



HAL
open science

Importance de l'activité physique, de l'exercice musculaire et du sommeil sur le risque cardiovasculaire et métabolique de la personne en surpoids ou obèse

Monique Mendelson

► To cite this version:

Monique Mendelson. Importance de l'activité physique, de l'exercice musculaire et du sommeil sur le risque cardiovasculaire et métabolique de la personne en surpoids ou obèse. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENS002 . tel-01561771

HAL Id: tel-01561771

<https://theses.hal.science/tel-01561771v1>

Submitted on 13 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Mouvement et Comportement pour la Santé et l'Autonomie**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Monique MENDELSON

Thèse dirigée par
Patrice FLORE

préparée au sein du **Laboratoire Hypoxie Physiopathologie**
(HP2), INSERM U1042, Grenoble, France

dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

**IMPORTANCE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE, DE
L'EXERCICE MUSCULAIRE ET DU SOMMEIL SUR LE
RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET METABOLIQUE DE
LA PERSONNE EN SURPOIDS OU OBESE**

Thèse soutenue publiquement le **21 février 2014**
devant le jury composé de :

Dr Jean-Frédéric BRUN MCU-PH, Université de Montpellier	Rapporteur
M. Vincent PIALOUX MCU, Université de Lyon 1	Rapporteur
Pr Henri BENOIT PU-MCU, Université Grenoble Alpes	Membre
Pr Xavier BIGARD Pr, Agence française de lutte contre le dopage	Membre
Pr Jean-Louis PEPIN PU-PH, Université Grenoble Alpes	Membre
M. Patrice FLORE MCU, Université Grenoble Alpes	Directeur
Mme Fabienne MOUGIN-GUILLAUME MCU, Université France-Comté	Membre invité
Dr Matthieu DESPLAN Groupe Fontalvie, Toulouges	Membre invité





Université Joseph Fourier
Ecole doctorale Ingénierie pour la santé, la cognition et l'environnement
UFR APS, Grenoble



Hôpital Sud
Unité Médicale Sports & Pathologies
UF Recherche Exercice & Santé
Grenoble



Laboratoire Hypoxie Physiopathologie
Inserm U1042
Grenoble

RÉSUMÉ

L'obésité, véritable problème de santé publique, est associée à une morbidité cardiovasculaire et métabolique accrue. La littérature récente souligne l'importance du sommeil comme élément contributif de l'obésité. En effet, cette relation est bidirectionnelle : le sommeil peut participer à la pathogenèse de l'obésité et cette dernière joue également un rôle étiologique dans le développement des anomalies respiratoires nocturnes, en particulier du syndrome d'apnées du sommeil (SAOS). L'activité physique régulière constitue une modalité importante de la prise en charge de l'obésité et du SAOS et peut participer à la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques. Cependant, quel que soit l'âge, l'obésité et le SAOS ont souvent été associés à une intolérance à l'effort.

Dans ce travail de thèse nous avons donc exploré la relation entre l'activité physique, l'obésité, le sommeil et les facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique associés chez des adultes en surpoids/obèses présentant un SAOS et des adolescents obèses, population dans laquelle ce risque est en cours d'installation.

Après avoir montré l'importance de l'activité physique spontanée dans la maîtrise de l'hypertension artérielle du soir chez des personnes porteurs d'un SAOS à haut risque cardiovasculaire et la faiblesse des niveaux d'AP dans cette population, nous avons vérifié l'effet du SAOS sur la condition physique aérobie et l'oxydation lipidique dans un groupe de participants SAOS non obèses.

La surcharge graisseuse thoracique peut majorer la contrainte ventilatoire à l'exercice et contribuer à l'intolérance à l'effort dans l'obésité. Nous avons recherché si les facteurs ventilatoires pouvaient rendre compte de l'intolérance à l'effort de l'adolescent obèse. Cette population dans laquelle la morbidité cardio-métabolique n'est pas encore complètement installée, a été choisie pour limiter l'impact de cette dernière sur la condition physique et isoler les facteurs ventilatoires éventuellement responsables de cette intolérance. Nous avons mis en évidence une respiration à plus bas niveau de volume pulmonaire ainsi qu'une contrainte ventilatoire et un essoufflement majorés lors d'un exercice avec port du poids (marche), réversibles par un programme d'exercice de 12 semaines ; réversibilité pouvant expliquer une partie de l'amélioration de la condition physique induite par l'entraînement. Nous avons également confirmé la présence d'anomalies métaboliques et cardiovasculaires précoces chez le jeune obèse (inflammation, stress oxydant, insulino-résistance) et une altération de la qualité et de la durée du sommeil.

Compte tenu des difficultés à perdre du poids dans la durée, nous avons étudié l'effet d'un programme d'exercice seul, sans restriction calorique, sur les marqueurs pré-cliniques de morbidité métabolique et vasculaire ainsi que le sommeil dans un groupe d'adolescents obèses. Nous avons montré une correction partielle des anomalies métaboliques et cardiovasculaires, une amélioration des quantité et qualité de sommeil ainsi qu'une augmentation des niveaux d'activité physique malgré l'absence de perte de poids. Les adolescents qui diminuaient le plus leur masse grasse viscérale bénéficiaient d'améliorations métaboliques plus marquées.

Le maintien à long terme des acquis après un réentraînement en clinique constitue un enjeu important. Ainsi, une partie méthodologique de ce travail avait pour but d'évaluer la transférabilité sur le terrain d'indicateurs métaboliques mesurés en laboratoire (i.e. Lipoxmax et point de croisement glucido-lipidique) en vue de favoriser la mise en œuvre d'Activités Physiques Adaptées. Cette étude a permis de souligner la nécessité d'une détermination spécifique en fonction de l'activité physique adaptée envisagée.

En conclusion, nos résultats soulignent l'intérêt majeur de l'activité physique et de l'exercice (sans restriction calorique) dans la prise en charge de la personne en surpoids ou obèse présentant ou non un SAOS.

Mots clés : obésité, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, activité physique, exercice, risque cardiovasculaire, sommeil

ABSTRACT

Obesity is a major public health issue and is associated with increased cardiovascular and metabolic morbidity. Recent studies underline the potential bidirectional association between sleep and obesity: sleep seems to contribute to the pathogenesis of obesity and obesity also appears to play an etiological role in the development of sleep disturbances, such as obstructive sleep apnea (OSA). Physical activity is an important modality for the treatment of obesity and OSA and can contribute to decreasing cardiovascular and metabolic risk factors. However, both obesity and OSA have been associated with exercise intolerance.

In this thesis, we explored the relation between physical activity, obesity, sleep and associated cardiovascular and metabolic risk factors in overweight/obese adults with OSA and obese adolescents.

We showed that physical activity is the major determinant for evening blood pressure in adults with OSA presenting high cardiovascular risk. We then explored the effects of OSA on cardiorespiratory fitness and lipid oxidation in non-obese adults with OSA.

Accumulation of chest wall fat can increase ventilatory constraint during exercise and may contribute to exercise intolerance in obesity. Thus, we aimed to verify the role of ventilatory factors in obese adolescents' exercise tolerance. We chose this population because their cardiovascular and metabolic risk factors are not fully established therefore we could isolate the effects of ventilatory factors on exercise tolerance. Our results showed that obese adolescents breathed at lower lung volumes and presented ventilatory constraint during weight-bearing exercise (walking). Exercise training improved breathing strategy by restoring breathing at higher lung volumes and decreasing ventilatory constraint. We also confirmed the presence of cardiovascular and metabolic abnormalities (inflammation, oxidative stress, insulin-resistance) and altered sleep quality and quantity.

Long-term maintenance of weight loss is difficult to achieve, thus we examined the effects of exercise training alone, without dietary restriction, on markers of cardiovascular and metabolic morbidity and on sleep quality and quantity in obese adolescents. In the absence of weight loss, we showed improved metabolic and cardiovascular anomalies, improved sleep quality and quantity as well as increased spontaneous physical activity. The subgroup of participants who lost the most visceral fat demonstrated greater improvements in their metabolic health.

Maintaining the beneficial effects of an exercise rehabilitation program is of particular importance. Thus, a methodological part of this thesis focused on the transferability of metabolic indices measured in a laboratory (i.e. Lipoxmax and crossover point) onto the field in order to prescribe Adapted Physical Activities. This study suggests the need to perform specific tests to use these indices outside of a clinical setting.

In conclusion, our results highlight the major role of physical activity and exercise (without dietary restriction) in the prevention and treatment of overweight/obesity with or without OSA.

Keywords: obesity, obstructive sleep apnea, physical activity, exercise, cardiovascular risk, sleep

REMERCIEMENTS

Un travail de thèse est le fruit d'un travail collectif. Je tiens à remercier toutes les personnes m'ayant aidé de près ou de loin tout au long de mon parcours.

Merci,

A mon directeur de thèse, *Patrice Flore* pour avoir créé des conditions idéales pour mon épanouissement scientifique et de m'avoir transmis votre passion pour la recherche. Merci pour votre disponibilité incroyable. La suite des espionnages est à venir !

A M. Vincent Pialoux et Dr Jean-Frédéric Brun qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être les rapporteurs de ce travail.

Je remercie chaleureusement *Pr Jean-Louis Pépin*, qui me fait l'honneur de participer à ce jury. Merci également pour tous les échanges scientifiques qui ont contribué à l'évolution de ce travail de thèse.

Au Pr Xavier Bigard, Pr Henri Benoit, Mme Fabienne Mougin-Guillaume et Dr Matthieu Desplans d'avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter un regard critique.

Au Dr Bernard Wuyam, pour son accueil dans l'équipe Exercice/Hypoxie, son soutien au cours de cette thèse et son enthousiasme envoutant.

Au Pr Patrick Levy pour m'avoir accueillie dans le laboratoire HP2 et pour la confiance accordée au fil des années.

Au Dr Anne Favre-Juvin, merci pour l'accueil au sein de l'Unité Sports & Pathologies et *Dr Michel Guinot* pour les échanges que nous avons eus. Merci à toute l'équipe technique (*Marie Jo, Nathalie, Rachel, Rachel, Gigi, Béa, Cécile*) et les secrétaires (*Nathalie, Monique, Dominique*) ainsi que *Valérie Commare*.

A toute l'équipe de recherche clinique à l'hôpital Nord, aux assistants de recherche clinique et en particulier *Sonia* pour les conseils statistiques.

A Denis Monneret et Pr Patrice Faure pour le coup de main dans la partie biologique.

Au Dr François Estève et l'équipe du service d'imagerie de l'hôpital Sud pour nous avoir permis de développer les analyses de composition corporelle par IRM.

Aux membres de l'équipe pédagogique de l'UFR APS, en particulier *Mme Véronique Bricout* pour l'accompagnement dans le monitorat.

Aux doctorants, post-doctorants, internes, actuels et passés : *Damien, Nico, Mathieu, Marie, Hugo, Thomas R, Thomas L* et bien sûr les filles du côté « *recherche fondamentale* » pour les pauses café, les bons repas au self et les discussions partagées.

A *Anne-Sophie Michallet* pour tout le travail réalisé en amont pour la mise en place et le démarrage du protocole Ventilobe et *Julia Tonini*, pour la collaboration scientifique et les échanges que nous avons eus.

Aux collègues du laboratoire HP2, pour les bons moments passés aux séminaires de labo, aux soirées raquettes dans la neige et tous les autres moments conviviaux.

A mes amis sportifs du GUC (*Marine, Pauline, Coraline, Cédric, Alexia, Annaig, Vaness, Soraya, Pascaline, Christèle*) et d'Echirolles Triathlon (*Clémence*), merci pour les tours de piste, les longueurs de bassin, les balades à vélo.

A mes amis « *Kinés et cie.* » et l'équipe *Kinéphysio*, pour l'intérêt que vous portez à ce que je fais ! Merci à *Ju & Clem* pour le soutien dans cette dernière ligne droite.

A *ma belle-famille*, devenue ma famille, merci pour votre soutien. Un grand merci à *Léa, Salomé et Sylvain* qui ont participé à Ventilobe !

A *toute ma famille au Canada*, qui sont toujours là malgré la distance.

A *ma grand-mère Roz*, qui est un modèle de persévérance pour moi.

A *mon frère Philippe*, qui doit être fier de sa grande sœur !

A *mes parents, Fred & Anita*, pour m'avoir permis d'arriver ici aujourd'hui, pour leur soutien depuis toujours.

A *Manu*. Tu es mon co-chercheur sans faille, mon passionné de pubmed (et d'actukiné !) et mon premier fan. Merci pour les « restos publis », ton enthousiasme et tes encouragements qui me font avancer tous les jours.

A *mon p'tit Marcel*, mon assistant rédactionnel, qui a vu le jour pendant cette (fin de) thèse... !

Enfin, s'il fallait dédier ce travail ce serait à ma Mammie Pierrette, qui m'a encouragée depuis le début de mon parcours et qui aurait tant voulu être là pour me voir soutenir cette thèse aujourd'hui.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GÉNÉRALE	14
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	
CHAPITRE 1. OBESITE	19
1.1 Définition de l'obésité.....	19
1.2 Epidémiologie	19
1.3 Risque cardiovasculaire et métabolique associé à l'obésité.....	20
1.3.1 Obésité et tissu adipeux.....	20
1.3.2 Inflammation	22
1.3.4 Anomalies métaboliques	26
Anomalies du profil lipidique	26
Insulino-résistance.....	27
1.3.5 Obésité et anomalies circulatoires	28
1.4 Activité physique comme traitement de l'obésité.....	31
1.4.1 Bénéfices de l'activité physique sur la morbi-mortalité	32
1.5 Intolérance à l'effort dans l'obésité	41
1.5.1 Facteurs respiratoires et intolérance à l'effort	42
1.5.2 Facteurs cardio-vasculaires et métaboliques de l'intolérance à l'effort	46
1.5.3 Facteurs ostéo-articulaires.....	48
CHAPITRE 2. SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAOS)	49
2.1. Définition et épidémiologie.....	49
2.2 Risque cardiovasculaire et métabolique associé au SAOS.....	50
2.2.1 Hypertension artérielle.....	50
2.2.2 Maladie coronarienne.....	51
2.3 Traitement du SAOS.....	51
2.4 Rôle potentiel de l'activité physique dans le traitement du SAOS	52
2.5 SAOS et aptitude à l'effort.....	52
DEUXIEME PARTIE : CONTRIBUTION PERSONNELLE	
OBJECTIFS SCIENTIFIQUES	57
1. MATERIEL & METHODES	59
1.1 Composition corporelle sur corps entier par imagerie par résonance magnétique...59	
Acquisition des images	59
Traitement des images	59
1.2 Exploration Fonctionnelle Respiratoire.....	61
Spirométrie lente et forcée	61
Pléthysmographie.....	62
1.3 Mesure de l'activité physique spontanée.....	63
1.4 Mesure de la réactivité vasculaire par tonus artériel périphérique (endoPAT).....	64
1.5 Polysomnographie	65
1.6 Exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX)	66
Epreuve d'effort maximale progressive.....	66
Détermination de la limitation ventilatoire à l'exercice	68
1.7 Epreuve d'effort métabolique	70
1.8 Test de marche de 6 minutes	71

1.9 Mesures biologiques	71
1.10 Modalités du réentraînement.....	72
2. Résultats	
2.1 Place de l'AP spontanée et des anomalies du sommeil dans le risque cardiovasculaire et métabolique du en surpoids ou obèse.....	73
2.2 Risque cardio-métabolique et capacité à l'effort dans le SAOS	89
2.3 Impact des facteurs ventilatoires sur la tolérance à l'effort du jeune obèse.....	97
2.4 Impact d'un programme d'exercice seul, sans restriction calorique sur le risque cardiovasculaire et métabolique de l'adolescent obèse.....	130
2.5 Impact d'un programme d'exercice seul, sans restriction calorique sur la quantité et qualité de sommeil et les niveaux d'activité physique de l'adolescent obèse.....	144
2.6 Aspects méthodologiques de la mesure des indicateurs métaboliques d'effort et applicabilité dans le cadre des APA	156
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION & PERSPECTIVES	
Place de l'AP spontanée et des anomalies du sommeil dans le risque cardiovasculaire et métabolique de la personne en surpoids ou obèse.....	166
Impact des facteurs ventilatoires sur la tolérance à l'effort du jeune obèse	167
Exercice et risque cardiovasculaire et métabolique de l'adolescent obèse.....	169
Exercice, quantité et qualité de sommeil et niveaux d'activité physique de l'adolescent obèse	171
Aspects méthodologiques de la mesure des indicateurs métaboliques et transférabilité sur le terrain	173
Limiter les comportements sédentaires et augmenter les niveaux d'activité physique : un enjeu de taille	173
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	175
RÉFÉRENCES.....	178
ANNEXES.....	195

