriés et les performances aux tests cognitifs à T1 et T2 pour la condition Caféine

	T1	T2	
Lumière bleue	Barrages Zazzo	X	X
	Codes	X	X
	TMT	X	X
	Stroop	X	X
	Set Test	X	X
	Alerte	X	X
	Attention divisée	Nb d'erreurs A La Tache Auditive Seule (Tau(48)=0,260, P=.033) Ecart Type Des TR Pour La Tâche Visuelle En Tâche Seule (R(48)=0,539, P=.000)	Ecart Type Des TR Pour La Tâche Visuelle En Tâche Seule (R(45)= 0,335, P=.025)
	Incompatibilité	X	X
	Flexibilité	X	Tr moyen a l'épreuve chiffre en tâche seule (r(45)=0,388, p=.008) Ecart type des tr a l'épreuve chiffre en tâche seule (r(45)=0,407, p=.006)
	Mémoire de travail	X	X
Vigilance	Nb d'omissions A La Tâche De Vigilance Pour Les 15 Dernières Minutes (Tau(48)=0,269, P=.017)	Ecart Type Des TR Les 15 Dernières Minutes (R(45)=0,303, P=.043)	

Tableau 7 : Corrélations significatives entre le nombre de franchissements de ligne inappropriés et les performances aux tests cognitifs à T1 et T2 pour la condition Lumière bleue

Discussion

La principale découverte de cette étude contrôlée et randomisée démontre que l'exposition en continue à la lumière bleue pendant la conduite nocturne réduit significativement le nombre de FILL et améliore la stabilité du véhicule en comparaison avec le placebo de caféine et que l'action sur les performances de conduite de cette exposition en continue à la lumière bleue est équivalente à celle de la caféine (la contre-mesure de référence). Les deux contre-mesures ont induit une conduite plus près du centre de la route. L'exposition nocturne et en continue à la lumière bleue est aussi efficace sur des courtes ou longues périodes de conduite et pendant toute la nuit, même au moment du creux circadien. L'effet éveillant de l'exposition en continue à la lumière bleue est observé aussi bien chez les conducteurs âgés que chez les conducteurs d'âge moyen, même si des changements liés à l'âge réduisent la transmission de la lumière, particulièrement celui de la lumière bleue (Turner and Mainster 2008). Chellappa et al. (Chellappa, Viola et al. 2011) ont démontré que les gens homozygotes pour l'allèle PER3 5/5 sont particulièrement sensibles à la lumière enrichie en bleue, donc on pourrait proposer l'exposition en continue à la lumière bleue pendant la conduite nocturne en première intention aux conducteurs présentant ce type d'allèle.

Récemment, nous avons démontré que la stabilité du véhicule diminue lors d'un trajet nocturne effectué sur autoroute (Sagaspe, Taillard et al. 2008) et sa relation avec les détériorations des performances automobile induite par l'alcool (Verster, Taillard et al. 2011). Les performances automobiles observées sous placebo correspondent à celles observées sous une concentration d'alcool dans le sang (BAC) proche de 0.10 %. Les performances automobiles observées sous caféine et sous exposition continue à la lumière bleue correspondent à celles observées sous une concentration d'alcool dans le sang (BAC) proche de 0.08 % (au-dessous des limites légales du Royaume-Uni et de quelques états américains).

Nos résultats sont compatibles avec ceux issus d'essais randomisés qui testaient l'effet de la lumière bleue ou de la lumière enrichie en bleu sur la vigilance et les performances cognitives. Ces études ont démontré que l'exposition nocturne à la lumière bleue améliore les performances d'une tâche d'attention soutenue (Cajochen, Munch et al. 2005; Lockley, Evans et al. 2006; Viola, James et al. 2008; Phipps-Nelson, Redman et al. 2009; Chellappa, Steiner et al. 2011), mais n'améliore pas les tâches faisant appel aux fonctions exécutives (Chellappa, Steiner et al. 2011). A l'opposé de nos résultats, l'exposition à la bleue-légère n'a pas amélioré les performances de conduite testé sur simulateur (Phipps-Nelson, Redman et al. 2009). La différence observée peut être liée au fait que dans l'étude de conduite simulée l'intensité de la lumière bleue était inférieure à celle utilisée dans notre étude (1 lux, 2uw/cm²).

Utilisant des tâches d'attention soutenue, plusieurs études ont démontré une meilleure tolérance à la privation de sommeil des sujets matures (Philip, Taillard et al. 2004; Adam, Retey et al. 2006; Duffy, Willson et al. 2009). Blatter et al. (Blatter, Graw et al. 2006) ont montré que des adultes jeunes et matures présentent la même dégradation des performances au cours de la nuit. Notre étude confirme aussi ces derniers résultats et démontre que la conduite nocturne n'est pas affectée par l'âge (Sagaspe, Taillard et al. 2007).

D'une part, l'exposition nocturne et continue à la lumière bleue de façon occasionnelle n'a aucun effet résiduel sur les horaires de lever et de coucher et sur la quantité du sommeil qui précède l'exposition. D'autre part, 17 % de conducteurs ont éprouvé un inconfort et/ou des problèmes visuels. Cet inconfort a énormément détérioré la capacité de maintenir le véhicule

dans une position stable. Les conducteurs devraient être informés de cet effet secondaire et des conducteurs intolérants à la lumière bleue ne devraient pas utiliser la lumière bleue comme une contre-mesure pour combattre la somnolence au volant. La plainte de certains conducteurs concernant l'éblouissement pourrait être dû au niveau d'irradiance utilisé dans notre étude. Le niveau d'irradiance utilisé dans les précédentes études qui ont démontré l'effet bénéfique de la lumière bleue sur la vigilance nocturne est inférieur au notre (Cajochen, Munch et al. 2005; Lockley, Evans et al. 2006). Pour augmenter la tolérance, nous suggérons d'évaluer un niveau d'irradiance plus bas et/ou une autre localisation de la source lumineuse dans la voiture (par exemple au-dessus de la tête du conducteur) sur les performances de conduite. Même si la source lumineuse utilisée dans cette étude a été évaluée en ce qui concerne la sécurité oculaire (Anderson, Glod et al. 2009), les risques potentiels de dégâts rétinien en raison du danger de la lumière bleue (Algvere, Marshall et al. 2006) ne devraient pas être oubliés particulièrement en ce qui concerne une utilisation à plus long terme.

À cette étape de l'analyse, nous n'avons pas mettre en évidence des différences individuelles (cognitive, génétique et hormonale) dans la dégradation des fonctions neuro-comportementales et dans l'efficacité des contre-mesures étudiées.

Notre étude présente certaines limites, en effet elle a été conduite uniquement chez des sujets masculins à cause des effets du cycle menstruel sur les performances (Wright and Badia 1999). De futures études sont nécessaires pour examiner l'effet des contre-mesures chez des femmes privées de sommeil. De plus, cette étude a évalué seulement l'effet occasionnel de l'exposition continue à la lumière bleue. De futures études devraient examiner l'effet répété (à plusieurs reprises) de l'exposition continue à la lumière bleue.

L'exposition à la lumière bleue, si elle n'éblouit pas les conducteurs, améliore l'aptitude à la conduite nocturne aussi bien que la caféine et peut être utilisée comme une contre-mesure embarquée et préventive à la somnolence au volant induite par une privation de sommeil.