PUBLICATIONS

Publications dans des revues périodiques à comité de lecture international et national

Leti T, Mendelson M, Laplaud D, Flore P. **Prediction of maximal lactate steady state in runners with an incremental test on the field.** *Journal of Sports Sciences* 2012; 30(6) :609-616

Mendelson M, Jinwala K, Wuyam B, Levy P, Flore P. **Can crossover and maximal fat oxidation rate points be used equally for ergocycling and walking/running on a track?** *Diabetes & Metabolism* 2012; 38 :3 :264-270

Mendelson M, Michallet A-S, Estève F, Perrin C, Levy P, Wuyam B, Flore P. **Ventilatory responses to exercise training in obese adolescents.** *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2012, 184 :2 73-79

Mendelson M, Michallet A-S, Tonini J, Guinot M, Bricout V, Flore P. **Intolérance à l'effort de la personne obèse : modalités d'évaluation et conséquences pour la prescription de l'activité physique.** *Obésité*, 2012, Vol 7, issue 4, pp 222-227

Mendelson M, Michallet A-S, Tonini J, Guinot M, Bricout V, Flore P. **Activité physique dans la prise en charge de l'obésité : effets bénéfiques et modalités pratiques. Physical activity in the treatment of obesity : benefits and modalities.** *Obésité*, 2012, Vol 7, issue 3, pp 160-168

Mendelson M, Tamisier R, Laplaud D, Dias-Domingos S, Baguet J-P, Moreau L, Koltes C, Chavez L, de Lamberterie G, Herengt F, Levy P, Flore P, Pépin J-L. **Low physical activity is a determinant for elevated blood pressure in high cardiovascular risk obstructive sleep apnea patients.** *Respiratory Care*, 2013. Sous presse

Mendelson M, Guinot M, Favre-Juvin A, Wuyam B, Flore P. **Aspects méthodologiques de la mesure du Lipoxmax: conditions d'application pour les personnes atteintes de pathologies métaboliques.** *Science & Motricité*, 2013. Sous presse

Mendelson M, Michallet A-S, Tonini J, Perrin C, Favre-Juvin A, Guinot M, Wuyam B, Flore P. **Cardiorespiratory fitness and ventilatory constraint : is there a link ?** *Pediatric Exercise Science*. En révision

Mendelson M, Michallet A-S, Borowik A, Monneret D, Faure P, Perrin C, Estève F, Levy P, Pépin J-L, Wuyam B, Flore P. **Exercise training improves sleep quality and duration and physical activity in obese adolescents.** Soumis à *Pediatrics* (14 novembre 2013).

Mendelson M, Michallet A-S, Perrin C, Levy P, Wuyam B, Flore P. **Exercise training improves breathing strategy and performance during the six-minute walk test in obese adolescents.** Soumis à *Pediatric Obesity* (7 décembre 2013)

Mendelson M, Michallet A-S, Monneret D, Faure P, Perrin C, Estève F, Levy P, Wuyam B, Flore P. **Impact of exercise training without caloric restriction on inflammation, insulin resistance, and visceral fat mass in obese adolescents.** *Soumission en cours*

Mendelson M, Tamisier R, Laplaud D, Dias-Domingos S, Baguet J-P, Moreau L, Koltes C, Chavez L, de Lamberterie G, Herengt F, Levy P, Flore P, Pépin J-L. **CPAP treatment supported by telemedicine improves sleepiness and quality of life but not blood pressure in high cardiovascular risk OSA patients: a randomized, controlled trial.** Soumis à *BMC Medicine* (24 décembre 2013)

Mendelson M, Tonini J, Tamisier R, Pépin JL, Baguet JP, Lévy P, Wuyam B, Flore P. **Cardiometabolic risk and exercise adaptations in obstructive sleep apnea patients.** *Soumission en cours*

Mendelson M, Vivodtzev I, Tamisier R, Laplaud D, Dias-Domingos S, Baguet J-P, Moreau L, Koltes C, Chavez L, De Lamberterie G, Herengt F, Levy P, Flore P, Pépin J-L. **CPAP treatment supported by telemedicine improves sleepiness and quality of life but not blood pressure in high cardiovascular risk OSA patients: a randomized, controlled trial.** *European Respiratory Society Congress, September 2013, Barcelona, Spain. Le Congrès du Sommeil, 2013, Marseille.*

Mendelson M, Tamisier R, Laplaud D, Dias-Domingos S, Baguet J-P, Moreau L, Koltes C, Chavez L, De Lamberterie G, Herengt F, Levy P, Flore P, Pépin J-L. **Low physical activity is a determinant for elevated blood pressure in high cardiovascular risk obstructive sleep apnea patients.** *American Thoracic Society Congress, Philadelphia, Etats-Unis. Congrès de pneumologie de langue française, 2013, Lille, France. Le congrès du sommeil, 2012, Bordeaux, France.*

Mendelson M, Michallet AS, Perrin C, Esteve F, Monneret D, Faure P, Wuyam B, Flore P. **Impact d'un programme d'activité physique sur la qualité et quantité de sommeil de l'adolescent obèse.** *V^e Congrès Commun Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport & Société Française de Traumatologie du Sport, 2012, Grenoble, France.*

Mendelson M, Michallet AS, Perrin C, Esteve F, Monneret D, Faure P, Wuyam B, Flore P. **Insulino-résistance, statut inflammatoire et fonction endothéliale de l'adolescent obèse. Apport de l'exercice sans restriction calorique.** *V^e Congrès Commun Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport & Société Française de Traumatologie du Sport, Grenoble, France. Prix du jeune chercheur.*

Mendelson M, Jinwala K, Wuyam B, Lévy P, Flore P. **Le LIPOXmax déterminé sur ergocycle en laboratoire est-il transférable à la marche/course sur le terrain en vue de proposer des APA?** *XVI^e Journées d'Etudes Francophones en Activités Physiques Adaptées. 2012, Orsay, France.*

Mendelson M, Michallet AS, Perrin C, Esteve F, Wuyam B, Flore P. **Ventilatory factors and cardiorespiratory fitness in obese adolescents** *Congrès de la Société française de Physiologie P2T (poster), 2011, Grenoble, France,.*

Mendelson M, Jinwala K, Wuyam B, Lévy P, Flore P. (2011) **Le LIPOXmax et le point de croisement glucido-lipidique déterminés sur ergocycle en laboratoire sont-ils transférables sur le terrain ?** *IV^e Congrès Commun Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport & Société Française de Traumatologie du Sport, Caen, France, September 2011.*

LISTE DES FIGURES & TABLEAUX

Figure 1. Sites de dépôt du tissu adipeux	21
Figure 2. Exemple de la relation entre les voies de l'inflammation, le stress oxydatif, les voies de la signalisation de l'insuline et le système rénine angiotensine-aldostérone au niveau du tissu musculaire.....	25
Figure 3. Progression potentielle du stress oxydatif et du développement de la morbidité cardio-métabolique liée à l'obésité tout au long de la vie.....	26
Figure 4. Association entre obésité, troubles métaboliques et complications vasculaires.....	29
Figure 5. Relation entre l'inflammation, le stress oxydant et la dysfonction endothéliale dans l'obésité chez l'enfant.....	30
Figure 6. Progression hypothétique de la dysfonction endothéliale de l'enfance à l'âge adulte chez l'enfant obèse.....	31
Figure 7. Courbe de compliance du système respiratoire.	42
Figure 8. Courbes débit volume au repos, au seuil ventilatoire et à l'exercice maximal spontanée positionnées dans la courbe enveloppe chez une femme obèse et une femme normo-pondérée.....	44
Figure 9. Mécanismes potentiels impliqués dans le cercle vicieux où l'obésité peut entraîner un SAOS ou un SAOS peut entraîner une prise de poids.....	50
Figure 10. IRM présentant une coupe de deux cuisses.....	60
Figure 11. Spirogramme obtenu lors d'une spirométrie lente chez un sujet sain.....	62
Figure 12. Accéléromètre SenseWear.....	64
Figure 13. Présentation de l'appareil EndoPat.....	65
Figure 14. Limitation expiratoire de débit	69
Tableau 1. Classification internationale de la masse corporelle chez l'adulte en fonction de l'indice de masse corporelle, selon l'OMS.	19
Tableau 2. Principaux sites de dépôts du tissu adipeux autre que sous-cutané.....	22
Tableau 3. Action des principales cytokines, adipokines, chémokines, myokines, protéines de la phase aiguë qui sont impliquées dans l'inflammation bas grade associée à l'obésité.....	23

ABREVIATIONS

AP	activité physique
APA	Activité Physique Adaptée
BR	réserve ventilatoire
CDV	courbe débit-volume
CI	capacité inspiratoire
CPT	capacité pulmonaire totale
CRF	capacité résiduelle fonctionnelle
CRP	protéine C réactive
CT	cholestérol total
CV	capacité vitale
CVF	capacité vitale forcée
DEM₂₅₋₇₅	débit expiratoire maximal entre 25 et 75 % de la capacité vitale
DEM 25%	débit expiratoire maximal instantané à 25 % de la capacité vitale forcée
DEM 50%	débit expiratoire maximal instantané à 50 % de la capacité vitale forcée
DEM 75%	débit expiratoire maximal instantané à 75 % de la capacité vitale forcée
EELV	volume pulmonaire de fin d'expiration
EILV	volume pulmonaire de fin d'inspiration
EOR	espèces radicalaires oxygénées
FC	fréquence cardiaque
FC_{max}	fréquence cardiaque maximale
FR ou Fb	fréquence respiratoire
GLUT4	transporteur du glucose 4
HD	hyperinflation dynamique
HDL	lipoprotéine de haute densité
HDL-C	taux de cholestérol porté par la lipoprotéine de haute densité
HOMA2-IR	Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance
IAH	indice d'apnée/hypopnée
IR	insulino-résistance
IL1-Ra	antagoniste du récepteur à l'interleukine-1
IL-6	interleukine 6
IL-8	interleukine 8
IL-10	interleukine 10
IL-15	interleukine-15
IMC	indice de masse corporelle
iNOS	NO-synthase inductible
IP-10	protéine-10 induite par l'interféron gamma
IRM	imagerie par résonance magnétique
IOTF	International Obesity Task Force
LDL	lipoprotéines de faible densité
Lipoxmax	intensité d'exercice au débit d'oxydation lipidique maximal
MCP-1	monocyte chemoattractant protéine-1
MFO	taux d'oxydation lipidique maximal
MG	masse grasse
MM	masse maigre
NF-kB	nuclear factor kappa B

NO	monoxyde d'azote
NOS	NO-synthase
O₂^{•-}	anion superoxyde
PCGL	point de croisement glucido-lipidique
PE_{max}	pression expiratoire maximale
PetCO₂	pression partielle de CO ₂ de fin d'expiration
PI_{max}	pression inspiratoire maximale
PKB	protéine kinase B (également appelée Akt)
PMA	puissance maximale aérobie
PPC	pression positive continue
PTAS	pouvoir total antioxydant du sérum
QR	quotient respiratoire
RANTES	Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted
RH-PAT	Indice de RV mesuré par tonométrie artérielle périphérique
ROS	reactive oxygen species, radicaux libres dérivés de l'O ₂
RV	réactivité vasculaire
SaO₂	saturation artérielle en oxygène
SAOS	syndrome d'apnée obstructif du sommeil
SNS	système nerveux sympathique
SOD	superoxyde dismutase
sTNF-RII	récepteur 2 soluble du TNF- α
SaO₂min	saturation artérielle en oxygène minimale atteinte au cours de la nuit
SaO₂moy	saturation artérielle en oxygène moyenne atteinte au cours de la nuit
SV	seuil ventilatoire
TC	cholestérol total
TG	triglycérides
TM6	test de marche de 6 minutes
TNF-α	tumor necrosis factor alpha
VAS	voies aériennes supérieures
VE	débit ventilatoire ou ventilation
VEMS	volume expiratoire maximum seconde
VES	volume d'éjection systolique
VE/VO₂	équivalent respiratoire pour l'oxygène
VE/VCO₂	équivalent respiratoire pour le dioxyde de carbone
VLDL	lipoprotéines de très faible densité
VR	volume résiduel
VRE	volume de réserve expiratoire
VRI	volume de réserve inspiratoire
VO₂	consommation d'oxygène
VO₂pic	consommation maximale d'oxygène
VO₂/FC	pouls d'oxygène
VT	volume courant

INTRODUCTION GENERALE

Les maladies cardiovasculaires sont en constante augmentation depuis plus de 50 ans et représentent aujourd'hui l'une des principales causes de mortalité. Cela résulte, en partie, d'une augmentation importante de la prévalence de différents facteurs de risque associés à ces maladies dont l'obésité, l'insulino-résistance et la dyslipidémie, autant chez l'adulte que chez l'adolescent. Ainsi, dans le contexte actuel, l'obésité est un véritable problème de santé publique et son importance est soulignée par la publication d'une stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé par l'Organisation Mondiale de la Santé. En France, cette stratégie est élaborée par le Plan National Nutrition Santé.

Les anomalies du sommeil, fréquemment rapportées dans l'obésité, constituent un facteur aggravant de la morbi-mortalité cardiovasculaire associée à l'obésité. En effet, la prévalence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est proportionnelle à l'indice de masse corporelle (IMC) et atteint jusqu'à 98 % dans l'obésité morbide. La relation entre sommeil et obésité est bidirectionnelle. Une réduction de la quantité ou de la qualité du sommeil peut contribuer de manière causale à la constitution ou au maintien d'un excès de poids. Ces dernières années, de nombreuses études épidémiologiques soulignent un rapport entre une courte durée de sommeil et l'élévation de l'IMC aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. L'obésité joue un rôle étiologique dans le développement du collapsus des voies aériennes supérieures, caractéristique du SAOS, à la fois par la charge mécanique qu'elle impose (par l'accumulation de graisse autour des voies aériennes supérieures) mais également par des effets délétères sur la ventilation. Un sommeil de courte durée et de faible qualité favorise la somnolence, qui peut devenir un frein pour l'activité physique et entraîner la personne qui en souffre dans un cercle vicieux puisqu'un faible niveau d'activité physique peut conditionner ou aggraver la prise de poids.

Afin de réduire l'incidence de ces maladies et de diminuer les dépenses de santé, il apparaît impératif d'orienter les efforts en santé publique vers la prévention. Au cœur des stratégies préventives se trouve l'amélioration des habitudes de vie, en particulier l'alimentation et l'activité physique. L'activité physique (AP) régulière constitue une modalité importante de la prise en charge de l'obésité et du SAOS et peut participer à la maîtrise des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires. Cependant, quel que soit l'âge, l'obésité et le SAOS ont souvent été associés à une intolérance à l'effort. Si

l'excès de poids semble jouer un rôle majeur et évident dans cette intolérance, en augmentant le coût énergétique et en diminuant la réserve métabolique, notamment lors des activités avec port de poids (marche, course à pied), d'autres facteurs sont à prendre en compte. Il semble important de considérer les facteurs respiratoires, cardiovasculaires, métaboliques, ostéo-articulaires ainsi que le sommeil, qui peuvent contribuer à cette intolérance afin de faciliter l'adhésion des personnes obèses à l'activité physique à long terme.

Dans ce travail, après avoir détaillé dans l'état des connaissances le risque cardiovasculaire et métabolique associé au surpoids/obésité et au SAOS, nous avons exploré les facteurs prédictifs de la morbidité cardiovasculaire chez des adultes porteurs d'un SAOS sévère et d'un risque cardiovasculaire élevé. En particulier, nous nous sommes intéressés à la place de l'activité physique et des comportements sédentaires du fait de leur participation au risque cardiovasculaire dans cette population. Les faibles niveaux d'AP observés dans cette population nous ont amenés à rechercher la possibilité d'une intolérance à l'effort. Pour ce faire, nous avons caractérisé les anomalies cardio-métaboliques et vasculaires de repos, la capacité à l'exercice maximal et la balance des substrats énergétiques oxydés afin d'étudier les liens possibles entre ces facteurs chez des adultes porteurs d'un SAOS.

L'obésité peut participer à la diminution du niveau d'activité physique et de la condition physique et aggraver la morbidité cardiovasculaire et métabolique. Cette diminution du niveau d'AP pourrait tenir à l'intolérance à l'effort fréquemment rapportée dans cette population. Donc, nous nous sommes intéressés aux facteurs susceptibles d'y contribuer. En particulier, nous avons vérifié le rôle de la ventilation dans la limitation de la performance à l'effort. Pour nous affranchir des effets possibles d'anomalies cardiovasculaires et métaboliques sur l'altération de la condition physique et nous focaliser uniquement sur la ventilation, nous avons exploré une population de jeunes obèses. Nous avons également étudié les réponses ventilatoires à la marche dans cette population afin de vérifier si ceux-ci étaient majorés dans une activité mettant en jeu le port du poids. Au vu des effets bénéfiques de l'activité physique sur la diminution de la contrainte ventilatoire, nous avons évalué l'impact d'un programme d'exercice structuré sur le comportement ventilatoire sur ergocycle et à la marche dans cette population.

La littérature fait état de l'installation d'anomalies vasculaires et métaboliques précoces dans l'obésité. Nous avons donc recherché des marqueurs pré-cliniques de cette morbidité et leur lien avec le statut inflammatoire dans une population de jeunes obèses. En effet, l'inflammation et le stress oxydatif qui caractérisent l'obésité sont également des facteurs aggravant voire responsables des anomalies métaboliques et vasculaires. Ils n'ont pas été complètement caractérisés. Aussi, ils constituent un bras de levier thérapeutique important. Nous avons évalué l'impact d'un programme d'exercice dont les effets anti-inflammatoires et anti-oxydants sont bien documentés chez l'adulte sur les marqueurs infra-cliniques des anomalies métaboliques (notamment l'insulino-résistance) et cardiovasculaires mais surtout l'aptitude d'un programme d'exercice seul sans restriction calorique à corriger ces anomalies naissantes.

Les données récentes de la littérature soulignent le rôle essentiel du sommeil dans la prise en charge et prévention de l'obésité, en particulier chez l'adolescent. Une durée de sommeil insuffisante et une qualité de sommeil altérée peuvent contribuer au développement de la morbidité cardiovasculaire et métabolique liée à l'obésité. Ainsi, au sein de cette même population d'adolescents obèses, nous avons recherché la présence d'anomalies du sommeil ainsi qu'une altération possible de la durée de sommeil, mesurée objectivement. L'impact d'un programme d'exercice a également été évalué.

Un enjeu majeur dans la suite de la prise en charge de l'obésité est le maintien à long terme des bénéfices acquis suite à un programme d'activité physique structuré. La littérature fait état d'un faible maintien de ces bénéfices lorsque les participants sortent d'un contexte clinique (post-réhabilitation). Ainsi, il est primordial de rechercher à améliorer l'adhésion à long terme à l'activité physique. La proposition d'activités plus ludiques et surtout adaptées à chaque individu constitue un moyen potentiel d'y parvenir. Dans ce cadre, une partie méthodologique de cette thèse a permis d'apporter une dimension appliquée sur le terrain en vue de la mise en œuvre d'Activités Physiques Adaptées. Nous avons évalué la transférabilité des indicateurs métaboliques, mesurés en laboratoire sur ergocycle, sur le terrain dans une situation de marche ou course à pied.

PREMIERE PARTIE
REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre 1. OBÉSITÉ

1.1 Définition de l'obésité

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'obésité comme une « accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé ». Chez l'adulte, le surpoids correspond à un indice de masse corporelle (IMC) dépassant 25 kg.m⁻². L'obésité se définit par un IMC au-delà de 30 kg/m² (Tableau 1).

Diagnostic	Indice de masse corporelle (kg.m ⁻²)
Maigreur	IMC ≤ 18,5
Normal	18,5 ≤ IMC ≤ 24,9
Surpoids	25 ≤ IMC ≤ 29,9
Obésité modérée	30 ≤ IMC ≤ 34,9
Obésité sévère	35 ≤ IMC ≤ 39,9
Obésité morbide	≥ 40

Tableau 1. Classification internationale de la masse corporelle chez l'adulte en fonction de l'indice de masse corporelle, selon l'OMS.

En pédiatrie, le diagnostic du surpoids et de l'obésité se fait par le report de l'IMC sur les courbes de corpulence de référence pour le sexe. L'*International Obesity Task Force* (IOTF) a permis de proposer des normes internationales afin d'établir des seuils de référence pour les études épidémiologiques sur la prévalence du surpoids comparable entre les pays : surpoids au-dessus de l'IOTF-25, obésité au-dessus de l'IOTF-30 et obésité sévère au-delà de l'IOTF-35 (Cole et al. 2000; Cole and Lobstein 2012) (cf. Annexes).

1.2 Epidémiologie

D'après l'OMS, le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980. Le surpoids concerne 1,4 milliard de personnes de plus de 20 ans, parmi lesquelles plus de 200 millions d'hommes et près de 300 millions de femmes sont obèses. Par ailleurs, même si les données récentes semblent indiquer que les taux d'obésité se stabilisent (Olds et al. 2011), l'obésité demeure un problème de santé publique majeur.

En France, les études épidémiologiques montrent bien chez l'enfant et l'adolescent, tout comme chez l'adulte, un ralentissement significatif de l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité. Depuis le début des années 2000, la prévalence s'est stabilisée (Lioret et al. 2009; Salanave et al. 2009) mais reste variable selon l'âge : 12,1 % chez les 5 - 6 ans (dont 3,1 % d'obésité), 19,7 % chez les 10 - 11 ans (dont 3,7 % d'obésité) et 16,8 % chez les 14 - 15 ans (dont 4,4 % d'obésité) (Olds et al. 2011). Chez l'adulte, l'enquête ObEpi-Roche (2012) rapporte que 32,3 % des Français sont en surpoids et que 15 % sont obèses.

1.3 Risque cardiovasculaire et métabolique associé à l'obésité

L'obésité augmente le risque de développement de pathologies chroniques telles que les dysrégulations métaboliques (diabète de type 2, dyslipidémie), les maladies cardiovasculaires (athérosclérose), mais également l'incidence de cancer. L'inflammation et le stress oxydatif qui caractérisent l'obésité et qui sont la conséquence de l'excès de graisse sont également des facteurs aggravant voire responsables de toutes les anomalies métaboliques et vasculaires qui se développent dans cette pathologie (Wellen and Hotamisligil 2005).

1.3.1 Obésité et tissu adipeux

Le tissu adipeux est un organe complexe, qui se situe au cœur de la physiopathologie de l'obésité. Classiquement, le foie et les organes lymphoïdes sont considérés comme les sources principales de production de facteurs inflammatoires. Cependant, une série de données récentes montre que le tissu adipeux exprime également de nombreux facteurs pro- et anti-inflammatoires et contribue vraisemblablement à l'augmentation de leurs taux circulants chez l'obèse.

Le tissu adipeux se trouve principalement au niveau sous-cutané et viscéral. En situation d'obésité, le tissu adipeux s'accroît dans ces régions et dans d'autres sites dont le cœur, les reins et l'adventice des vaisseaux sanguins (Figure 1). Même si la contribution de ces dépôts ectopiques à la masse grasse totale demeure faible, ils jouent un rôle important dans les co-morbidités associées à l'obésité.

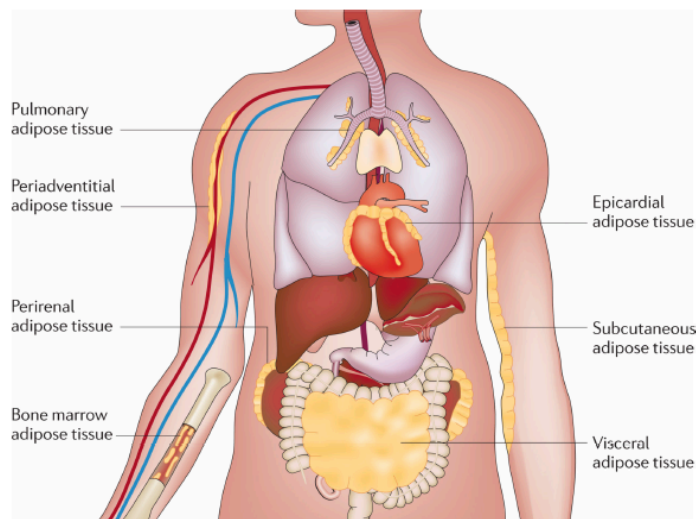


Figure 1. Sites de dépôt du tissu adipeux (Ouchi et al. 2001).

La distribution du tissu adipeux apparaît comme un indicateur important des altérations métaboliques et cardiovasculaires. Classiquement, l'excès de masse adipeuse thoraco-abdominale (obésité androïde) constitue un facteur de risque de diabète de type II, de désordres du métabolisme lipidique et de maladies cardiovasculaires, contrairement à l'obésité gynoïde (excès de masse adipeuse dans la partie inférieure du corps) sans grande incidence métabolique (Ducimetiere and Richard 1989). Les différences dans les capacités de production de ces molécules par le tissu adipeux sous cutané ou plus profond (viscéral) et l'abondance respective de ces tissus contribuent certainement à des risques différents de développement des complications métaboliques et cardiovasculaires (Lafontan and Berlan 2003).

Le tableau 2 résume les principales localisations de tissu adipeux autre qu'au niveau sous-cutané, et les conséquences associées.

Localisation	Facteurs locaux	Conséquences possibles
Rénale	Réabsorption du Na ⁺	Augmentation du volume intravasculaire, hypertension
Musculaire	Sécrétion de TNF- α , IL-6, acides gras libres	Insulino-résistance
Viscérale	Sécrétion de : IL-8, MCP-1, IP-10, RANTES	Inflammation locale et systémique
Epicardique	Sécrétion de : IL-6, MCP-1, TNF- α	Inflammation locale et chimiotactisme
Périvasculaire	Sécrétion de MCP-1, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IP-10 ; RANTES, TNF- α	Athérosclérose, hypertension systolique

Tableau 2. Principaux sites de dépôts du tissu adipeux autre que sous-cutané (Thalman and Meier 2007).

1.3.2 Inflammation

L'obésité est considérée comme un état inflammatoire chronique évoluant à bas bruit. Ce concept repose sur le fait que les personnes obèses présentent une augmentation modérée, mais chronique, des taux circulants de médiateurs de l'inflammation eux-mêmes associés à une augmentation du risque cardiovasculaire. Comme chez l'adulte, l'enfant pré-pubère (Aygun et al. 2005; Stoppa-Vaucher et al. 2012) ou l'adolescent obèse (Weiss et al. 2004) n'échappent pas à une élévation des taux sériques des facteurs inflammatoires (TNF- α , IL-6). La production excessive de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux et par les macrophages participe à la physiopathologie de l'insulino-résistance chez l'enfant (Weiss and Caprio 2005; Maffei et al. 2007). Le tableau 3 synthétise l'action des principales cytokines, adipokines, chémokines, myokines, protéines de la phase aiguë qui sont impliquées dans l'inflammation bas grade associée à l'obésité et qui sont susceptibles d'être modifiés par l'AP (Petersen and Pedersen 2005).

Leptine	Produite par le tissu adipeux (élévation avec l'excès de graisse), impliquée dans la satiété, stimule la dépense énergétique, active le système nerveux sympathique, inhibe la sécrétion d'insuline, stimule la prolifération des lymphocytes T-helper, et la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α), présenterait des propriétés athérogènes par l'induction d'un stress oxydatif endothélial et une altération de la réactivité vasculaire, augmente les phénomènes thrombotiques.
Adiponectine	Sécrétée également par les adipocytes, diminue en situation d'obésité, améliore la sensibilité à l'insuline, l'oxydation des acides gras (active la protéine AMP kinase, augmente l'expression des gènes cibles des récepteurs d'activation de la prolifération des peroxysomes alpha), prévient l'hypertension, l'athérosclérose (limite la transformation des macrophages en cellules spumeuses, la prolifération des cellules musculaires lisses, l'agrégation plaquettaire, régule l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et corrige la dysfonction endothéliale en favorisant la production du NO endothélial), supprime l'expression des médiateurs pro-inflammatoires sur les monocytes et macrophages.

TNF-α	Cytokine pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules dont le tissu adipeux (faible quantité), mais principalement par les macrophages et les lymphocytes, supprime l'appétit, active l'axe corticotrope, stimule la production des protéines hépatiques de la phase aiguë, facilite l'adhésion des polynucléaires neutrophiles aux cellules endothéliales, stimule la phagocytose macrophagique, la production d'IL-1 macrophagique et de prostaglandines pro-inflammatoires, provoque la dysfonction endothéliale et l'IR dont il est l'élément moteur (inhibe la signalisation de l'insuline, stimule la lipolyse).
IL-1Ra	Cytokine anti-inflammatoire, antagoniste de l'IL-1, produite par les monocytes, les neutrophiles, les fibroblastes et les cellules épithéliales, augmentée chez la personne obèse, pourrait limiter le développement des plaques d'athérome.
IL-8	Cytokine produite par les macrophages et autres types cellulaires, recrute les polynucléaires neutrophiles, puissant facteur angiogénique, favorise l'adhésion des macrophages sur l'endothélium vasculaire. Sa production peut être induite par TNF- α et l'IL-6. Elle peut être impliquée dans le développement de la plaque d'athérome.
MCP-1	Cytokine sécrétée par le tissu adipeux (augmentée chez l'obèse), les macrophages, les cellules endothéliales et les cellules musculaires, altère la signalisation de l'insuline au niveau du muscle squelettique, augmente le recrutement macrophagique et est donc impliqué dans l'athérogenèse.
IP-10	Cytokine produite par les macrophages, exerce un chimiotactisme sur les lymphocytes T et les macrophages et stimule l'adhésion des lymphocytes T aux cellules endothéliales, est un puissant facteur angiogénique.
RANTES	Sécrétée par le tissu adipeux, les macrophages et les lymphocytes T, est impliquée dans l'athérosclérose.
IL-6	Cytokine sécrétée par les macrophages, surexprimée dans le tissu adipeux de la personne obèse. On lui a souvent assigné un rôle péjoratif. Certains travaux ayant montré qu'elle induisait une IR au niveau du muscle. Cet effet est possible mais il se produit à des doses très nettement supra-physiologiques (50000 fois la dose circulante) (Sell et al. 2006). L'exercice musculaire qui est associé à une augmentation de la sensibilité de l'insuline dans le muscle squelettique s'accompagne également d'une augmentation d'IL-6 circulante (jusqu'à 100 fois sa concentration basale) (Ruderman et al. 2006), suggérant un rôle local musculaire mais également à distance. Dans la lignée de ces observations, un concept qui met en avant les

	effets bénéfiques de l'IL-6 sur l'insulino-sensibilité au niveau hépatique et musculaire a été développé par l'équipe de Pedersen (Pedersen 2009).
IL-15	Exprimée essentiellement dans le muscle squelettique, possède des effets anabolisants et surtout peut participer à la diminution de masse grasse viscérale (Pedersen 2009). Cette myokine dont la concentration musculaire peut être modifiée par l'entraînement est impliquée dans le dialogue avec le tissu adipeux.
IL-10	Cytokine anti-inflammatoire, produite par les lymphocytes, mais surtout par les monocytes et les macrophages, diminue la sécrétion macrophagique des cytokines pro-inflammatoires, inhibe l'activation de NFkB, limite le développement de l'athérosclérose.
CRP	Protéine synthétisée uniquement en phase aiguë par le foie, marqueur précoce, sensible et spécifique de l'inflammation, du risque cardiovasculaire.

Tableau 3. Action des principales cytokines, adipokines, chémokines, myokines, protéines de la phase aiguë qui sont impliquées dans l'inflammation bas grade associée à l'obésité

1.3.3 Stress oxydatif et son lien avec l'inflammation

Le stress oxydatif est défini comme étant un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires oxygénées (EOR) et la capacité de défense anti-oxydante (Halliwell 1999). Récemment, il a été démontré que le stress oxydatif systémique était lié à l'insulino-résistance et à l'obésité (Keaney et al. 2003; Meigs et al. 2007). Ce stress oxydatif semble être un médiateur dans le développement du syndrome métabolique chez l'adulte (Furukawa et al. 2004). Ainsi, le stress oxydatif joue un rôle clé dans la physiopathologie des conséquences cardiovasculaires et métaboliques de l'obésité.

Il existe une relation étroite entre l'inflammation et le stress oxydatif. Les espèces radicalaires oxygénées (EOR) sont produites en réponse à l'activation de cytokines, dont le TNF- α , l'IL-1 β , et l'IL-6. Les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire et immunitaire, les leucocytes (polynucléaires neutrophiles et monocytes) fabriquent des radicaux libres grâce à l'action de différentes enzymes. La NAD(P)H oxydase génère l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) utilisé ensuite par la superoxyde dismutase (SOD), la myéloperoxydase, la NO synthase, aboutissant à la formation de radicaux libres et d'oxydants. Ces radicaux libres s'attaquent normalement aux pathogènes envahisseurs des cellules, mais peuvent aussi provoquer des dommages sur les tissus proches. Une

dysfonction endothéliale peut également s'accompagner d'une hyperproduction d'EOR qui met en jeu également la NAD(P)H oxydase de la paroi vasculaire et celle des cellules responsables de l'inflammation, leucocytes et monocytes, mais également la xanthine oxydase (Fenster et al. 2002). Une exagération de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone qui accompagne l'obésité peut également augmenter la production des EOR (Cooper et al. 2007; Wei et al. 2008) (Figure 2).