Effets de l'activité physique versus caféine sur les performances en simulation de conduite (France – MCT)

INSERM ERI27 « Mobilités : Cognition & Temporalité » - (UFR STAPS, Université de Caen)

Introduction

Le risque d'accident de la circulation augmente considérablement pendant toute activité nocturne au moment où la rythmicité circadienne et la durée de l'éveil se conjuguent pour diminuer les capacités neurocognitives. A l'instar du temps de réaction, de nombreuses performances psychomotrices se dégradent au bout de 16 heures d'éveil, elles chutent à la tombée du jour pour atteindre des valeurs très basses après le pic de sécrétion nocturne de la mélatonine (Cajochen, Khalsa et al. 1999). Pendant cette période du rythme circadien, la somnolence est considérablement augmentée, ainsi que le risque d'accident dû à une erreur humaine (Akerstedt, Kecklund et al. 2001). En termes de sécurité routière, la somnolence serait responsable d'environ 30% des accidents de la circulation (NTSB 1995). Cependant, il est impossible d'interdire la conduite de nuit et différentes contre-mesures ont été proposées. Les plus connues sont l'arrêt du véhicule pour faire un petit somme ou pour prendre un café ou d'autres substances éveillantes. Une alternative pour stimuler la vigilance pourrait être le recours à l'activité physique (pour revue, Tomporowski 2003). Si on prend l'exemple des processus attentionnels visuels, l'activité physique sous-maximale semble aussi bien augmenter la vitesse d'exécution que réduire les temps de réaction. Ces effets seraient dépendant de l'âge (Pesce, Cereatti et al. 2007).

La littérature sur la privation de sommeil indique aussi que la vigilance est améliorée immédiatement après avoir pratiqué des exercices physiques. L'activité bêta enregistrée sur l'EEG (activité d'éveil) est augmentée après la pratique d'un exercice aérobie ainsi que les processus informationnels et attentionnels.

Cependant aucune étude n'a encore été faite pour savoir si l'exercice physique peut être utilisé comme contre-mesure à la somnolence au volant induite par la privation de sommeil. Notre hypothèse est que les capacités de conduite nocturnes sur simulateur pourraient être améliorées par la réalisation d'un exercice physique modéré. L'utilisation de simulateur de conduite pour faire cette évaluation à l'avantage de pouvoir évaluer une performance globale tout en contrôlant à la fois l'environnement et les exercices physiques imposés grâce à un ergomètre.

Méthode

Détermination de la taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon (G power software), afin de déterminer une légère différence entre les deux contre-mesures (caféine et activité physique) avec une puissance de 90 % et une erreur de type de 5 %, 24 sujets doivent être inclus dans cette étude :

Effect size $f = 0.50$; err prob = 0.05 ; Power (1- err prob) = 0.9

Taille total de l'échantillon estimé : 24 (12 jeunes et 12 matures)

Inclusions

Le tableau 1 fait état des moyennes obtenues sur les 24 participants qui ont été recrutés et répartis dans 2 groupes de 12 jeunes (22,4±3,2 ans) et 12 matures (45,4±2,8 ans). Pour être inclus dans l'étude, ils ne devaient pas présenter de pathologie du sommeil (contrôlé par enregistrement polygraphique), dormir environ 8 heures par nuit (contrôlé par enregistrement actimétrique) et être de chronotype « intermédiaire » (questionnaire de Horne et Ostberg), ils devaient posséder le permis de conduire et parcourir au moins 10 000 km par an. Ils ont tous participé à une épreuve triangulaire d'évaluation de leurs capacités aérobies maximales (VMA) sur cycloergomètre.

Participants	Jeunes		Matures	
	MOYENNE	ET	MOYENNE	ET
Age (années)	21,3	1,5	44,1*	2,8
Taille (cm)	180,7	5,1	179,7	7,9
Poids (kg)	71,0	9,2	77,1	11,2
BMI	21,7	2,1	23,8	1,9
SCL 90 R GSI	42,0	5,3	44,8	5,6
SCL 90 R Anx	42,0	3,6	44,0	5,4
SCL 90 R Dep	44,3	5,7	44,3	6,9
SCL 90 R Psy	45,5	3,5	45,5	3,5
SCL 90 R Par	45,3	5,5	43,6	5,0
H & O	50,3	3,5	58,7	6,0
BNSQ	0,1	0,3	0,1	0,3
ESS	5,5	3,0	6,9	2,7
Sleep efficiency	88,2	4,7	86,5	3,3
Permis depuis (ans)	3,0	1,6	24,3*	5,5
Km/an	14666,7	4811,6	27083,3*	13048,6
Nbre tasses café/jour	1,3	0,6	2,2	1,2
VO2 max	47,5	5,6	42,0	7,1
PMA	291,3	42,6	285,0	44,0
50% PMA	145,6	21,3	142,5	22,0

Tableau 1 : moyenne et écart-type des principales variables caractérisant les groupes de participants à l'expérimentation sur simulateur et en conduite réelle. Aucune différence significative n'a pu être enregistrée entre les 2 groupes à l'exception de l'âge, de l'antériorité dans la conduite et de la distance annuelle parcourue.

Protocole

Les sujets ont porté un actimètre pendant les 3 jours et nuits qui ont précédés les 3 nuits expérimentales.

Pour chacune de ces nuits expérimentales, chaque participant devait arriver au laboratoire à 20 heures. Après un repas standard et identique dans les 3 sessions, il a participé à une activité calme (lecture, jeu de stratégie) en attendant le début des évaluations (figure 1).

Experimental sessions

Each subject comes to the laboratory for 3 experimental sessions during which he has one of the following treatment in a randomized order:

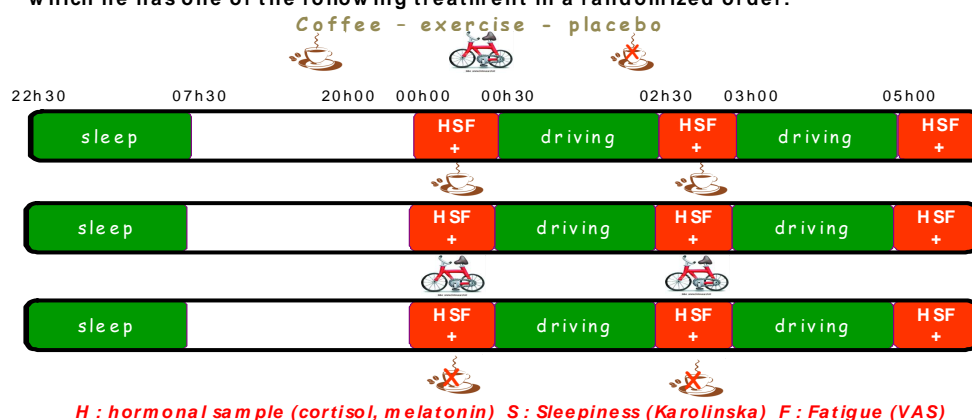


Figure 1 : Protocole expérimentale décrivant la succession des enregistrements effectués sur chaque participant à l'expérimentation

Critères d'évaluations

Les capacités de conduites ont été évaluées sur simulateur pendant 2x2 heures à 00h30 et à 03h00 après soit :

- une prise de caféine (2*200 mg) sous la forme d'une boisson buvable,
- une prise de placebo, sous la forme d'une boisson buvable en tous points identiques sans caféine,
- 20 min d'activité physique, 5 min d'échauffement suivies par 15 min à une intensité constante de 50% de la PMA initialement obtenue pour chaque participant.

La conduite a été faite sur le simulateur INRETS SIM2, développé dans le contrat VIGISIM ANR-05-PDIT-005-01 (Davenne, Lericollais et al. 2012). Elle s'est effectuée sur un trajet d'autoroute très monotone (environnement visuel du tronçon de l'A62 Langon-Agen-Langon, trajet monotone sans autre véhicule en circulation, ni événement susceptible de stimuler la vigilance pour ne pas faire d'interférence.

Chaque participant sélectionné a pris part à des sessions de familiarisation individuelles d'environ 2 heures pour apprendre à utiliser le matériel dans les conditions expérimentales.

Les critères d'évaluation lors de la conduite sont le nombre de sorties de voie, c'est-à-dire le nombre de franchissements inappropriés des lignes matérialisant la chaussée (ILC) et la déviation standard des déviations de la position latérale du véhicule (LD).

Des évaluation **subjectives de la somnolence avant et après la conduite** soit par VAS, soit par la Karolinska Sleepiness Scale (KSS), de l'Anxiété et de la Fatigue par VAS ont été effectuées à 00h25, avant la 1^{ère} heure de conduite, à 02h35, au début de la pause, après la 2^{ème} heure de conduite, à 2h55, avant la 3^{ème} heure de conduite et à 05h05 à la fin de dernière heure de conduite.

Le sommeil de récupération des participants lors de leur retour à leur domicile à été enregistré par actimétrie.

Analyse statistique des variables

Par régression binomial négative, par ANOVA à une, deux, trois voies, par ANOVA à mesures répétées (rANOVA).

Résultats

Performances de conduite

Pour la **condition** « placebo », la rANOVA à 2 facteurs (groupe (jeunes - matures) x heure conduite (1^{ère} - 2^{ème} - 3^{ème} - 4^{ème} heure) montre qu'il n'y a pas de différence significative pour les performances de conduite (ILC et DL) de nuit obtenues sous placebo entre les participants jeunes et les participants matures (figure). En revanche, il y a un effet heure de conduite, le test de Scheffé, montre que les performances se dégradent progressivement avec le temps de conduite à l'exception des performances obtenues entre la 2^{ème} heure et la 3^{ème} heure de conduite, ce qui indique que la pause imposée d'une demi-heure entre 02h30 et 03h00 et la prise de la boisson contenant le placebo n'améliorent pas les performances de conduite. L'analyse des pentes des droites de régression obtenues entre la 1^{ère} et la dernière heure de conduite montre que les performances des « jeunes » se dégradent plus vite que celle des « matures ». Le facteur de risque pour les « jeunes » de conduire entre 04h00 et 05h00 après avoir pris le volant à 00h30 et fait une pause d'une demi-heure est évalué à 2 fois celui des « matures » (3,57 versus 2,07, $p > 0,05$).

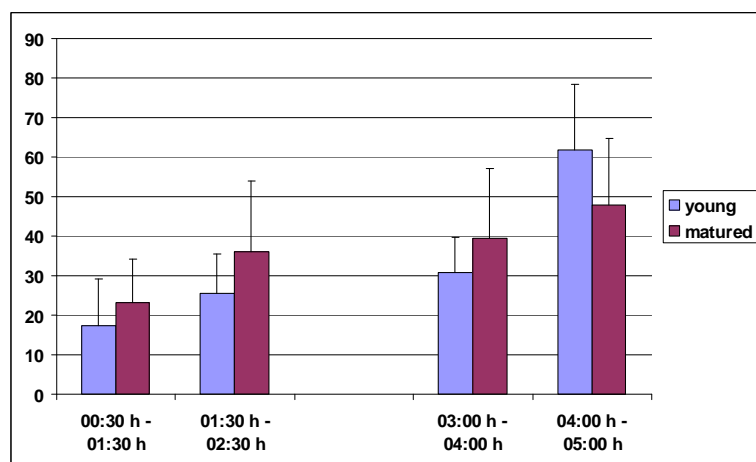


Figure 2 : nombre de sortie de voie et déviation standards observées pour les groupes « jeunes » et « matures » lors des 4 heures de conduite

La comparaison des résultats obtenus dans les **conditions** « placebo » et « caféine » (rANOVA) pour chacun des groupes montre que la caféine est significativement très efficace pour améliorer les performances de conduite aussi bien chez les « jeunes » que chez les « matures » (figure 3 et 4). A la différence des « matures », la caféine n'est significativement efficace chez les jeunes que pendant la 2^{ème} et la 3^{ème} heure de conduite. La 2^{ème} prise de café lors de la pause à 02h30 est elle très efficace pour les 2 groupes car les performances restent significativement améliorées pendant les 2 heures de conduite qui ont suivi la pause. L'effet est sans doute cumulatif avec la 1^{ère} prise.

En revanche, la comparaison des résultats obtenus dans les conditions « placebo » et « exercice » (rANOVA) pour chacun des groupes montre que l'exercice a un effet significatif pour les 2 groupes mais de manière radicalement opposée : chez les « jeunes », l'exercice dégrade les performances après les 2 sessions de 20 min d'activité physique alors que ces performances sont significativement meilleures chez les « matures ». Cependant cette amélioration n'est significative que pour les 2 trajets après le 1^{er} exercice, elle n'est plus significative pour les trajets qui suivent l'exercice physique réalisé pendant la pause.

La comparaison des résultats obtenus dans les conditions « placebo » et « exercice » (rANOVA) pour chacun des groupes montre que les effets de l'exercice physique sont significativement moins efficaces que ceux de la caféine pour améliorer les performances de conduite.

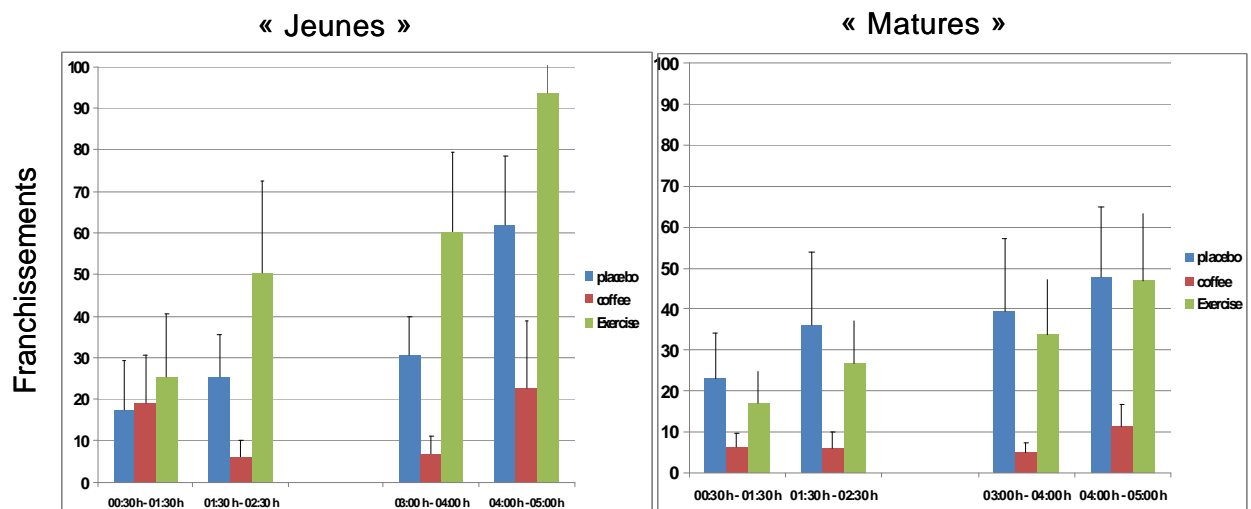


Figure 3 : Nombre de sorties de voie, pour les participants « jeunes » et « matures » dans les 3 conditions de conduite, c'est-à-dire avec prise soit d'une boisson contenant soit le placebo, soit la caféine, ou après l'exercice physique.