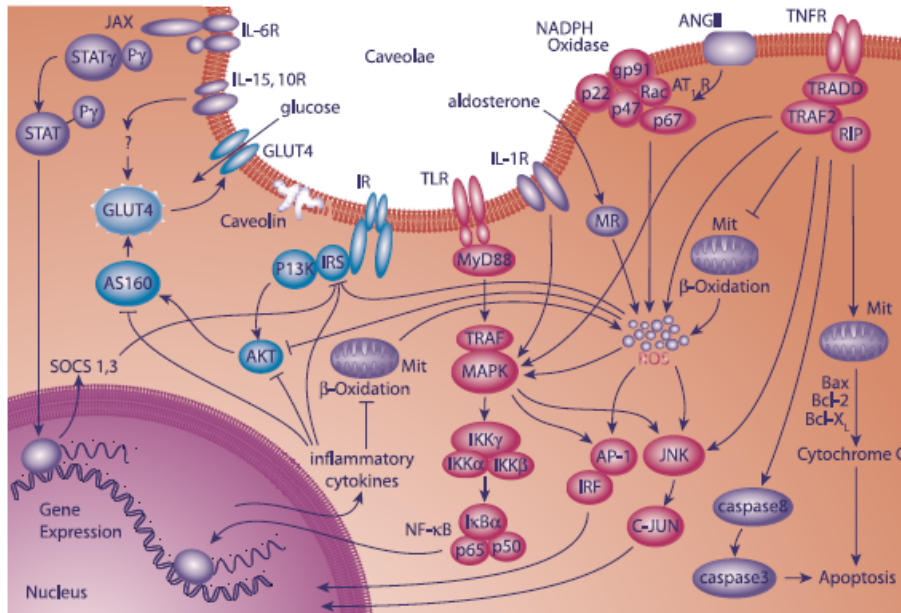


Figure 2. Exemple de la relation entre les voies de l'inflammation, le stress oxydatif, les voies de la signalisation de l'insuline et le système rénine-angiotensine-aldostérone au niveau du tissu musculaire (Wei et al. 2008). **Abréviations:** IR, insulín receptor; IRS, insulín receptor substrate; Akt, protéine kinase B; AS160, Akt substrate 160; GLUT4, glucose transport-4; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IKK, inhibiteur of NF- κ B kinase complex; NF- κ B, nuclear factor κ B; JNK, c-Jun N-terminal kinase; IRS, insulín receptor substrates; MAPK, mitogen-activated protein kinase; AP-1, activating protein-1; ROS, reactive oxygen species; IL, interleukin; TLR, toll-like receptors; Mit: mitochondria; MR, mineralocorticoid receptor; ANG II, angiotensin II; AT1R, angiotensin type 1 receptor; TNFR, tumor necrosis factor receptor; NADPHoxidase, reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; TRADD, tumor necrosis factor receptor-associated death domain protein; TRAF-2, TNF receptor-associated death domain protein; RIP, receptor-interacting protein. (Flèche, amplifications; trait interrompu par une barre perpendiculaire, inhibition).

La NO synthase inductible (iNOS) est produite en réponse à l'activation d'endotoxine et de cytokine. Elle produit de grandes quantités de NO toxique afin d'inhiber la croissance de micro-organismes envahissants. Les cytokines libérées par les cellules hôtes (TNF- α et IL-1 β par exemple) activent la production de NO. Les voies NF- κ B et IFN- γ peuvent également induire la transcription de iNOS (Kroncke et al. 1995; Chen et al. 2004). Quelques cytokines anti-inflammatoires dont IL-4 et l'IL-10 (Lala and

Chakraborty 2001) peuvent inhiber ces voies de signalisation ce qui réduit ainsi la synthèse de *iNOS*.

Plusieurs mécanismes sont responsables de l'augmentation du stress oxydatif dans l'obésité parmi lesquels l'hyperglycémie, l'accumulation de lipides dans les tissus, l'inflammation bas grade, la production endothéliale des EOR, une activation excessive du système rénine-angiotensine-aldostérone ainsi que l'hyperlipidémie non compensée par les antioxydants d'origine alimentaire ou enzymatiques. Ainsi, cet excès de stress oxydatif accompagne le développement de la morbidité associée à l'obésité dès le plus jeune âge (Figure 3).

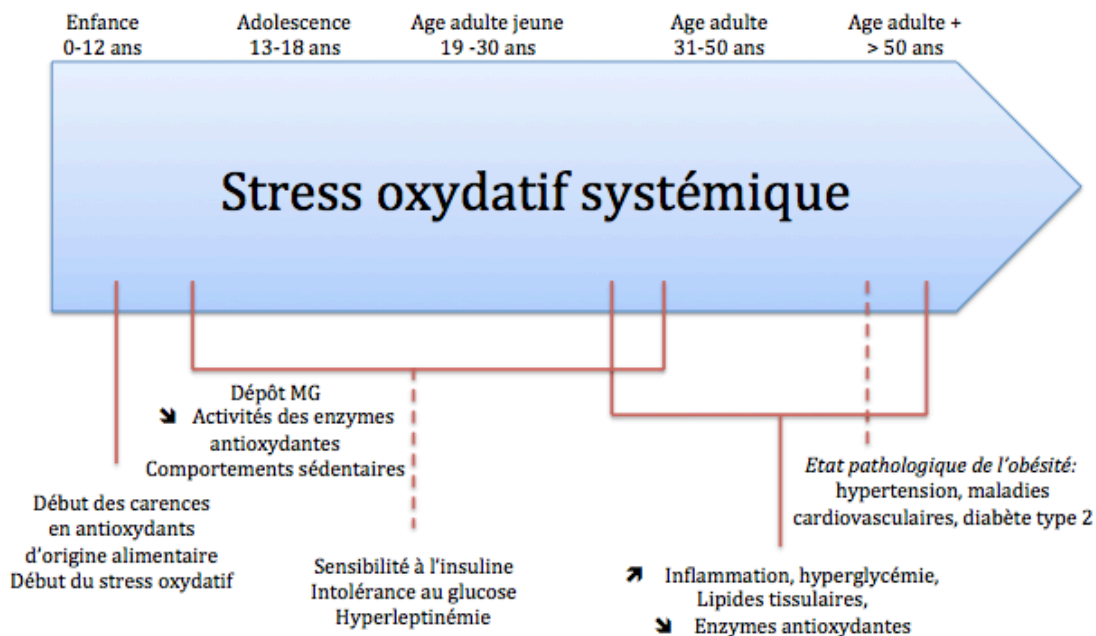


Figure 3. Progression potentielle du stress oxydatif et du développement de la morbidité cardio-métabolique liée à l'obésité tout au long de la vie (Vincent et al. 2007).

1.3.4 Anomalies métaboliques

Anomalies du profil lipidique

Les anomalies du profil lipidique observées au cours de l'obésité sont bien caractérisées. Les principales d'entre elles sont l'élévation des triglycérides plasmatiques, la diminution du HDL-cholestérol et l'accumulation de lipoprotéines LDL petites et denses. D'autres anomalies sont également rapportées comme l'élévation de l'apolipoprotéine B et une diminution des lipoprotéines HDL-2. Ainsi, le résultat de

l'excès d'adiposité se traduit par un profil de lipides plasmatiques plus athérogène et une diminution de lipoprotéines protectrices. Ces anomalies sont particulièrement marquées chez les personnes présentant une obésité abdominale en raison de la proximité entre les dépôts de graisses (abdomen) et l'organe de production des lipoprotéines (le foie) (Rashid and Genest 2007).

Insulino-résistance

L'insulino-résistance (IR) se caractérise par une réponse inadaptée des cellules cibles de l'insuline à des concentrations physiologiques en insuline. Il en résulte une hyperinsulinémie compensatrice qui permet le maintien de l'homéostasie glucidique et lipidique (Wang et al. 2004). Elle est associée à de nombreuses pathologies et est en outre un élément central de la physiopathologie du diabète de type 2. L'insulino-résistance est fortement liée à l'obésité, puisque la majorité des individus insulino-résistants sont en surpoids ou obèses (Mokdad et al. 2000). La relation entre l'insulino-résistance, le diabète et l'obésité est bien établie. L'apparition du diabète est tardive, survenant après plusieurs années d'exposition au surpoids ce qui traduit l'épuisement du pancréas, qui n'arrive plus à fournir l'insuline nécessaire pour équilibrer les taux de sucre dans le sang. Le lien entre diabète et obésité est soulignée par une étude épidémiologique qui montre une relation linéaire et continue qui débute à des valeurs d'IMC inférieures au seuil de définition de l'obésité (Wang et al. 2005).

Le muscle squelettique joue un rôle central dans l'homéostasie glucidique, compte tenu de sa masse et de son aptitude à éliminer le glucose sanguin sous l'influence de l'insuline. Suite à un repas, la majorité du glucose absorbé est captée par le muscle squelettique via des mécanismes insulino-dépendants, pour y être métabolisée. Sous clamp euglycémique hyperinsulinémique, 80 % de la captation du glucose a lieu dans le muscle squelettique (DeFronzo et al. 1985). Les données de la littérature concernant l'insulino-résistance musculaire sont nombreuses et confirment une relation entre l'augmentation de la masse corporelle et de l'insulino-résistance musculaire (Abdul-Ghani and DeFronzo 2010). A l'inverse, la perte de poids de la personne obèse est associée à une diminution de l'insulino-résistance musculaire (Vitola et al. 2009). L'insulino-résistance affecte dans le muscle squelettique la signalisation à l'insuline, le transport du glucose et le métabolisme du glucose : une diminution de la

phosphorylation et de l'oxydation du glucose est observée, ainsi qu'une déficience en glycogène synthase.

L'inflammation de bas-grade, caractéristique de l'obésité, contribue à l'IR. En effet, ce lien a été suggéré par des études animales montrant qu'une neutralisation du signal TNF- α conduit à l'amélioration du signal insulinique dans le muscle squelettique et dans le tissu adipeux et à une augmentation de l'insulino-sensibilité. Aujourd'hui, il apparaît que la quasi-totalité des adipokines sont impliquées dans l'inflammation liée à l'augmentation de la masse adipeuse et joue un rôle dans le développement de l'insulino-résistance (Tilg and Moschen 2006). Certaines molécules jouent un rôle protecteur et d'autres un rôle délétère. Parmi les molécules pro-inflammatoires impliquées dans l'inflammation chronique, on retrouve l'IL-6, MCP-1 et le TNF- α .

Le stress oxydatif inhibe également la cascade de signalisation de l'insuline (Wei et al. 2008). Une intervention anti-oxydante (exercice régulier et traitement par l'acide lipoïque) corrige au moins en partie cette IR (Saengsirisuwan et al. 2001).

1.3.5 Obésité et anomalies circulatoires

Risque cardiovasculaire

L'obésité est un facteur de risque de développement de maladies cardiovasculaires (McGee 2005) qui peuvent se manifester par une hypertension artérielle, la maladie athéromateuse ou des troubles de la coagulation (Rask-Madsen and King 2007). L'inflammation et le stress oxydatif sont des facteurs clés dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires et contribuent au développement de l'athérosclérose (Ross 1993; Libby 2002; Nabel 2003). Les désordres pro-inflammatoires et pro-athérogéniques associés à la maladie cardiovasculaire chez les adultes ont aussi été retrouvés chez les enfants obèses. Parmi ceux-ci, nous retrouvons une élévation des marqueurs inflammatoires tels que la leptine, l'IL-6, la CRP, le TNF- α , le fibrinogène, les molécules d'adhésion vasculaires et une diminution d'adiponectine ainsi qu'une augmentation des marqueurs du stress oxydant tels que le malondialdéhyde et les F2-isoprostanes (Montero et al. 2012). Ces altérations semblent apparaître au début du développement de la dysfonction endothéliale et pourrait accélérer le processus d'athérosclérose (Duprez et al. 2005). Ainsi, l'état pro-inflammatoire et l'altération de la fonction endothéliale sont considérés comme deux mécanismes responsables de

l'augmentation du risque cardiovasculaire lié à l'obésité (Steinberg et al. 1996; Libby 2002).

Les facteurs conduisant finalement à l'athérosclérose sont excessivement complexes et multifactoriels. Une littérature récente indique que des dépôts ectopiques de graisse péri-vasculaire épigardique contribuent aux altérations de la fonction et de la structure vasculaire. Ils entraînent une inflammation chronique locale et à distance, des altérations du tonus vasculaire et finalement favorisent l'athérosclérose ainsi que d'autres complications cardiovasculaires (Thalman and Meier 2007) (Figure 4).

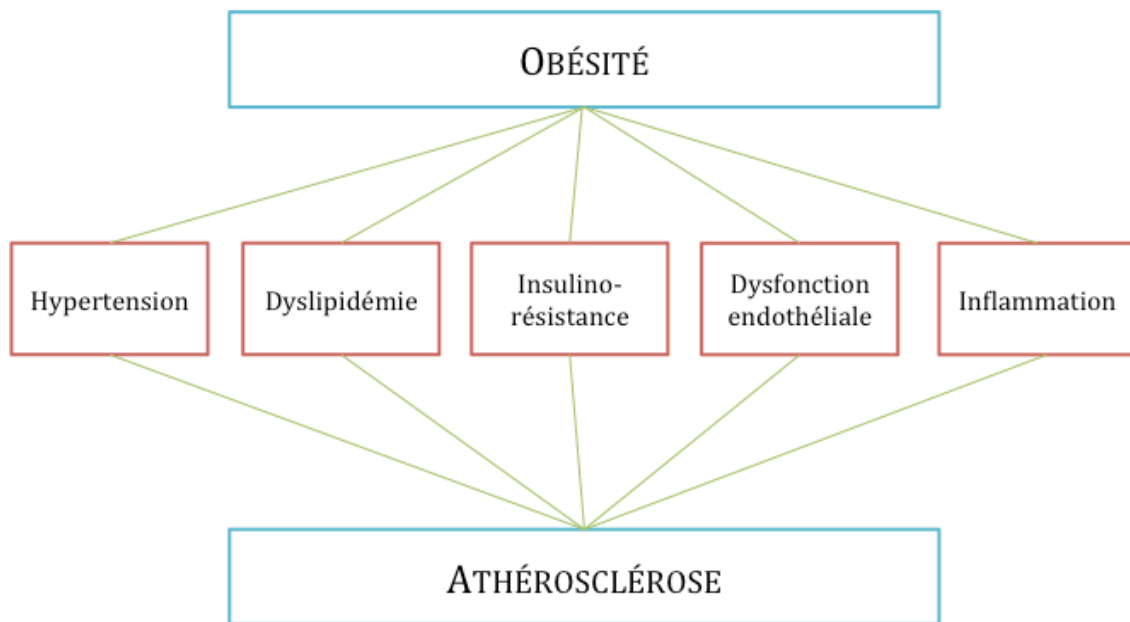


Figure 4. Association entre obésité, troubles métaboliques et complications vasculaires (Thalman and Meier 2007).

La dysfonction endothéliale constitue un marqueur précoce du développement de la maladie athéromateuse et en est l'initiateur. En fait, une altération de la vasodilatation liée à l'endothélium se produit prématurément dans le processus athéromateux avant même la mise en évidence d'anomalies histologiques et angiographiques.

Dysfonction endothéliale

La dysfonction de l'endothélium vasculaire représente un phénomène clé dans le développement de l'athérosclérose et de l'hypertension artérielle. Il est bien établi que l'accumulation de graisse abdominale et l'augmentation de la taille des adipocytes sont deux phénomènes impliqués dans la dysfonction endothéliale (Vykoukal and Davies

2011). En effet, les adipocytes hypertrophiés augmentent la production de cytokines pro-inflammatoires et diminuent la production de cytokines anti-inflammatoires, favorisant ainsi le développement d'un état pro-inflammatoire (Trayhurn and Wood 2005). Cette dérégulation dans la libération d'adipocytokines engendre un stress oxydatif qui diminue la biodisponibilité du monoxyde d'azote et ses effets myorelaxants sur la musculature lisse vasculaire. Enfin, une augmentation de l'accumulation de graisse viscérale est associée à une dysfonction endothéliale et par conséquent à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (Romero-Corral et al. 2010).

La figure 5 illustre la relation entre inflammation de bas-grade, le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale dans l'obésité chez l'enfant. Les altérations d'adipocytokines pro-inflammatoires entraînent une dysfonction endothéliale soit en induisant directement ou indirectement une insulino-résistance. La dysfonction endothéliale peut également être le résultat d'une augmentation du stress oxydatif, diminuant la biodisponibilité du NO.