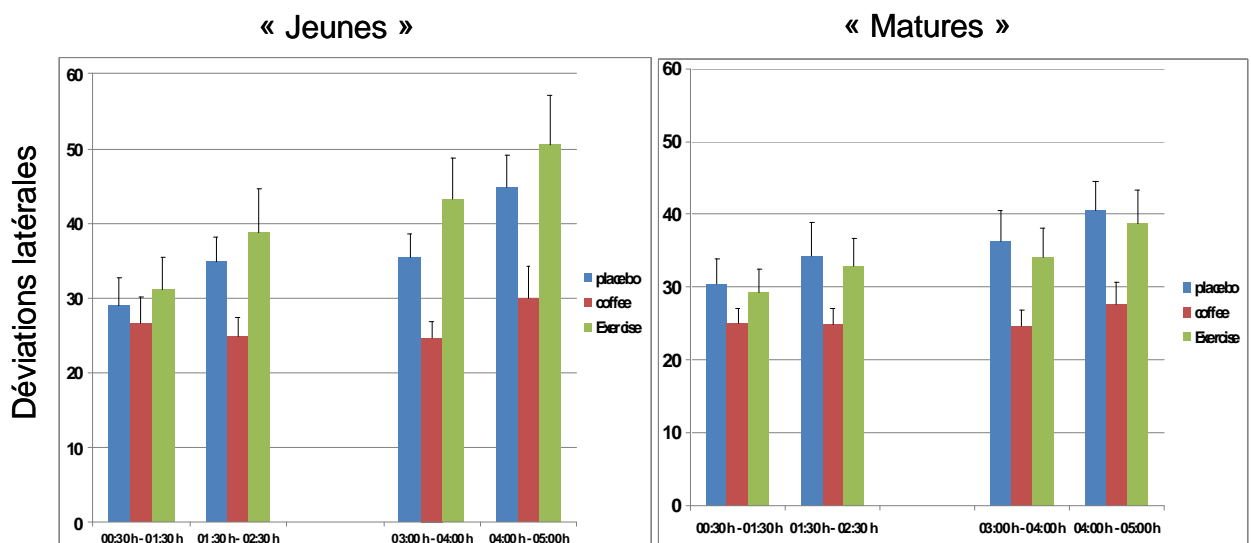


Figure 4 : Ecart-type des déviations latérales du véhicule, pour les mêmes participants « jeunes » et « matures » dans les 3 conditions de conduite, c'est-à-dire avec prise soit d'une boisson contenant soit le placebo, soit la caféine, ou après l'exercice physique.

Somnolence et Fatigue subjective

La somnolence évaluée par la KSS (figure 5), montre qu'il n'y a pas de différence entre les « jeunes » et les « matures » mais des différences significative en fonction des conditions des heures de passation du test. Les participants sont plus somnolents après la conduite. Ce qui veut dire que 2 heures de conduite la nuit augmentent la somnolence des participants et que la pause a un effet positif sur la perception subjective de la somnolence.

Des résultats similaires sont retrouvés pour la fatigue.

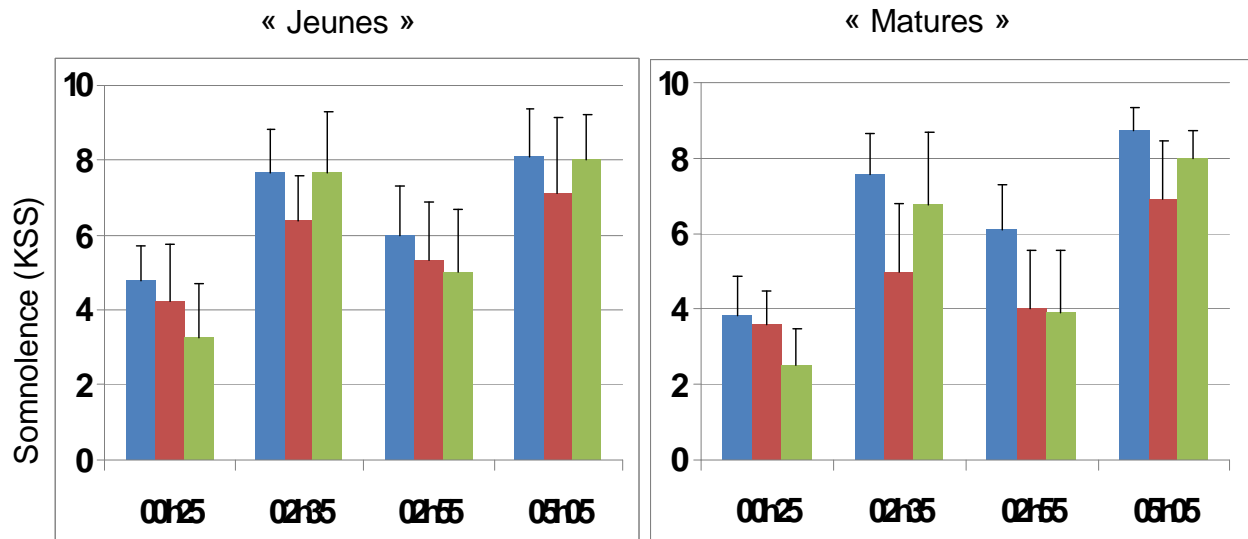


Figure 5 : Scores de Somnolence évalués par la KSS pour les mêmes participants « jeunes » et « matures » dans les 3 conditions de conduite, c'est-à-dire avec prise soit d'une boisson contenant soit le placebo, soit la caféine, ou après l'exercice physique.

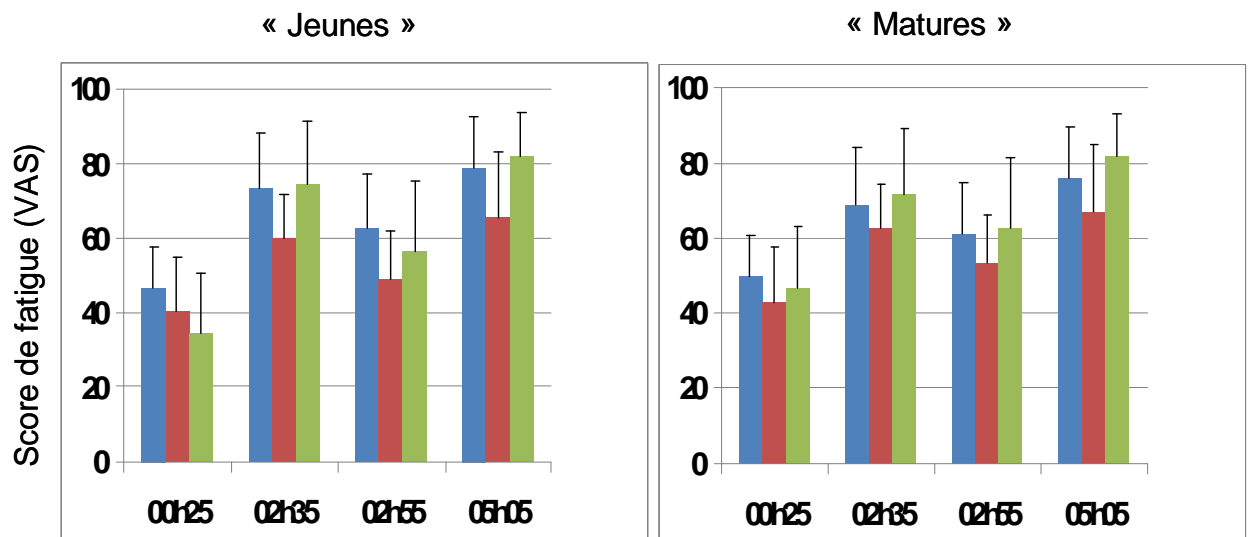


Figure 6 : Scores de Fatigue évalués par VAS, pour les participants « jeunes » et « matures » dans les 3 conditions de conduite, c'est-à-dire avec prise soit d'une boisson contenant soit le placebo, soit la caféine, ou après l'exercice physique.