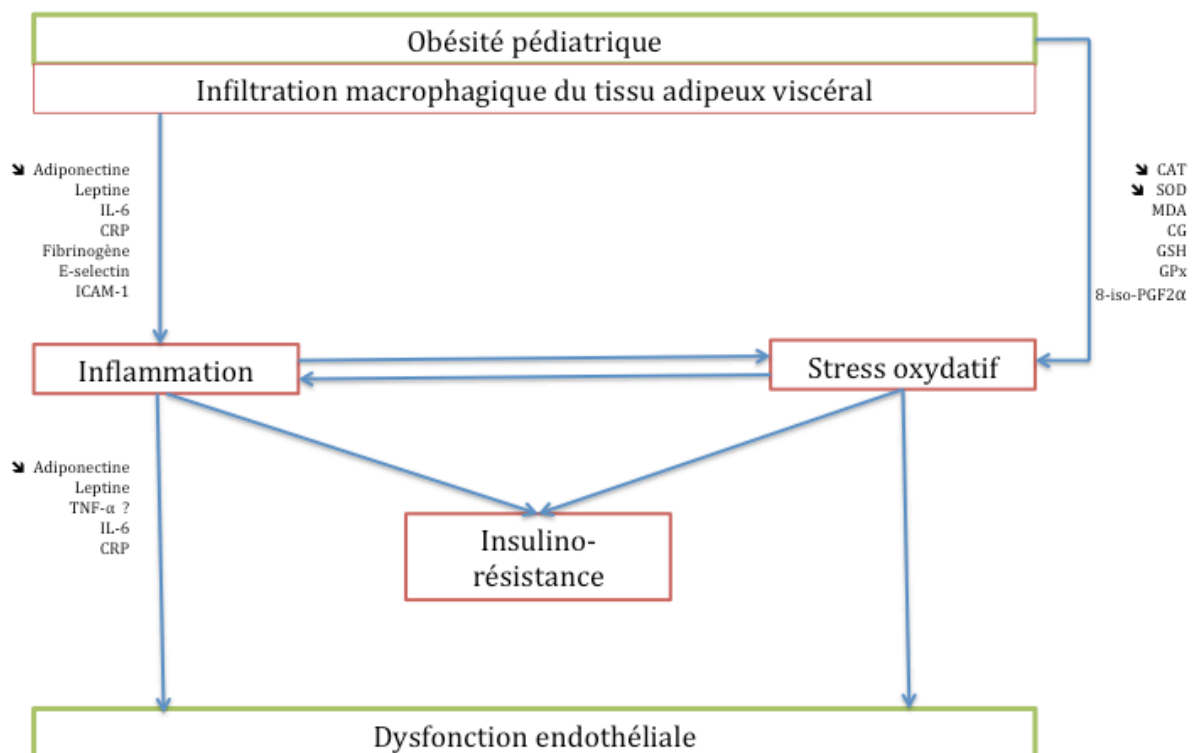


Figure 5. Relation entre l'inflammation, le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale dans l'obésité chez l'enfant. CAT : catalase ; CG : groupe carbonyle ; GPx : glutathion peroxydase (Montero et al. 2012).

Par ailleurs, il est bien connu que chez les adolescents normo-pondérés (Hannon et al. 2006) et obèses (Brandou et al. 2005) la puberté diminue la sensibilité à l'insuline

et induit une hyperinsulinémie qui ont tous deux une relation réciproque avec la dysfonction endothéliale (Kim et al. 2006). De plus, la puberté pourrait altérer certains marqueurs inflammatoires et de stress oxydant aussi associés à la dysfonction endothéliale (Montero et al. 2012). Ainsi, l'altération de la fonction endothéliale pourrait s'aggraver lorsque les enfants atteignent la puberté, accélérant ainsi le processus d'athérosclérose (Figure 6). Pris ensemble, ces résultats soulignent l'importance d'une prise en charge précoce de l'obésité afin de limiter le développement d'anomalies cardiovasculaires et métaboliques.

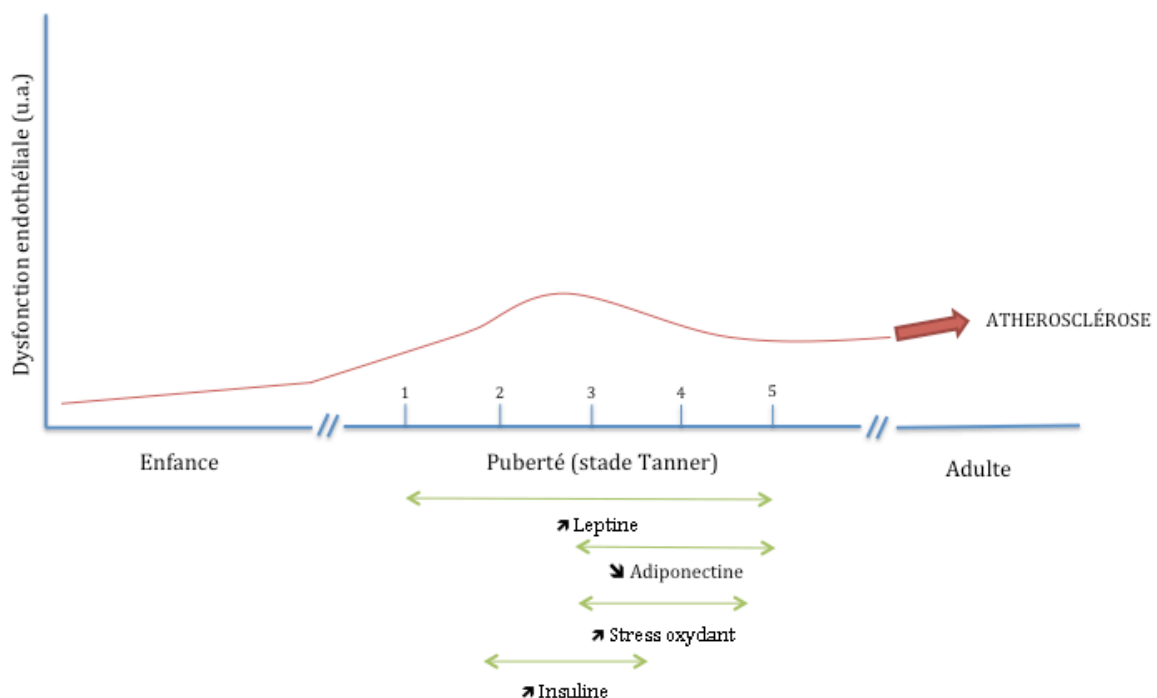


Figure 6. Progression hypothétique de la dysfonction endothéliale de l'enfance à l'âge adulte chez l'enfant obèse. Les variations d'adipocytokines, de stress oxydant et de sensibilité à l'insuline pendant la puberté pourrait aggraver la dysfonction endothéliale chez l'enfant obèse (Montero et al. 2012).

1.4 Activité physique comme traitement de l'obésité

L'activité physique (AP) régulière constitue une des modalités importantes de la prise en charge de l'obésité (Hills and Byrne 2004) et se définit comme tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une augmentation substantielle de la dépense d'énergie au-dessus de la dépense énergétique de repos

(2009). L'AP peut être classée selon son type, son intensité et son objectif faisant référence au contexte dans lequel elle est réalisée : professionnel, domestique, lié aux déplacements et aux loisirs. Dans certaines études, un programme d'exercice structuré est évalué et analysé séparément des autres types d'AP mentionnés ci-dessus. L'exercice est une sous-catégorie de l'AP qui est planifié, structuré, répétitif et orienté vers un objectif visant l'amélioration ou le maintien d'une ou plusieurs composantes de la condition physique reliée à la santé parmi lesquelles l'endurance cardiorespiratoire (représentée par le VO_{2max} et les seuils ventilatoires/lactiques), la force et l'endurance musculaires, la composition corporelle ou la souplesse.

Si elle est considérée comme un facteur de prévention primaire, lorsque l'obésité est installée, l'AP constitue un adjuvant à son traitement (contrôle du poids). Mais surtout, une AP régulière peut participer à la maîtrise des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires. Elle peut également participer à l'amélioration de l'estime de soi qui est souvent altérée chez l'obèse, particulièrement à l'adolescence.

1.4.1 Bénéfices de l'activité physique sur la morbi-mortalité

On admet que l'AP régulière peut réduire la mortalité précoce, et particulièrement la mortalité cardiovasculaire de 20 à 30 % (Lee and Skerrett 2001). L'étude longitudinale d'observation « *The Aerobics Center Longitudinal Study* » menée chez 26 000 personnes sur une période de 24 ans suggère que les personnes obèses en bonne condition physique (endurance cardio-respiratoire ou consommation maximale d'oxygène) présentent une mortalité cardiovasculaire précoce diminuée de moitié par rapport à des individus normo-pondérés en mauvaise condition physique (Wei et al. 1999). D'autre part, ces personnes avaient un risque de mortalité précoce à peine plus élevé que des personnes normo-pondérés et en bonne condition physique (Wei et al. 1999).

De nombreux travaux suggèrent que l'AP, indépendamment de ses effets sur le poids, a des effets favorables sur la pression artérielle, l'insulino-sensibilité, le profil lipidique, la fréquence de cancer du colon et du sein.

1.4.2 Bénéfices de l'activité physique sur le poids et la composition corporelle

Perte de poids et maintien de la perte de poids

De nombreuses études suggèrent que l'exercice musculaire comme seule modalité de prise en charge en vue d'une perte de poids est plutôt inefficace (Thorogood et al. 2011). En effet, sur une période de 9 mois, la perte de poids induite par l'exercice aérobic seul (sans intervention diététique) est modeste: -2,5 à -3 kg (Miller et al. 1997). Les raisons de la faible contribution de l'AP dans l'amaigrissement sont d'une part que la prise alimentaire, la plupart du temps non contrôlée, est souvent augmentée chez les participants de ces études malgré les consignes des expérimentateurs, mais surtout, d'autre part, qu'il existe une variabilité individuelle (Boutcher and Dunn 2009).

Quoiqu'il en soit, pour «négativer» significativement la balance énergétique sans restriction calorique associée, le volume d'AP doit être important (Ross and Janssen 2001).

Une balance énergétique négative induite par l'AP peut entraîner une perte de poids. Cette perte de poids en général modeste (2 à 3 kg) est plus importante lorsque la dépense énergétique est contrôlée (études réalisées en laboratoire). Il existe une relation dose-réponse entre la durée d'AP et la perte de poids : une durée inférieure à 150 min.semaine⁻¹ d'AP n'est pas efficace alors que des durées supérieures à 150 et à 225 à 420 min.semaine⁻¹ d'AP induisent respectivement une perte de poids de 2 à 3 kg et de 5 à 7,5 kg (Donnelly et al. 2009). Ainsi, dans un objectif de perte de poids, il est préférable de combiner un programme d'exercice à un contrôle précis des apports caloriques.

Malgré son rôle modeste dans la réduction de l'obésité, l'AP associée à des mesures diététiques semble jouer un rôle crucial dans le maintien à long terme d'une perte de poids initiale (Wing 1999). A titre d'exemple, on peut citer l'étude américaine du registre national du contrôle du poids impliquant plus de 5 000 participants ayant réussi à maintenir une perte de poids de 15 kg sur une période supérieure à un an. Soixante dix-sept pourcent des participants qui sont parvenus à maintenir leur poids rapportaient la pratique d'au moins 1 h de marche rapide quotidienne (Wing and Hill 2001). De plus, environ 20 % des participants étaient engagés dans des activités de renforcement musculaire. Malgré un niveau de preuve qui n'est pas optimum, il existe

un consensus sur une quantité d'AP comprise entre 200 et 300 min.semaine⁻¹ pour prévenir une reprise de poids après amaigrissement (Donnelly et al. 2009).

Activité physique et masse grasse viscérale

On admet que la graisse viscérale profonde constitue un dépôt ectopique lié de façon indépendante à la mortalité, au risque cardio-métabolique et notamment à une dyslipidémie et à une IR (Kuk et al. 2006). Ces anomalies tiennent à une augmentation de l'efflux d'acides gras libres et à une production d'adipokines inflammatoires encore plus prononcée que dans le tissu adipeux de stockage (sous-cutané). Une diminution de la masse grasse viscérale s'accompagne d'une amélioration de l'insulino-sensibilité, une diminution de la prédisposition à la thrombose, des marqueurs sériques de l'inflammation et une amélioration de la fonction endothéliale (Despres et al. 2001).

Une revue de la littérature confirme que l'AP peut induire une diminution de masse grasse viscérale chez des patients obèses, d'âge moyen, (45-50 ans), diabétiques de type 2 ou non (Kay and Fiatarone Singh 2006). Ces effets ont été obtenus à l'aide de programmes multi-modalités (endurance, force) d'au moins 8 semaines, d'intensité modérée à élevée.

Activité physique et masse musculaire

L'AP peut non seulement stimuler la perte de masse grasse mais également l'augmentation de la masse musculaire. Ainsi, elle peut contrer la perte de masse musculaire qui peut atteindre jusqu'à 30 % de la perte totale de poids en cas de restriction calorique versus 12 % seulement en cas d'AP associée (Ballor and Poehlman 1994) versus 0 % dans le cas d'une combinaison restriction calorique-AP aérobie-musculation (Kraemer et al. 1999). Ces données ont été confortées par une étude menée chez la personne obèse âgée fragile qui présente un risque de sarcopénie (Lambert et al. 2008). Ces auteurs ont montré qu'un programme d'AP multi-modalités (endurance, force) augmentait la masse musculaire (en parallèle d'une légère diminution de masse grasse) par comparaison à un traitement uniquement par restriction calorique (Lambert et al. 2008). Ce dernier induit une fonte musculaire bien qu'il provoque une diminution de masse grasse plus importante. Un des effets notables du programme d'exercice est que parallèlement à une augmentation de l'expression d'un facteur de croissance musculaire (MGF), il diminue l'expression des facteurs inflammatoires musculaires tels

que le TNF- α et IL-6, impliqués dans le catabolisme musculaire mais aussi, dans les troubles de l'insulino-sensibilité (Varma et al. 2009). L'intérêt d'une prise en charge par l'AP se justifie d'autant plus que le muscle de l'obèse présente une infiltration macrophagique, responsable d'une augmentation de l'expression et de la production de cytokines inflammatoires. Ces cytokines entraînent une augmentation de la production de facteurs spécifiques de dégradation musculaire (Ligases Ubiquitin-E3) impliquées dans l'atrophie (Muscle Atrophy F-box ou MAFbx et Muscle Ring-Finger Protein-1 ou MuRF-1) en présence d'une concentration élevée d'acide palmitique, condition simulant l'obésité (Varma et al. 2009).

Au total, même si l'AP comme seule modalité de traitement de l'obésité, induit une perte de poids inférieure à celle d'une restriction calorique, elle peut surtout assurer une correction de la masse maigre susceptible d'être abaissée en raison de l'inflammation (Varma et al. 2009) ou perdue en cas de traitement par restriction calorique seule (Ballor and Poehlman 1994).

Pour ce qui concerne l'AP aérobie, il semblerait que la relation avec l'augmentation de masse maigre soit plus étroite avec l'intensité qu'avec le volume de l'AP (Wing and Hill 2001).

1.4.3 Bénéfices de l'activité physique sur le métabolisme

Amélioration du métabolisme lipidique

Un des effets centraux de l'AP régulière est sa faculté à stimuler la lipolyse adipocytaire et l'oxydation lipidique (Bruce et al. 2006) qui sont anormalement abaissées dans l'obésité. Cet effet se traduit par une diminution de la masse grasse proportionnelle à la quantité d'AP dans les études réalisées sur une période inférieure à 16 semaines (Ross and Janssen 2001). Or, l'excès de masse grasse, en particulier au niveau viscéral, est responsable d'un état inflammatoire chronique de bas grade et un stress oxydatif impliqués dans le développement de maladies cardio-métaboliques (Rasouli and Kern 2008). Ainsi, une réduction de cette masse grasse facilitée par un programme d'AP peut prévenir ce risque cardio-métabolique. La stimulation régulière du métabolisme lipidique permet également d'améliorer la dyslipidémie et donc de diminuer le risque de coronaropathie (Rashid and Genest 2007). Une étude randomisée contrôlée a montré que le volume d'AP était proportionnel à l'amélioration de

nombreuses sous-fractions lipidiques chez des personnes obèses dont l'alimentation était contrôlée afin de limiter toute perte significative du poids (Kraus et al. 2002).

Le profil lipoprotéique est altéré chez la personne obèse, notamment, on relève une augmentation des lipoprotéines athérogènes dans l'obésité telles que le VLDL-cholestérol et le LDL-cholestérol. Cependant, ces altérations sont moins fréquemment observées qu'une diminution des taux de HDL-cholestérol et de ses sous-fractions responsables de l'athérogenèse (HDL-2, apolipoprotéine A-I et pré- β -HDL et en particulier une perturbation du rapport entre de ces sous-fractions pré- β_1 et pré β_2) (Rashid and Genest 2007). L'AP corrige le taux de HDL-cholestérol (ré-augmentation) et ses sous-fractions d'une manière plus efficace qu'une restriction calorique. D'autre part, l'AP potentialise les effets de la perte de poids induite par cette dernière (Rashid and Genest 2007).

Enfin, le rôle bénéfique de l'activité physique sur le métabolisme lipidique de la personne obèse a été mis en évidence en comparant les effets d'un traitement par restriction calorique seule sur le niveau d'oxydation lipidique de repos, à ceux d'un traitement combinant restriction calorique et activité physique (van Aggel-Leijssen et al. 2001). L'AP permet de maintenir le niveau d'oxydation lipidique de repos. La restriction calorique seule entraînant une augmentation du quotient respiratoire de repos, correspondant à une diminution de cette oxydation lipidique.

Réduction de l'insulino-résistance

L'obésité est souvent associée au syndrome métabolique, qui regroupe dans sa définition la présence de plusieurs anomalies métaboliques associées (obésité abdominale, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension artérielle) (Reaven 1988). Ce syndrome prédispose au développement d'une morbidité cardiovasculaire et au risque d'évènements cardiovasculaires.

Différentes anomalies liées au syndrome d'insulino-résistance ou syndrome cardio-métabolique (tolérance au glucose, profil lipidique, pression artérielle) sont améliorées par la pratique régulière d'une AP d'intensité modérée. Chez des obèses non diabétiques (Bell et al. 2007), des modifications favorables de la sensibilité à l'insuline

peuvent être observées indépendamment des modifications du poids ou de masse grasse.

Plusieurs pistes peuvent être évoquées pour expliquer les effets bénéfiques de l'AP régulière sur la sensibilité à l'insuline chez la personne obèse. En premier lieu, l'amélioration de la capacité de transport et d'oxydation des acides gras au niveau mitochondrial entraîne une diminution du contenu musculaire mais aussi du niveau de saturation des lipides intra-myocytaires (Bruce et al. 2006). Également, l'AP peut diminuer les niveaux de TNF- α produit par les monocytes (Sloan et al. 2007) et d'autres cytokines pro-inflammatoires (Petersen and Pedersen 2005), pouvant constituer un des mécanismes explicatifs de l'effet protecteur de l'AP contre les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2 (Petersen and Pedersen 2005; Wei et al. 2008). Enfin, l'AP peut diminuer le niveau de stress oxydatif, en excès dans l'obésité et le diabète de type 2, contribuant également à l'IR (Henriksen 2006).

1.4.4 Bénéfices de l'activité physique sur la stéatose hépatique

La stéatose hépatique affecte environ 30 % des adultes et une majorité de personnes obèses (Stefan et al. 2008). Une accumulation de graisse dans le foie augmente la morbidité et la mortalité liées aux maladies hépatiques et constitue un facteur de risque indépendant pour la maladie cardiovasculaire, l'insulino-résistance et le diabète de type 2 (Stefan et al. 2008).

Peu d'études randomisées évaluent l'efficacité d'une prise en charge par l'AP sur la stéatose hépatique en partie à cause de la nature invasive de son évaluation par biopsie (méthode de référence). Ceci limite ainsi la capacité de réaliser des mesures répétées d'infiltration adipeuse du foie. Les données existantes démontrent clairement qu'une modification du style de vie incluant restriction calorique et AP améliore la stéatose hépatique lorsque la diminution du poids est de l'ordre de 3 à 10 % (Hickman et al. 2004). Les études isolant les effets de l'AP ont montré des effets favorables sur la stéatose hépatique (Devries et al. 2008). Dans une étude prospective dans laquelle un sous-groupe atteint de stéatose hépatique a effectué 3 mois d'activité physique sans intervention nutritionnelle, Sreenivasa Baba et al. rapportent une diminution de 50 % de la concentration plasmatique d'aminotransferase (Sreenivasa Baba et al. 2006). Les effets potentiels bénéfiques de l'activité physique sur la stéatose hépatique peuvent être

obtenus indépendamment d'une perte de poids (St George et al. 2009). Les participants ayant bénéficié de l'amélioration la plus importante étaient ceux qui pratiquaient plus de 150 minutes par semaine d'AP modérée (St George et al. 2009).

1.4.5 Bénéfices de l'activité physique sur le système vasculaire

L'association entre l'hypertension artérielle et l'obésité n'est plus à démontrer (Antic et al. 2003). Ce facteur de risque cardiovasculaire (responsable de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral) dont l'étiologie est multifactorielle est un marqueur des anomalies cardiovasculaires associées à l'obésité.

L'altération de la réactivité vasculaire (RV) endothélium-dépendante est un marqueur précoce des anomalies vasculaires associé au risque cardiovasculaire. Ceci signifie que les muscles lisses vasculaires sont tout à fait capables de se relâcher sous l'influence du monoxyde d'azote (NO) mais que les mécanismes responsables de sa sécrétion par l'endothélium vasculaire sont altérés ou que son élimination est accrue, diminuant sa demi-vie et son activité vasomotrice. Il semble que la diminution de la RV (évaluée par hyperhémie réactive après interruption de la circulation par un garrot) soit liée à une diminution du taux de NO circulant en raison d'une réaction avec les radicaux libres en excès dans l'obésité mais également à cause de l'inflammation chronique. Cette RV peut être améliorée par la perte de poids mais également par l'AP (Hodnett and Hester 2007).

Les anomalies de perfusion musculaire constatées chez l'obèse peuvent également provenir d'une diminution du nombre et de la densité de vaisseaux capillaires approvisionnant les tissus (Frisbee 2007). En effet, une raréfaction du réseau capillaire a été rapportée dans plusieurs tissus/organes en relation avec le développement du syndrome métabolique qui accompagne l'obésité (Frisbee et al. 2006). Les mécanismes de cette raréfaction capillaire semblent, ici encore, tenir à la biodisponibilité du NO, qui peut dans l'obésité être diminuée par l'excès de stress oxydatif (Frisbee 2005). L'implication du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et de son récepteur dans ces modifications n'est pas claire (Gavin et al. 2005). Cette diminution de densité capillaire peut entraîner une ischémie, une hypoxie tissulaire et perturber le métabolisme des tissus, notamment celui des muscles en activité.

L'hypothèse d'une altération des possibilités de recrutement capillaire par l'insuline en lien avec le développement de l'IR qui accompagne souvent l'obésité n'est pas à négliger (Clark 2008). En effet, chez l'homme ou l'animal obèse, en cas d'IR la réponse des muscles lisses vasculaires à l'insuline est diminuée (Clark 2008). Cette altération semble liée à la surproduction de métabolites des acides gras (céramides), adipokines et autres chimiokines issus de l'excès de masse grasse viscérale (Bakker et al. 2009).

Enfin, des altérations structurelles vasculaires, toujours en lien avec le développement du syndrome métabolique et l'IR, ont été évoquées. De nombreuses études cliniques et fondamentales ont montré une augmentation de la rigidité et des résistances artériolaires liées à un épaissement des membranes basales et à la prolifération des muscles lisses induit par l'hyper-insulinémie (Stapleton et al. 2008).

L'AP régulière peut corriger bon nombre des anomalies vasculaires citées précédemment par la diminution de la concentration d'acides gras libres et de TNF- α (Bakker et al. 2009) susceptibles d'altérer la réactivité vasculaire et par une restauration de production du NO (Moien-Afshari et al. 2008) qui à terme peut entraîner des modifications structurales vasculaires. La meilleure sensibilité à l'insuline associée à l'AP peut également participer à l'amélioration de la fonction vasculaire. Dans l'obésité, comme dans les pathologies cardio-métaboliques, l'AP régulière améliore aussi l'équilibre redox et donc la biodisponibilité du NO en raison d'une amélioration des défenses antioxydantes enzymatiques, d'une diminution de la masse grasse et de la concentration des lipides circulants, et d'une amélioration de l'équilibre glycémique.

De façon générale, l'entraînement en endurance permet d'améliorer la relaxation endothélium-dépendante des artères du muscle squelettique via la diminution de la réponse vasoconstrictrice noradrénergique, la modulation de la synthèse des prostaglandines et la diminution de la synthèse de thromboxane. La synthèse d'endothéline-1 (vasoconstrictrice) est également diminuée au cours d'un entraînement en endurance notamment en comparaison d'un entraînement en force ; la synthèse d'endothéline-1 vasoconstrictrice augmentant avec la durée de l'exercice y compris en endurance (INSERM 2008).

L'exercice chronique, d'intensité modérée peut aussi modifier l'équilibre entre les facteurs de croissance angiogéniques et angiostatiques et participer ainsi à l'amélioration de la densité capillaire musculaire chez l'homme comme chez l'animal (Frisbee 2007). Le stimulus « exercice chronique » chez la personne obèse a surtout été appliqué dans une perspective d'amaigrissement, ou dans le but d'améliorer les facteurs liés au risque cardiovasculaire (vasodilatation flux-médiée). Sur la base des quelques études réalisées chez le rat Zucker (modèle de rat obèse insulino-résistant) (Frisbee et al. 2006; Frisbee 2007) et chez l'homme adulte (Frisbee 2007), il semble donc que l'exercice chronique augmente la densité capillaire dans l'obésité. Cependant, il n'est pas facile de distinguer les effets de la perte de poids associée au programme d'exercice de ceux de l'exercice musculaire *per se*. Une étude réalisée chez le rat Zucker a montré les effets bénéfiques d'un programme d'exercice musculaire d'intensité modérée sur la densité capillaire, son lien avec une plus grande biodisponibilité du NO et une diminution du stress oxydatif, ce qui peut contribuer à l'amélioration du métabolisme glucidique (Frisbee et al. 2006).

1.4.6 Importance de la condition physique : Concept « *fat but fit* »

Il a été suggéré que même en l'absence d'une perte de poids, le fait d'être en bonne condition physique peut suffire pour préserver la santé métabolique (concept « *fat but fit* ») (Lee et al. 1999; Sui et al. 2007). Lee et al. (Lee et al. 2012) ont évalué les contributions respectives de l'accumulation de graisse (*fatness*) et de la condition physique (*fitness*) sur différents facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hypercholestérolémie et le syndrome métabolique) à l'aide de mesures objectives de la condition physique et de la composition corporelle (ce qui faisaient défaut dans les études précédentes). Ces auteurs ont montré que le maintien ou l'amélioration de la condition physique, associée à la prévention d'une prise de masse grasse sont des facteurs clés pour prévenir l'apparition de facteurs de risque cardiovasculaire. Mais surtout que le maintien ou une amélioration de la condition physique, même en cas de prise de masse grasse diminuait le risque cardiovasculaire de 15 % en moyenne, bien que cette diminution du risque était atténuée par rapport à la combinaison d'une amélioration de condition physique et d'une baisse de masse grasse (Lee et al. 2012).

1.5 Intolérance à l'effort dans l'obésité

Un des enjeux importants pour les personnes obèses est une pratique régulière d'activité physique afin de favoriser la stabilisation du poids et contrôler les facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique. Cependant, l'intolérance à l'effort est fréquente dans l'obésité bien que celle-ci reste encore insuffisamment caractérisée. Celle-ci se manifeste par une dyspnée excessive chez 80 % des personnes obèses versus 16 % de personnes normo-pondéraux lors d'une montée de 2 volées d'escaliers (Gibson 2000). Ainsi, l'intolérance à l'effort est classiquement attribuée à une augmentation de la demande énergétique induite par les activités qui nécessitent le déplacement de la masse de ces personnes (Dempsey et al. 1966) ainsi qu'à une diminution du rendement énergétique (Hulens et al. 2001). L'intolérance à l'effort de la personne obèse peut être également liée à une altération de l'aptitude aérobie à l'exercice musculaire, appréciée par l'endurance cardio-respiratoire (VO_{2pic}). Toutefois, en fonction de l'expression de ce dernier (en valeur absolue ou relativement au poids ou à la masse maigre du participant), on relève de nombreuses contradictions dans la littérature. Malgré ces contradictions, une altération de ce VO_{2pic} ou de l'endurance aérobie a souvent été rapportée tant chez l'enfant (Reybrouck et al. 1987; Gidding et al. 2004; Norman et al. 2005), que chez l'adolescent (Rowland 1991) et l'adulte (Babb et al. 1991; Ardevol et al. 1998; Hulens et al. 2001) mais de façon non systématique (Salvadori et al. 1992; Maffei et al. 1994; Norman et al. 2005). Chez l'enfant, les causes de cette hétérogénéité ne sont pas claires mais pourraient tenir au faible niveau d'activité physique spontanée quotidienne dans cette population (Ness et al. 2007), puisque celle-ci peut conditionner le niveau de VO_{2pic} (Reybrouck et al. 1987). Il semble que la diminution du VO_{2pic} souvent observée diminue les possibilités à l'exercice et la réserve métabolique de ces personnes. Ainsi, la diminution de l'aptitude aérobie (VO_{2pic} rapporté à la masse maigre) au cours d'un exercice sans port de poids (ergocycle) (Hulens et al. 2001) suggère qu'il existe des anomalies intrinsèques indépendantes du surcoût énergétique induite par les AP avec port de poids.

Les facteurs de cette intolérance paraissent indispensables à comprendre et à prendre en compte pour améliorer la prise en charge et l'adhésion des personnes obèses à l'activité physique sur le long terme. Ainsi, un bilan médical approfondi et en

particulier une évaluation systématique à l'effort doit permettre d'identifier les mécanismes de cette intolérance afin d'individualiser la prise en charge par un programme d'exercice structuré.

1.5.1 Facteurs respiratoires et intolérance à l'effort

On reconnaît depuis le début des années 1960 que l'obésité morbide (IMC > 40 kg.m⁻²) est associée à une augmentation du travail respiratoire. Un ensemble de facteurs contribue à cette élévation, dont une diminution de la compliance thoracique qui est liée à l'accumulation de graisse, dans et autour des côtes, du diaphragme et de l'abdomen (Naimark and Cherniack 1960). En effet, chez des adultes porteurs d'une obésité modérée à sévère, l'accumulation de graisse au niveau thoracique entraîne une respiration à bas niveau de volume pulmonaire. Ceci a pour conséquence une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle ainsi qu'une augmentation des résistances respiratoires thoraciques et pulmonaires (Pelosi et al. 1998). La respiration à bas niveau de volume pulmonaire, dans une zone de volume dans laquelle la compliance est plus faible (Figure 7), a également pour conséquence d'augmenter le travail respiratoire.

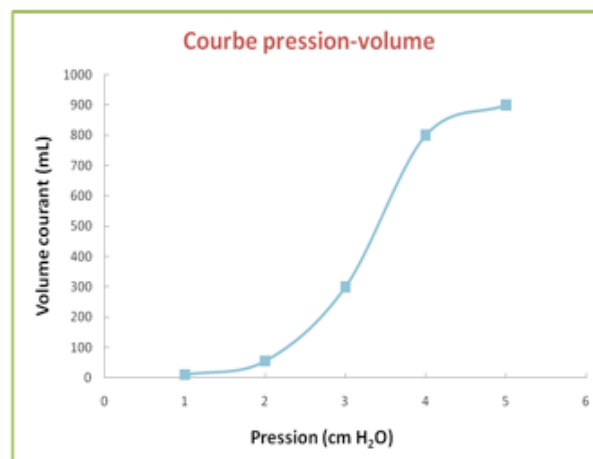


Figure 7. Courbe de compliance du système respiratoire.