Sommeil de récupération

La figure 7 et l'ANOVA montre que le sommeil de récupération est plus long et que l'efficacité du sommeil est meilleure chez les « jeunes ». La même tendance est observée chez les « matures » sans toutefois atteindre le seuil de significativité. L'effet observé chez les « jeunes » n'est pas dépendant des conditions de passation des tests, ni la prise de café nocturne, ni l'exercice n'ont modifié les variables recueillies.

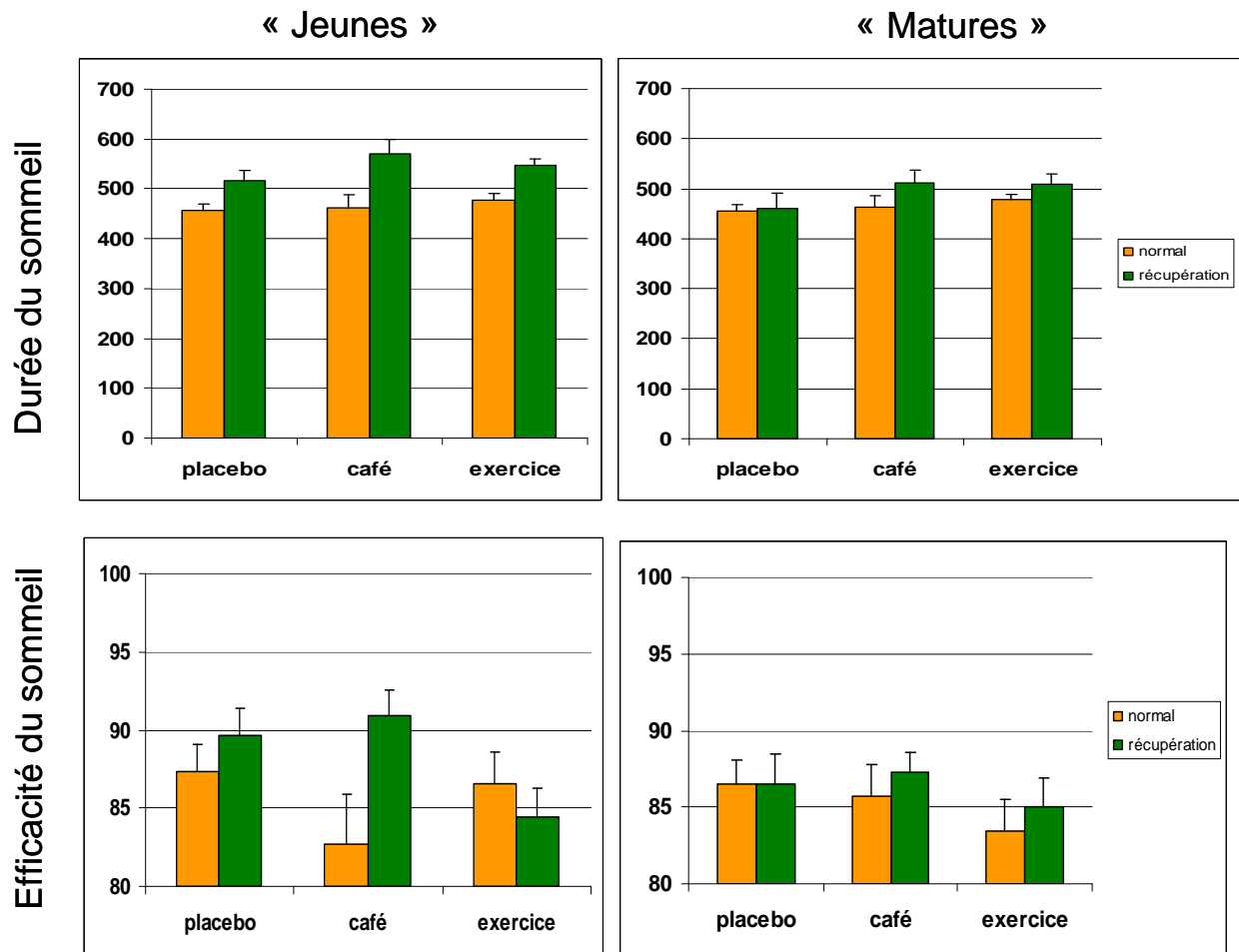


Figure 7 : Durée et efficacité du sommeil enregistrée la nuit précédent et le matin suivant chaque session expérimentale, pour les participants « jeunes » et « matures » dans les 3 conditions de conduite, c'est-à-dire avec prise soit d'une boisson contenant soit le placebo, soit la caféine, ou après l'exercice physique.

Dosages hormonaux

Des prélèvements ont été effectués pour y doser les taux de cortisol et de mélatonine (figure 1) et congelés à -18°C. Les dosages n'ont pas encore été effectués.

Conclusion

Cette étude innovatrice a produit quelques résultats plutôt inattendus. Les sujets « jeunes » supportent moins bien la conduite nocturne. Par rapport à des sujets plus âgés, leurs performances se dégradent en fonction à la fois de l'heure et de la durée de la conduite. La pause avec placebo au milieu des 4 heures de conduite a un effet sur la perception subjective de la fatigue et de la somnolence, mais n'améliore pas les performances de conduite.

La caféine est très efficace chez tous les participants avec cependant un effet plus restreint chez les « jeunes ». Elle ne semble pas affecter le sommeil du petit matin consécutif à la session de tests.

L'activité physique améliore significativement les performances de conduite nocturne sur simulateur chez les participants « matures ». A l'inverse, l'activité physique proposée a eu un effet délétère chez les participants « jeunes ». Ces résultats indiquent que l'activité physique nocturne a un effet sur la vigilance qui est dépendant de l'âge (Blok and de Looze 2011). Cependant, l'absence de travaux sur les effets de l'activité physique sur la vigilance ou d'autres paramètres cognitifs pendant la phase nocturne du nyctémère nous amène à envisager d'autres hypothèses qui pourrait expliquer ces résultats. Parmi celles-ci : l'activité physique ne serait pas efficace la nuit car l'homme n'est pas programmé par l'horloge centrale pour être actif la nuit. Pour le vérifier, il faudrait aussi refaire le même protocole à différentes heures de la journée. Une autre hypothèse serait que l'activité physique imposée (50% de la VMA) n'est pas adéquate (Brummer, Schneider et al. 2011) chez le sujet « jeune ». Ce qui veut dire que le niveau d'activité physique à pratiquer devrait être modulé en fonction de l'âge pour avoir des effets optimaux sur les performances de conduite.

Publications issues de ces études

Actes de congrès

TAILLARD J., CAPELLI A., SAGASPE P., LEGER D., ELBAZ M., PHILIP P.

L'exposition continue à la lumière bleue améliore aussi bien qu'une prise de caféine l'aptitude à la conduite automobile nocturne : Etude randomisée contrôlée en situation réelle. *Congrès du Sommeil*, Strasbourg, 24-26 novembre 2011.

TAILLARD J., CAPELLI A., SAGASPE P., ANUND A., AKERSTEDT T., PHILIP P.

Continuous nocturnal blue light exposure improves the ability to drive at night as well as caffeine intake: a randomized controlled study in real driving condition. *SLEEP 2012 26th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies*, June 9 –13, 2012,

TAILLARD J., Effects of blue light and physical activity on the nocturnal driving performance., Congrès de la mi-parcours du Predit 4 : le carrefour de la recherche et de l'innovation dans les transports terrestres, 10- 12 mai 2011, Bordeaux

DAVENNE D, LERICOLLAIS R., DENISE P., GAUTHIER A., Effets de l'activité physique sur la vigilance en milieu de nuit, *14^{ème} Congrès de l'ACAPS*, Rennes, 24-26octobre 2011

DAVENNE D, LERICOLLAIS R., GAUTHIER A., Exercise as a countermeasure to sleepiness during the night, 16th annual Congress of the ECSS, Liverpool, July 6-9th, 2011

DAVENNE D, The effects of exercise versus coffee on nighttime performances on a driving simulator, Congrès de la mi-parcours du Predit 4 : le carrefour de la recherche et de l'innovation dans les transports terrestres, 10- 12 mai 2011, Bordeaux

Conférence sur invitation

DAVENNE D, La simulation comme outil d'étude des situations d'hypovigilance au volant, Colloque International du CIREVE « La réalité virtuelle au service de la recherche », Caen, les 27 et 28 janvier 2011

Références bibliographiques

- (1993). "Transportation Research Board, National Safety Council. Use of Rumble Strips to enhance safety. Washington, DC: National Academy Press; . NCHRP Synthesis 191."
- (1997). "Expert panel on driver fatigue and sleepiness, National Center on Sleep Disorders Research/National Highway Traffic Safety Administration. Drowsy driving and automobile crashes. Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration."
- (1997). "National Sleep Foundation. Use of continuous shoulder Rumble Strips. Washington, DC: National Sleep Foundation."
- Adam, M., J. V. Retey, et al. (2006). "Age-related changes in the time course of vigilant attention during 40 hours without sleep in men." *Sleep* **29**(1): 55-57.
- Åkerstedt, T. and G. Kecklund (2001). "Age, gender and early morning highway accidents." *Journal of Sleep Research* **10**: 105-110.
- Akerstedt, T., G. Kecklund, et al. (2001). "Night driving, season, and the risk of highway accidents." *Sleep* **24**(4): 401-406.
- Algere, P. V., J. Marshall, et al. (2006). "Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard." *Acta Ophthalmol Scand* **84**(1): 4-15.
- Alsene, K., J. Deckert, et al. (2003). "Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety." *Neuropsychopharmacology* **28**(9): 1694-1702.
- Anderson, J. L., C. A. Glod, et al. (2009). "Lux vs. wavelength in light treatment of Seasonal Affective Disorder." *Acta Psychiatr Scand* **120**(3): 203-212.
- Anund, A., G. Kecklund, et al. (2008). "Driver sleepiness and individual differences in preferences for countermeasures." *J Sleep Res* **17**(1): 16-22.
- Archer, S. N., A. U. Viola, et al. (2008). "Inter-individual differences in habitual sleep timing and entrained phase of endogenous circadian rhythms of BMAL1, PER2 and PER3 mRNA in human leukocytes." *Sleep* **31**(5): 608-617.
- Bailey, S. P., J. M. Davis, et al. (1993). "Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue." *J Appl Physiol* **74**(6): 3006-3012.
- Bard, C. and M. Fleury (1978). "Influence of imposed metabolic fatigue on visual capacity components." *Percept Mot Skills* **47**(3 Pt 2): 1283-1287.
- Berson, D. M., F. A. Dunn, et al. (2002). "Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock." *Science* **295**(5557): 1070-1073.
- Biggs, S. N., A. Smith, et al. (2007). "Perception of simulated driving performance after sleep restriction and caffeine." *J Psychosom Res* **63**(6): 573-577.
- Blatter, K., P. Graw, et al. (2006). "Gender and age differences in psychomotor vigilance performance under differential sleep pressure conditions." *Behav Brain Res* **168**(2): 312-317.
- Blok, M. M. and M. P. de Looze (2011). "What is the evidence for less shift work tolerance in older workers?" *Ergonomics* **54**(3): 221-232.
- Brainard, G. C., J. P. Hanifin, et al. (2001). "Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor." *J Neurosci* **21**(16): 6405-6412.
- Brice, C. and A. Smith (2001). "The effects of caffeine on simulated driving, subjective alertness and sustained attention." *Hum Psychopharmacol* **16**(7): 523-531.
- Brisswalter, J., M. Collardeau, et al. (2002). "Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance." *Sports Med* **32**(9): 555-566.

- Brummer, V., S. Schneider, et al. (2011). "Brain cortical activity is influenced by exercise mode and intensity." Med Sci Sports Exerc **43**(10): 1863-1872.
- Cajochen, C. (2007). "Alerting effects of light." Sleep Med Rev **11**(6): 453-464.
- Cajochen, C., S. B. S. Khalsa, et al. (1999). "EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss." American Journal of Physiology **277**: R640-R649.
- Cajochen, C., M. Munch, et al. (2005). "High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light." J Clin Endocrinol Metab **90**(3): 1311-1316.
- Chellappa, S. L., R. Steiner, et al. (2011). "Non-visual effects of light on melatonin, alertness and cognitive performance: can blue-enriched light keep us alert?" PLoS One **6**(1): e16429.
- Chellappa, S. L., A. U. Viola, et al. (2011). "Human Melatonin and Alerting Response to Blue-Enriched Light Depend on a Polymorphism in the Clock Gene PER3." J Clin Endocrinol Metab.
- Cian, C., P. A. Barraud, et al. (2001). "Effects of fluid ingestion on cognitive function after heat stress or exercise-induced dehydration." Int J Psychophysiol **42**(3): 243-251.
- Clarkson-Smith, L. and A. A. Hartley (1989). "Relationships between physical exercise and cognitive abilities in older adults." Psychol Aging **4**(2): 183-189.
- Connor, J., R. Norton, et al. (2002). "Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study." Bmj **324**(7346): 1125.
- Cote, J., J. Salmela, et al. (1992). "Effects of progressive exercise on attentional focus." Percept Mot Skills **75**(2): 351-354.
- Dauvilliers, Y., E. Neidhart, et al. (2001). "MAO-A and COMT polymorphisms and gene effects in narcolepsy." Mol Psychiatry **6**(4): 367-372.
- Davenne, D., R. Lericollais, et al. (2012). "Reliability of simulator driving tool for evaluation of sleepiness, fatigue and driving performance." Accid Anal Prev **45**(2): 677-682.
- De Valck, E., E. De Groot, et al. (2003). "Effects of slow-release caffeine and a nap on driving simulator performance after partial sleep deprivation." Percept Mot Skills **96**(1): 67-78.
- Dijk, D. J., J. F. Duffy, et al. (1992). "Circadian and sleep-wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance." J Sleep Res **1**: 112-117.
- Dinges, D. F. and N. Barone Kribbs (1992). "Comparison of the effects of alcohol and sleepiness on simple reaction time performance: Enhanced habituation as a common process." Alcohol, Drugs and Driving **5**(4): 329-339.
- Duffy, J. F., H. J. Willson, et al. (2009). "Healthy older adults better tolerate sleep deprivation than young adults." J Am Geriatr Soc **57**(7): 1245-1251.
- Elam, M., T. H. Svensson, et al. (1987). "Brain monoamine metabolism is altered in rats following spontaneous, long-distance running." Acta Physiol Scand **130**(2): 313-316.
- ENTActionGroup15 (2009). "Sleepiness at the wheel In."
- Etnier, J. L., W. Salazar, et al. (1997). "The influence of physical fitness and exercise upon cognitive functioning: a meta-analysis." Journal of Sport and Exercise Psychology **19**: 249-277.
- Figueiro, M. G., A. Bierman, et al. (2009). "Preliminary evidence that both blue and red light can induce alertness at night." BMC Neurosci **10**: 105.
- Fleury, M., C. Bard, et al. (1981). "Influence of different types of physical fatigue on a visual detection task." Percept Mot Skills **53**(3): 723-730.
- Frauscher, B., B. Hogl, et al. (2004). "Association of daytime sleepiness with COMT polymorphism in patients with parkinson disease: a pilot study." Sleep **27**(4): 733-736.