La fonction respiratoire de repos de la personne obèse y compris chez l'enfant (Inselma et al. 1993) est souvent anormale. Ceci se traduit par une restriction pulmonaire objectivée par la diminution de la capacité vitale, du volume de réserve expiratoire (Weiss and Shore 2004; Ofir et al. 2007) et de la capacité pulmonaire totale (Jones and Nzekwu 2006). Dans l'obésité modérée, ces variables physiologiques

diminuent d'autant que l'indice de masse corporelle augmente (Jones and Nzekwu 2006), l'impact sur la fonction pulmonaire étant d'autant plus important que l'obésité est « centrale » ou androïde (excès de poids localisé sur l'abdomen avec un rapport taille/hanche > 0,95) plutôt que gynoïde (rapport taille/hanche < 0,95) (Collins et al. 1995). D'ailleurs, une relation négative entre la masse grasse abdominale et la fonction pulmonaire a été rapportée (Babb et al. 2008). L'adiposité abdominale apparaît comme un meilleur marqueur des variations du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité vitale (CV) (Ochs-Balcom et al. 2006) que le poids ou l'indice de masse corporelle (IMC). La restriction pulmonaire est associée à une ventilation et des volumes pulmonaires plus faibles entraînant une augmentation de la résistance à l'expiration (Jubber 2004). La surcharge graisseuse abdominale entraîne un déplacement du diaphragme vers le haut et une restriction pulmonaire (DeLorey et al. 2005). Ces anomalies peuvent rendre compte d'une augmentation du coût énergétique de la ventilation, de la consommation d'O₂, et de la dyspnée de repos (Parameswaran et al. 2006) chez les personnes obèses. Cette dernière peut être majorée en cas de faiblesse ou fatigabilité des muscles respiratoires, déjà rapportée dans l'obésité (Pankow et al. 1997; Weiner et al. 1998).

L'analyse de la courbe débit-volume (CDV) à l'effort par rapport à la courbe maximale enveloppe est couramment utilisée pour caractériser la contrainte ventilatoire et pour déterminer le degré de limitation expiratoire de débit (Johnson et al. 1999). A l'effort, en l'absence de limitation expiratoire de débit, le volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV) tend à diminuer. Toutefois, lorsque le degré de limitation expiratoire devient significatif (supérieur à 40-50 % du volume courant) dans une situation comme l'exercice intense, EELV tend à augmenter, ce qui indique un changement dans la stratégie ventilatoire. Une augmentation aigue de EELV s'accompagne d'une diminution de la longueur des muscles inspiratoires, d'une augmentation du travail et du coût respiratoire ainsi que d'une diminution de l'endurance des muscles respiratoires. Ainsi, cette variation de EELV est le reflet une contrainte ventilatoire à l'exercice (Johnson et al. 1999).

Dans l'obésité, une respiration à plus faible niveau de volume pulmonaire est généralement observée. L'analyse de la courbe débit-volume à l'effort permet d'illustrer

cette respiration à bas niveau de volume pulmonaire ainsi que l'impact de la surcharge graisseuse thoracique et de la contrainte ventilatoire qu'elle impose (Wang and Cerny 2004). Dans la figure ci-dessous (Figure 8), la respiration à plus faible niveau de volume pulmonaire chez la femme obèse se traduit par une limitation expiratoire de débit. L'adaptation ventilatoire qui permet d'échapper à cette contrainte consiste en l'hyperinflation dynamique. Cette adaptation involontaire met à contribution les muscles inspiratoires qui ménagent une réserve expiratoire de débit en restaurant une respiration à plus haut niveau de volume pulmonaire. Cette hyperinflation dynamique augmente le coût énergétique de la ventilation et peut majorer la dyspnée.

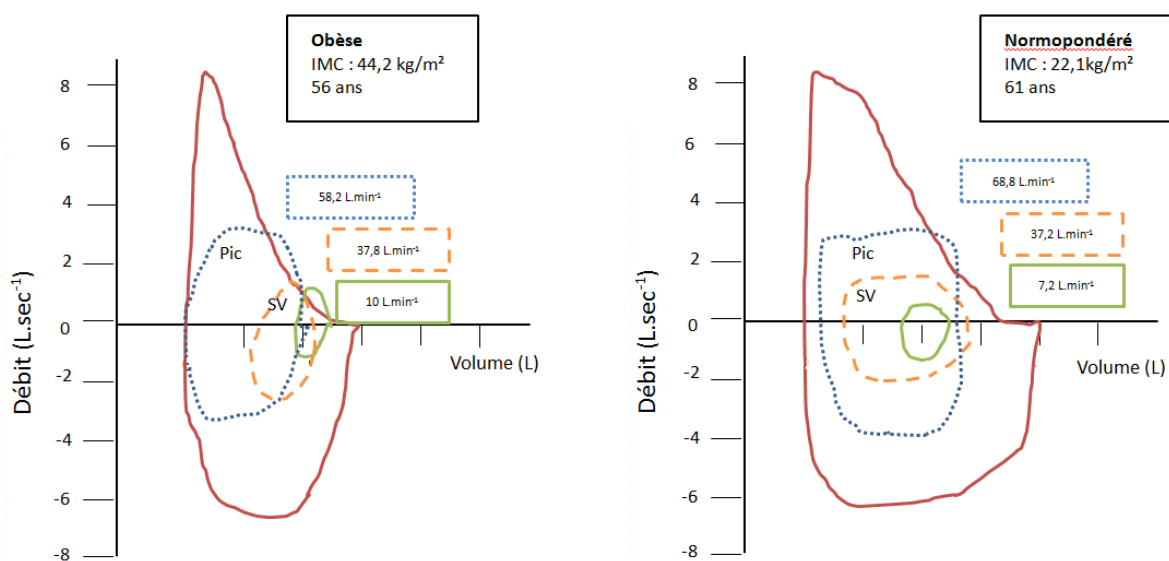


Figure 8. Courbes débit volume (CDV) au repos, au seuil ventilatoire (SV) et à l'exercice maximal (pic) spontanée positionnées dans la courbe enveloppe (courbe débit volume maximale) chez une femme obèse et une femme normo-pondérée. La limitation expiratoire de débit correspond à la partie expiratoire qui coïncide entre la courbe débit volume spontanée et la courbe enveloppe. L'hyperinflation dynamique correspond au déplacement des courbes débit-volume vers la gauche, c'est dire vers des niveaux de volumes pulmonaires plus élevés (Ofir et al. 2007).

A l'exercice, l'augmentation de la demande et des contraintes ventilatoires peuvent se traduire par une augmentation du coût énergétique de la respiration. Ainsi, une concurrence pour les apports circulatoires de l'oxygène peut s'installer entre les muscles ventilatoires et les muscles périphériques impliqués dans l'exercice musculaire (Harms et al. 1997). Celle-ci pourrait expliquer la diminution de la performance maximale à l'exercice de la personne obèse.

La dyspnée à l'effort est un symptôme couramment rapporté dans l'obésité et résulte d'une dysharmonie entre l'effecteur thoraco-pulmonaire et la commande centrale respiratoire. Les mécanismes de la dyspnée à l'effort commencent à être mieux

compris. Babb et al. ont non seulement confirmé la prévalence de la dyspnée d'exercice mais ont aussi établi les facteurs responsables de la dyspnée chez la femme obèse au cours de l'exercice (Babb et al. 2008). En effet, les femmes dyspnéiques présentaient une majoration de 70 % du coût ventilatoire, qui était corrélée au niveau de dyspnée. Ces résultats ont été confirmés par Romagnoli et al. et suggèrent que l'augmentation de la dyspnée à l'effort chez les individus obèses est proportionnelle à l'augmentation de la ventilation et que les facteurs mécaniques respiratoires (diminution de la compliance) et musculaires ne contribuent pas à majorer la dyspnée chez ces personnes (Romagnoli et al. 2008).

Ces auteurs rapportent aussi, chez ces participantes obèses, une augmentation progressive de EELV de sa valeur de repos à une valeur se rapprochant du volume de relaxation pour lequel la compliance est meilleure. Ofir et al. ont retrouvé des résultats similaires et soutiennent que l'augmentation de EELV peut diminuer la dyspnée à l'effort en atténuant la limitation expiratoire de débit lorsque la ventilation augmente à l'effort (Ofir et al. 2007).

Cependant, nous nous demandons si toutes les personnes obèses sont capables d'augmenter leurs volumes pulmonaires de fin d'expiration et d'inspiration à l'effort. Ceci questionne l'aptitude des muscles respiratoires à faire face à la surcharge graisseuse thoracique pour mobiliser le soufflet thoraco-pulmonaire dans une situation d'exercice intense. Le problème peut se poser notamment chez le jeune en pleine croissance dont la musculature est en cours de développement et pourrait être dépassée par l'excès de tissu adipeux thoraco-abdominal. D'autant que relativement à la taille des poumons, les voies aériennes des jeunes sont plus petites que celles des adultes (Mead 1980) imposant éventuellement une contrainte ventilatoire supérieure et leur ventilation en réponse à la demande métabolique d'un exercice musculaire est excessive (Rowland and Cunningham 1997).

Ainsi, cette majoration de la dyspnée d'effort chez le jeune obèse pourrait constituer un facteur limitant à l'exercice.

Des études épidémiologiques récentes ont identifié l'obésité comme un des facteurs associés voire responsable (Chinn 2003) de l'asthme et/ou de l'hyper-réactivité bronchique (un des traits caractéristiques de l'asthme). Les raisons de ces anomalies ne sont pas toutes clairement identifiées mais l'association « asthme-obésité » pourrait

majorer les symptômes respiratoires à l'exercice et donc l'intolérance à l'effort, contribuant à la sédentarité ou à la difficulté à entreprendre un programme d'AP. Il semble donc important de les rechercher avant d'inclure des personnes obèses dans des programmes d'AP.

1.5.2 Facteurs cardio-vasculaires et métaboliques de l'intolérance à l'effort

Facteurs cardiaques

Le rôle des facteurs cardiaques dans l'intolérance à l'effort de la personne obèse est évoqué par différentes études dont une qui met en évidence un lien entre la compliance diastolique et l'aptitude aérobie dans l'obésité (Turzyniecka et al. 2010). Une autre étude explorant l'altération de l'aptitude aérobie des personnes obèses, qui atteint un niveau comparable à celle d'insuffisants cardiaques modérés à sévères (VO_{2max} moyen : $16 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) a mis en évidence des anomalies structurelles subtiles du ventricule gauche (Peterson et al. 2004). Finalement, une étude a démontré une association négative entre l'accumulation de lipides péricardiques et le débit cardiaque (Ruberg et al. 2010). Ces auteurs proposent comme mécanisme explicatif que l'accumulation de lipides autour du péricarde réduirait le remplissage diastolique et ainsi affecterait le débit cardiaque, et donc la performance aérobie.

Cette position est confortée par une diminution de la réserve cardiaque en raison d'une augmentation de la FC de repos et à une diminution de la FC_{max} attribuée en partie à une insuffisance de la réponse catécholaminergique d'exercice voire à une altération de la fonction cardiaque (Norman et al. 2005). Cette incompétence chronotrope à l'effort maximal pourrait tenir à une altération du contrôle de la fonction cardiovasculaire par le système nerveux sympathique (SNS) dont l'activité, déjà perturbée dans l'obésité, peut être accrue par la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil qui accompagne souvent cet état (Kaleth et al. 2007). La sur-stimulation du SNS entraînerait une sous expression des récepteurs β -adrénergiques cardiaques, rendant compte de l'incompétence chronotrope à l'effort maximal.

L'augmentation de la demande ventilatoire et les limites associées qui ont été évoquées dans le paragraphe précédent se traduisent par une élévation du coût énergétique de la respiration et peuvent avoir des conséquences sur les adaptations

cardio-vasculaires à l'effort. Ainsi, une concurrence pour les apports circulatoires d'oxygène peut s'installer entre les muscles ventilatoires et les muscles périphériques (Harms et al. 1997) expliquant la diminution de la performance à l'exercice intense de la personne obèse.

Une évaluation à l'effort maximal réalisée en laboratoire (voire sur le terrain) doit permettre d'étudier les adaptations cardio-vasculaires centrales (et notamment la FC) qui doivent être prise en compte pour l'individualisation d'un programme d'AP.

Facteurs vasculaires

Les anomalies de la fonction vasculaire ont largement été documentées (Stapleton et al. 2008). Ces anomalies sont à l'origine de l'augmentation du risque cardiovasculaire décrit dans cette population mais peuvent également rendre compte de l'intolérance à l'effort, au moins en théorie. En effet, peu d'études ont permis de mettre en évidence une relation causale directe entre des anomalies vasculaires et une altération de la performance à l'effort dans l'obésité bien que les améliorations de la fonction vasculaire soient induites par des interventions intégrant l'AP (Stapleton et al. 2008).

Les anomalies de perfusion musculaire évoquées précédemment peuvent rendre compte d'une altération de performance dans cette population. Les anomalies de la circulation veineuse et notamment une altération du retour veineux peuvent au moins en théorie limiter le remplissage cardiaque, le volume d'éjection systolique et donc le débit cardiaque.

Facteurs métaboliques

Le développement d'anomalies métaboliques (syndrome métabolique, diabète de type II) favorisé par l'obésité peut perturber le métabolisme oxydatif à l'effort de la personne obèse, participant à son intolérance à l'effort (diminution de l'endurance). Les obèses présentent une inaptitude relative à utiliser les lipides (Brun et al. 2007). Ce défaut d'oxydation lipidique peut tenir à la diminution de l'activité d'enzymes du cycle de Krebs, des phosphorylations oxydatives, de la bêta-oxydation, de l'activité de la Carnitine Palmitoyl Transférase 1). Cette limitation des processus oxydatifs pouvant rendre compte d'une mise en jeu plus précoce des processus anaérobies.

Ces anomalies peuvent également trouver leur origine dans la limitation des apports circulatoires musculaires. En effet, la fonction endothéliale et notamment les possibilités de vasodilatation artériolaire et donc de recrutement capillaire musculaire constituent des éléments importants de la fonction métabolique musculaire à l'effort.

1.5.3 Facteurs ostéo-articulaires

L'obésité est associée à une augmentation de l'incidence des douleurs ostéo-articulaires, en particulier au niveau des membres inférieurs, chez l'adulte (Tukker et al. 2009). L'augmentation de l'indice de masse corporelle est associée à une recrudescence de l'incidence des douleurs des membres inférieurs (avant-pieds, chevilles, genoux), de l'arthrose des membres inférieurs et des pathologies épiphysaires de la tête fémorale et du fémur (Tukker et al. 2009). L'augmentation des contraintes mécaniques sont la conséquence de l'excès de poids et des modifications de la biomécanique de la marche. Elle joue un rôle important dans la genèse des douleurs d'origine ostéo-articulaire chez les personnes obèses (Tukker et al. 2009). Cependant, l'apparition de ces douleurs complexifie la prise en charge des personnes obèses par l'AP. En effet, elles peuvent constituer un frein à l'initiation ou à l'orientation vers la pratique des AP. Cette pratique peut également révéler ou aggraver une pathologie ostéo-articulaire sous jacente. Ces douleurs peuvent contribuer à l'accroissement de la sédentarité et donc à l'aggravation de l'obésité.

Parallèlement, il a été montré avec un bon niveau de preuves que l'AP, lorsqu'elle est adaptée, exerce des effets antalgiques en particulier dans l'arthrose des membres inférieurs. Quelles que soient ses modalités (exercices de type aérobie ou de renforcement musculaire local), elle doit être considérée comme un des éléments thérapeutiques dans cette indication (Zhang et al. 2008).

Chapitre 2. SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAOS)

2.1. Définition et épidémiologie

Le SAOS correspond à des épisodes répétés de collapsus complets ou incomplets du pharynx survenant au cours du sommeil. La survenue de ces collapsus pharyngés est sous-tendue par des anomalies anatomiques correspondant à un rétrécissement du calibre pharyngé et par des anomalies fonctionnelles avec une augmentation de la collapsibilité du pharynx et une diminution de l'activité du réflexe protecteur du pharynx (Levy et al. 2007). Les conséquences des troubles de la vigilance mais aussi les fréquentes complications cardio-vasculaires (Somers et al. 2008) et les dysrégulations métaboliques (Tasali and Ip 2008; Lévy et al. 2009) font du SAOS un véritable problème de santé publique.

Le SAOS affecte de 4 à 6 % des adultes d'âge moyen et jusqu'à 20 % de la population plus âgée (Young et al. 2002). L'obésité est un facteur de risque majeur pour le SAOS (Pillar and Shehadeh 2008). Le rôle de l'obésité dans le développement du SAOS est bien documenté via plusieurs mécanismes et des données récentes suggèrent que le SAOS peut aggraver l'obésité. Ainsi, il existe des associations complexes entre le SAOS et l'obésité (Figure 9). La prévalence du SAOS dans l'obésité dépasse 30 % (Gami et al. 2003; Formiguera and Canton 2004) et atteint jusqu'à 50-98 % chez les obèses morbides (Valencia-Flores et al. 2000; Resta et al. 2001). Approximativement 60-90 % des adultes SAOS sont en surpoids et le risque relatif de SAOS en lien avec l'obésité est supérieur à 10 (Pillar et al. 1994; Wilcox et al. 1994; Brown 2002; Fisher et al. 2002; Schafer et al. 2002; Gami et al. 2003). De plus, il a été montré que la sévérité du SAOS s'accroît en cas de prise de poids et s'améliore suite à une perte de poids (Schwartz et al. 1991; Pillar et al. 1994; Pillar et al. 1996; Fisher et al. 2002; Guardiano et al. 2003; Davila-Cervantes et al. 2004; Kajaste et al. 2004).