- Frey, D. J., P. Badia, et al. (2004). "Inter- and intra-individual variability in performance near the circadian nadir during sleep deprivation." *J Sleep Res* **13**(4): 305-315.
- Gabbard, C. and J. Barton (1979). "Effects of physical activity on mathematical computation among young children." *The Journal of Psychology* **103**: 287-288.
- Galliaud, E., J. Taillard, et al. (2008). "Sharp and sleepy: evidence for dissociation between sleep pressure and nocturnal performance." *J Sleep Res* **17**(1): 11-15.
- Goel, N., S. Banks, et al. (2009). "PER3 polymorphism predicts cumulative sleep homeostatic but not neurobehavioral changes to chronic partial sleep deprivation." *PLoS One* **4**(6): e5874.
- Gooley, J. J., J. Lu, et al. (2003). "A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception." *J Neurosci* **23**(18): 7093-7106.
- Graw, P., K. Krauchi, et al. (2004). "Circadian and wake-dependent modulation of fastest and slowest reaction times during the psychomotor vigilance task." *Physiol Behav* **80**(5): 695-701.
- Gutin, B. (1973). "Exercise-induced activation and human performance: a review." *Research Quarterly* **44**: 256-268.
- Hakkanen, H. and H. Summala (2000). "Sleepiness at work among commercial truck drivers." *Sleep* **23**(1): 49-57.
- Hancock, S. and L. McNaughton (1986). "Effects of fatigue on ability to process visual information by experienced orienteers." *Percept Mot Skills* **62**(2): 491-498.
- Hogervorst, E., W. Riedel, et al. (1996). "Cognitive performance after strenuous physical exercise." *Percept Mot Skills* **83**(2): 479-488.
- Horne, J. A. and O. Ostberg (1976). "A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms." *Int J Chronobiol* **4**(2): 97-110.
- Horne, J. A. and J. M. Porter (1975). "Exercise and human sleep." *Nature* **256**(5518): 573-575.
- Horne, J. A. and L. A. Reyner (1995). "Sleep related vehicle accidents." *Bmj* **310**(6979): 565-567.
- Horne, J. A. and L. A. Reyner (1996). "Counteracting driver sleepiness: effects of napping, caffeine and placebo." *Psychophysiology* **33**: 306-309.
- Huang, Z. L., Y. Urade, et al. (2007). "Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness." *Curr Opin Pharmacol* **7**(1): 33-38.
- Isaacs, L. D. and E. L. Pohlman (1991). "Effects of exercise intensity on an accompanying timing task." *Journal of Human Movement Studies* **20**: 123-131.
- Jones, K. H., J. Ellis, et al. (2007). "Age-related change in the association between a polymorphism in the PER3 gene and preferred timing of sleep and waking activities." *J Sleep Res* **16**(1): 12-16.
- Kamijo, K., Y. Nishihira, et al. (2004). "Changes in arousal level by differential exercise intensity." *Clin Neurophysiol* **115**(12): 2693-2698.
- Kamijo, K., Y. Nishihira, et al. (2007). "The interactive effect of exercise intensity and task difficulty on human cognitive processing." *Int J Psychophysiol* **65**(2): 114-121.
- Killgore, W. D., E. T. Kahn-Greene, et al. (2009). "Sustaining executive functions during sleep deprivation: A comparison of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil." *Sleep* **32**(2): 205-216.
- Landolt, H. P. (2008). "Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans?" *Biochem Pharmacol* **75**(11): 2070-2079.
- Lenne, M. G., F. Dwyer, et al. (2004). "The effects of a nap opportunity in quiet and noisy environments on driving performance." *Chronobiol Int* **21**(6): 991-1001.

- Leproult, R., E. F. Colecchia, et al. (2003). "Individual differences in subjective and objective alertness during sleep deprivation are stable and unrelated." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **284**(2): R280-290.
- Lockley, S. W., G. C. Brainard, et al. (2003). "High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light." J Clin Endocrinol Metab **88**(9): 4502-4505.
- Lockley, S. W., E. E. Evans, et al. (2006). "Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans." Sleep **29**(2): 161-168.
- Lumley, M., T. Roehrs, et al. (1987). "Ethanol and caffeine effects on daytime sleepiness/alertness." Sleep **10**(4): 306-312.
- Matsumoto, Y., K. Mishima, et al. (2002). "Physical activity increases the dissociation between subjective sleepiness and objective performance levels during extended wakefulness in human." Neurosci Lett **326**(2): 133-136.
- Maycock, G. (1997). "Sleepiness and driving: the experience of heavy goods vehicle drivers in the UK." J Sleep Res **6**(4): 238-244.
- McMorris, T. and J. Graydon (1997). "The effect of exercise on cognitive performance in soccer-specific tests." J Sports Sci **15**(5): 459-468.
- Mitler, M. M., M. A. Carskadon, et al. (1988). "Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report." Sleep **11**(1): 100-109.
- NTSB (1990). Fatigue, alcohol, other, and medical factors in fatal-to-the-driver heavy truck crashes., National Transportation and Safety Board.
- NTSB (1995). Factors that affect fatigue in heavy truck accidents., National Transportation Safety Board.
- O'Hanlon, J. F. and E. R. Volkerts (1986). "Hypnotics and actual driving performance." Acta Psychiatr Scand Suppl **332**: 95-104.
- Oda, S., T. Matsumoto, et al. (1999). "Relaxation effects in humans of underwater exercise of moderate intensity." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **80**(4): 253-259.
- Otmani, S., J. Roge, et al. (2005). "Sleepiness in professional drivers: effect of age and time of day." Accid Anal Prev **37**(5): 930-937.
- Pack, A. I., A. M. Pack, et al. (1995). "Characteristics of crashes attributed to the driver having fallen asleep." Accid Anal Prev **27**(6): 769-775.
- Partinen, M. and T. Gislason (1995). "Basic Nordic Sleep Questionnaire (BNSQ): a quantitated measure of subjective sleep complaints." J Sleep Res **4**(S1): 150-155.
- Pesce, C., L. Capranica, et al. (2003). "Focusing of visual attention under submaximal physical load." International Journal of Sport and Exercise Psychology **1**: 275-292.
- Pesce, C., L. Cereatti, et al. (2007). "Preservation of visual attention in older expert orienteers at rest and under physical effort." J Sport Exerc Psychol **29**(1): 78-99.
- Peyrin, L., J. M. Pequignot, et al. (1987). "Relationships between catecholamine or 3-methoxy 4-hydroxy phenylglycol changes and the mental performance under submaximal exercise in man." Psychopharmacology (Berl) **93**(2): 188-192.
- Philip, P., P. Sagaspe, et al. (2005). "Fatigue, sleep restriction and driving performance." Accid Anal Prev **37**(3): 473-478.
- Philip, P., P. Sagaspe, et al. (2005). "Fatigue, sleepiness, and performance in simulated versus real driving conditions." Sleep **28**(12): 1511-1516.
- Philip, P., J. Taillard, et al. (2006). "The effects of coffee and napping on nighttime highway driving: a randomized trial." Ann Intern Med **144**(11): 785-791.
- Philip, P., J. Taillard, et al. (2004). "Age, performance and sleep deprivation." J Sleep Res **13**(2): 105-110.

- Philips, R. O. and F. Sagberg (2010). "Woken by rumble strips. Reports from drivers who have fallen asleep at the wheel."
- Phipps-Nelson, J., J. R. Redman, et al. (2009). "Blue light exposure reduces objective measures of sleepiness during prolonged nighttime performance testing." Chronobiol Int **26**(5): 891-912.
- Querido, J. S. and A. W. Sheel (2007). "Regulation of cerebral blood flow during exercise." Sports Med **37**(9): 765-782.
- Ramaekers, J. G. and J. F. O'Hanlon (1994). "Acrivastine, terfenadine and diphenhydramine effects on driving performance as a function of dose and time after dosing." Eur J Clin Pharmacol **47**(3): 261-266.
- Rechtschaffen, A. and A. Kales (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington D.C., NIH Publication No. 204.
- Réseau RESAT (Réseau Eveil, S., Attention, Transports) (2007). "Livre blanc du RESAT Sommeil."
- Reitey, J. V., M. Adam, et al. (2006). "Adenosinergic mechanisms contribute to individual differences in sleep deprivation-induced changes in neurobehavioral function and brain rhythmic activity." J Neurosci **26**(41): 10472-10479.
- Reitey, J. V., M. Adam, et al. (2005). "A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(43): 15676-15681.
- Reitey, J. V., M. Adam, et al. (2007). "A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep." Clin Pharmacol Ther **81**(5): 692-698.
- Reyner, L. A. and J. A. Horne (1998). "Evaluation 'in-car' countermeasures to sleepiness: cold air and radio." Sleep **21**(1): 46-50.
- Reyner, L. A. and J. A. Horne (2000). "Early morning driver sleepiness: effectiveness of 200 mg caffeine." Psychophysiology **37**(2): 251-256.
- Reyner, L. A. and J. A. Horne (2002). "Efficacy of a 'functional energy drink' in counteracting driver sleepiness." Physiol Behav **75**(3): 331-335.
- Romanowski, W. and S. Grabiec (1974). "The role of serotonin in the mechanism of central fatigue." Acta Physiol Pol **25**(2): 127-134.
- Sagaspe, P., J. Taillard, et al. (2008). "Extended driving impairs nocturnal driving performances." PLoS One **3**(10): e3493.
- Sagaspe, P., J. Taillard, et al. (2007). "Maintenance of wakefulness test as a predictor of driving performance in patients with untreated obstructive sleep apnea." Sleep **30**(3): 327-330.
- Sagaspe, P., J. Taillard, et al. (2007). "Aging and nocturnal driving: better with coffee or a nap? A randomized study." Sleep **30**(12): 1808-1813.
- Sagberg, F. (1999). "Road accidents caused by drivers falling asleep." Accid Anal Prev **31**(6): 639-649.
- Sanders, A. F. (1983). "Towards a model of stress and human performance." Acta Psychol (Amst) **53**(1): 61-97.
- Seugnet, L., J. Boero, et al. (2006). "Identification of a biomarker for sleep drive in flies and humans." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(52): 19913-19918.
- Spiegel, K., R. Leproult, et al. (1999). "Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function." Lancet **354**(9188): 1435-1439.
- Symons, J. D., T. VanHelder, et al. (1988). "Physical performance and physiological responses following 60 hours of sleep deprivation." Med Sci Sports Exerc **20**(4): 374-380.

- Taillard, J., N. Moore, et al. (2006). "Nocturnal sustained attention during sleep deprivation can be predicted by specific periods of subjective daytime alertness in normal young humans." J Sleep Res **15**(1): 41-45.
- Takumi, T., K. Taguchi, et al. (1998). "A light-independent oscillatory gene mPer3 in mouse SCN and OVLT." Embo J **17**(16): 4753-4759.
- Tomporowski, P. D. (2003). "Effects of acute bouts of exercise on cognition." Acta Psychol (Amst) **112**(3): 297-324.
- Tomporowski, P. D. and N. R. Ellis (1985). "The effects of exercise on the health, intelligence, and adaptive behavior of institutionalized severely and profoundly mentally retarded adults: a systematic replication." Appl Res Ment Retard **6**(4): 465-473.
- Tsorbatzoudis, H., V. Barkoukis, et al. (1998). "Physical exertion in simple reaction time and continuous attention of sport participants." Percept Mot Skills **86**(2): 571-576.
- Turner, P. L. and M. A. Mainster (2008). "Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health." Br J Ophthalmol **92**(11): 1439-1444.
- Van Dongen, H. P., M. D. Baynard, et al. (2004). "Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability." Sleep **27**(3): 423-433.
- Van Dongen, H. P., G. Maislin, et al. (2004). "Dealing with inter-individual differences in the temporal dynamics of fatigue and performance: importance and techniques." Aviat Space Environ Med **75**(3 Suppl): A147-154.
- Van Dongen, H. P., N. Rogers, et al. (2003). "Sleep debt: Theoretical and empirical and empirical issues." Sleep and biological rhythms **1**: 5-13.
- Van Helder, T. and M. Radomski (1989). "Sleep deprivation and the effect on exercise performance." Sports Medicine **7**: 235-247.
- Vandewalle, G., P. Maquet, et al. (2009). "Light as a modulator of cognitive brain function." Trends Cogn Sci **13**(10): 429-438.
- Vaynman, S. and F. Gomez-Pinilla (2005). "License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins." Neurorehabil Neural Repair **19**(4): 283-295.
- Verster, J. C., J. Taillard, et al. (2011). "Prolonged nocturnal driving can be as dangerous as severe alcohol-impaired driving." J Sleep Res **20**(4): 585-588.
- Verster, J. C., D. S. Veldhuijzen, et al. (2004). "Residual effects of sleep medication on driving ability." Sleep Med Rev **8**(4): 309-325.
- Viola, A. U., S. N. Archer, et al. (2007). "PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance." Curr Biol **17**(7): 613-618.
- Viola, A. U., L. M. James, et al. (2008). "Blue-enriched white light in the workplace improves self-reported alertness, performance and sleep quality." Scand J Work Environ Health **34**(4): 297-306.
- Walker, M. P. (2008). "Cognitive consequences of sleep and sleep loss." Sleep Med **9** Suppl **1**: S29-34.
- Warman, V. L., D. J. Dijk, et al. (2003). "Phase advancing human circadian rhythms with short wavelength light." Neurosci Lett **342**(1-2): 37-40.
- Williams, A. F. (1983). "Fatal motor vehicle crashes involving teenagers." Pediatrician **12**(1): 37-40.
- Wright, K. P., Jr. and P. Badia (1999). "Effects of menstrual cycle phase and oral contraceptives on alertness, cognitive performance, and circadian rhythms during sleep deprivation." Behav Brain Res **103**(2): 185-194.
- Wrisberg, C. A. and W. G. Herbert (1976). "Fatigue effects on the timing performance of well-practiced subjects." Res Q **47**(4): 839-844.

Youngstedt, S. D., R. K. Dishman, et al. (1993). "Does body temperature mediate anxiolytic effects of acute exercise?" J Appl Physiol **74**(2): 825-831.