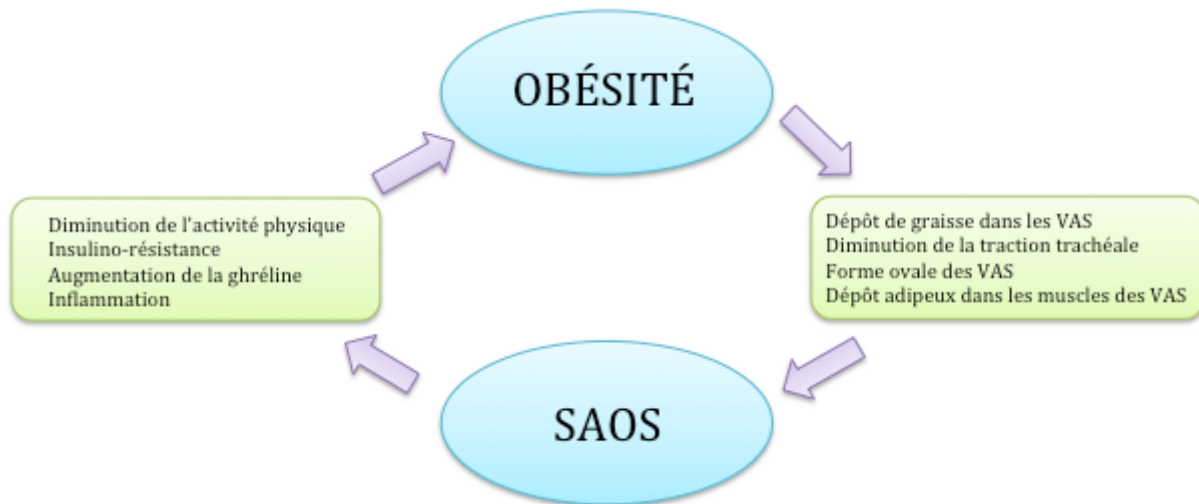


Figure 9. Mécanismes potentiels impliqués dans le cercle vicieux où l'obésité peut entraîner un SAOS ou un SAOS peut entraîner une prise de poids. VAS : voies aériennes supérieures (Pillar and Shehadeh 2008).

2.2 Risque cardiovasculaire et métabolique associé au SAOS

Le syndrome d'apnées du sommeil obstructif est associé à une morbidité cardiovasculaire aujourd'hui clairement établie (Peppard et al. 2000; Marin et al. 2005). Plusieurs études ont rapporté une association indépendante entre le SAOS et les différentes composantes du syndrome métabolique, en particulier l'hypertension, l'insulino-résistance et les anomalies du métabolisme lipidique (Coughlin et al. 2004; Tasali and Ip 2008).

2.2.1 Hypertension artérielle

Plus de la moitié des patients SAOS sont hypertendus (Silverberg et al. 1998), et ceci correspond pour près d'un tiers à une HTA masquée révélée seulement par la mesure sur les 24 heures de la pression artérielle (Baguet et al. 2008). Par ailleurs, l'étude de cohorte *Sleep Heart and Health Study* a démontré un effet dose-réponse entre la sévérité du SAOS et l'importance de l'HTA (Nieto et al. 2000). En explorant des patients SAOS non connus comme hypertendus, et de sévérité modérée à sévère, 70 % de ces patients étaient porteurs d'une HTA clinique ou ambulatoire, avec une fréquence accrue d'athérosclérose infra-clinique caractérisée par la présence des plaques d'athérome carotidienne et une augmentation de l'épaisseur intima-média de ces mêmes artères, traduisant un retentissement vasculaire significatif (Baguet et al. 2005).

2.2.2 Maladie coronarienne

Plusieurs études cliniques ont évalué la prévalence des accidents coronariens chez les patients apnéiques. Koskenvuo et al. ont été les premiers à observer une association entre le SAOS et la coronaropathie en mettant en évidence un risque relatif d'angor chez les hommes ronfleurs, indépendamment de l'âge, du niveau de la pression artérielle et de l'indice de masse corporelle (Koskenvuo et al. 1985). De plus, le SAOS augmente le risque de mortalité de patients présentant une coronaropathie (Peker et al. 2000). Enfin, Young et Peppard ont montré que le risque relatif d'accidents coronariens augmente avec la sévérité du SAOS, appréciée par l'indice d'apnées hypopnées (IAH) (Young and Peppard 2000).

La genèse des complications cardio-vasculaires n'est pas complètement élucidée, mais semble multifactorielle. Différents mécanismes ont été proposés : hyperactivité sympathique, dysfonction endothéliale vasculaire, dysrégulation métabolique, stress oxydant et inflammation (Levy et al. 2008; Somers et al. 2008). Tous ces mécanismes seraient d'ailleurs pour une grande part induits par l'hypoxie intermittente, puisque l'utilisation de modèles animaux d'exposition à l'hypoxie intermittente permet de reproduire les anomalies rencontrées chez le patient SAOS (Dematteis et al. 2009).

2.3 Traitement du SAOS

Le traitement de référence proposé au patient porteur d'un SAOS est l'application nocturne d'une pression positive continue (PPC) à l'aide d'un masque, afin d'éviter le collapsus répété des voies aériennes (Mazza et al. 2006). Les études menées sur l'efficacité du traitement par PPC mettent en évidence que, à l'exception de la réduction de la somnolence diurne et des accidents de la circulation, le bénéfice sur la morbidité cardio-vasculaire du traitement par PPC reste faible (Sanders et al. 2008) et dépend de la durée d'utilisation (Barbé et al. 2010; Pépin et al. 2010). D'autre part, 46 à 83 % des patients souffrant de SAOS n'adhèrent pas à l'utilisation de la PPC (Gay et al. 2006). Ainsi, on commence à voir émerger dans la littérature d'autres alternatives au traitement du SAOS et de ses conséquences. Parmi celles-ci, l'influence bénéfique potentielle de l'exercice musculaire fait l'objet d'études récentes, essentiellement focalisées sur l'effet d'un entraînement à bases d'exercices prolongés d'intensité

modérée (conforme aux recommandations des sociétés savantes) sur notamment, l'index d'apnée hypopnée et la qualité du sommeil (Kline et al. 2012).

2.4 Rôle potentiel de l'activité physique dans le traitement du SAOS

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur la fonction cardio-vasculaire sont largement démontrés tant sur l'hypertension artérielle, que sur la fonction endothéliale et la coronaropathie (INSERM 2008). L'activité physique pourrait donc participer à corriger les anomalies cardiovasculaires associées au SAOS. Une méta-analyse récente sur SAOS et exercice illustre une diminution moyenne de l'IAH de -6.27 évènements par heure, qui semble être indépendante de l'IMC (Iftikhar et al. 2013). Les données épidémiologiques suggèrent que pour atteindre cet effet sur l'IAH, il faudrait induire une perte de poids de l'ordre de 10 % (Peppard et al. 2000). Les mécanismes sous-jacents à l'amélioration du SAOS par l'exercice ne sont pas entièrement élucidés mais différentes théories ont été proposées. Une étude animale a montré une augmentation de tonus dans le muscle génioglosse lors de la stimulation du muscle gastrocnémien et du nerf sciatique (Haxhiu et al. 1984). Des études plus récentes réalisées chez l'homme ont évoqué le rôle potentiel de l'augmentation de la force et de l'endurance des muscles respiratoires induite par l'entraînement comme contributives à l'amélioration du SAOS (O'Donnell et al. 1998; Norman et al. 2000). Enfin, plusieurs études suggèrent que l'activation de la pompe musculaire du mollet pourrait diminuer l'accumulation diurne de fluide dans les membres inférieurs. Ceci permettrait de prévenir le déplacement de ce fluide vers les voies aériennes supérieures lors du passage en position allongée au moment du coucher et diminuerait la sévérité du SAOS (White and Bradley 2013).

2.5 SAOS et aptitude à l'effort

Plusieurs études cliniques rapportent que le SAOS est associé à une diminution du VO_{2pic} (Vanuxem et al. 1997; Guillermo et al. 2006; Lin et al. 2006; Hargens et al. 2008) bien que la littérature soit contrastée sur le sujet (Ozturk et al. 2005; Alonso-Fernandez et al. 2006; Kaleth et al. 2007; Rizzi et al. 2013). Certains auteurs rapportent une corrélation entre la sévérité du SAOS et la condition physique (Guillermo et al.

2006), voire même une relation dose-réponse entre la capacité maximale aérobie et la sévérité de la pathologie (Grote et al. 2004). Les résultats sont cependant discordants et peuvent s'expliquer en partie par l'hétérogénéité des participants inclus dans ces études (IMC de 24 à 33 kg.m⁻²). Plus récemment, Rizzi et al. ont évalué la part de l'obésité dans la diminution de l'aptitude à l'effort de la personne présentant un SAOS et rapportent que l'IMC, le diabète de type II et le sexe masculin étaient des facteurs prédictifs indépendant de la capacité à l'effort (Rizzi et al. 2013). Toutefois, ces auteurs ont rapporté la consommation d'oxygène au poids des participants et n'ont pas rapporté d'autres mesures de la capacité à l'effort. Hargens et al. (2008), quant à eux, rapportent une altération de la réponse cardio-pulmonaire à l'effort (en particulier, une atténuation de la récupération de FC post-exercice), observée chez les participants SAOS et obèses mais pas chez les obèses non-SAOS (Hargens et al. 2008).

Un faible niveau d'activité physique semble impliquée dans la détermination de la somnolence diurne excessive des patients SAOS (Hong and Dimsdale 2003), en association avec la dépression et la sévérité de la pathologie (Basta et al. 2008). Réciproquement, l'hyper-somnolence et la diminution d'activité des patients SAOS sont à l'origine de l'inactivité de ces patients. La réduction d'AP est associée, indépendamment du poids, à la sévérité du SAOS (Peppard and Young 2004). Elle peut donc impacter négativement l'aptitude à l'exercice de ces patients. Cette désadaptation à l'exercice pourrait être majorée par le SAOS *per se* mais également par les co-morbidités et les pathologies associées au SAOS.

Les facteurs qui peuvent limiter la performance à l'exercice des patients SAOS peuvent être ceux des pathologies chroniques cardiovasculaires et métaboliques auxquelles le SAOS est associé, mais également ceux induits par l'hypoxémie et l'état de fatigue ressenti. Une dyspnée ou une faiblesse musculaire, une dysfonction cardiaque, une dysfonction vasculaire périphérique, une modification du contrôle et de la mécanique ventilatoire (si obésité associée), l'hypoxémie, un déconditionnement lié aux comportements sédentaires, une motivation émoussée liée à la fatigue, sont autant de facteurs qui pourraient diminuer l'aptitude aérobie des patients SAOS.

Parmi ces mécanismes, on peut relever une certaine homogénéité dans les anomalies cardiovasculaires relevant de la physiopathologie de ce syndrome. En

particulier, l'augmentation des efforts inspiratoires pendant les apnées est responsable d'une perturbation hémodynamique centrale qui se traduit par une dysfonction ventriculaire droite (Lin et al. 2006) mais surtout gauche (retour veineux augmenté, distension et empiètement du septum ventriculaire sur le ventricule gauche limitant ses possibilités de remplissage, compliance diminuée) se traduisant par une diminution du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque. L'activation répétée du SNS liée à l'hypoxie et l'hypercapnie nocturne peut à terme entraîner une désensibilisation des récepteurs β_1 -adrénergiques et une FCmax abaissée (Kaleth et al. 2007). L'allongement du temps de récupération de la FC post-exercice peut tenir également à l'hyperactivité adrénergique associée à l'hypoxie/hypercapnie ou aux micro-éveils qui surviennent lors des épisodes apnéiques nocturnes, mais aussi à une diminution de l'activité parasympathique (Hargens et al. 2008). Enfin ces perturbations cardiovasculaires centrales pourraient tenir aux dommages cérébraux induits par l'hypoxie nocturne (Macey et al. 2002), notamment dans les zones du cervelet qui contribuent aux régulations cardiovasculaires pendant le mouvement ou le maintien de posture.

Les perturbations vasculaires périphériques semblent également pouvoir rendre compte de la diminution de la tolérance à l'effort de la personne porteur d'un SAOS. Celles-ci se manifestent par une élévation exagérée de la pression artérielle diastolique en cours d'exercice et une augmentation de son délai de récupération qui peut ici encore tenir à l'hyperactivité adrénergique (l'hypoxie/hypercapnie ou aux micro-éveils) (Kaleth et al. 2007). On observe également une dysfonction endothéliale qui se caractérise par un remodelage (inflammation, stress oxydatif) et une diminution de la réponse vasodilatatrice NO-dépendante (participant également aux anomalies de la pression artérielle) en raison de l'hypoxie nocturne associée au SAOS (stress oxydatif qui diminue la disponibilité du NO, et diminution de la quantité d'O₂, substrat des NO-Synthases nécessaire à la production de NO).

Ces anomalies vasculaires et l'hyperactivité sympathique [génératrice d'une IR (Ip et al. 2002)] peuvent avoir des répercussions négatives sur le métabolisme musculaire et donc l'aptitude aérobie. Ces anomalies peuvent trouver également une expression dans l'altération de la qualité du sommeil qui normalement restaure les fonctions cellulaires et les activités enzymatiques aérobies (Vondra et al. 1981), mais aussi dans l'augmentation des comportements sédentaires résultant de la fatigue

chronique et de l'hyper-somnolence diurne (Hong and Dimsdale 2003). On retrouve également des modifications métaboliques musculaires et de la typologie des fibres qui pourraient tenir à l'hypoxie intermittente qui caractérise le SAOS. Ces anomalies sont assez inhomogènes et parfois contradictoires dans la littérature : diminution de la lactatémie maximale et de la clairance du lactate post exercice (Vanuxem et al. 1997), seuil lactique plus précoce et lactatémie maximale augmentée (Bonanni et al. 2004), activité de la cytochrome C-oxydase et de la phospho-fructokinase des myocytes du muscle vaste latéral augmentées (Sauleda et al. 2003), augmentation du diamètre des fibres de type II (Sauleda et al. 2003), et de la proportion de fibres de types IIA/IIX et IIX du tibial antérieur (Wahlin Larsson et al. 2008) mais identique dans le muscle vaste latéral (Ferini-Strambi et al. 1998). Malgré l'augmentation de la capillarisation musculaire (tortuosité et ou indice CFPE, interface capillaire-fibre) (Wahlin Larsson et al. 2008) qui paraît contradictoire, il semble que la typologie et le métabolisme musculaire des patients porteurs d'un SAOS soit compatible avec une exposition à l'hypoxie chronique dont certains aspects (activation de la cytochrome C-oxydase) rappellent les maladies hypoxémiantes mais évoquent aussi (augmentation du pourcentage de fibres II) un déconditionnement musculaire (Sauleda et al. 2003).

DEUXIEME PARTIE

CONTRIBUTION PERSONNELLE

OBJECTIFS SCIENTIFIQUES

Cette revue de littérature met en évidence un risque cardiovasculaire et métabolique majoré ainsi que l'existence d'une possible altération de la performance à l'effort chez la personne obèse qui présente ou non un SAOS. D'autre part, les effets bénéfiques de l'activité physique sur la morbi-mortalité associée à ces pathologies ont été élucidés. Cependant, quel que soit l'âge, l'obésité et le SAOS ont souvent été associés à une intolérance à l'effort.

En premier lieu, nous avons étudié les facteurs prédictifs de la morbidité vasculaire chez des personnes porteurs d'un SAOS sévère et d'un risque cardiovasculaire élevé, et notamment parmi ceux-ci la place de l'activité physique et des comportements sédentaires (*publication 1*). Les facteurs métaboliques d'altération de la condition physique dans l'obésité et le diabète de type II sont bien connus alors que dans le SAOS ceux-ci sont moins bien décrits. Ainsi, nous avons étudié l'oxydation lipidique dans une population de patients chez lesquels un SAOS a été récemment diagnostiqué. Les modifications de réponse à l'exercice des personnes présentant un SAOS ne sont pas systématiques dans la littérature. L'objectif de la *publication 2* était donc de caractériser les anomalies cardio-métaboliques et vasculaires au repos, la capacité à l'exercice maximal et la balance dans l'oxydation des substrats énergétiques chez des personnes non-obèses présentant un SAOS récemment diagnostiqué.

Compte tenu de la place de l'activité physique dans le traitement de l'obésité mais aussi du peu d'adhésion à l'AP des personnes obèses, il est important de prendre en compte les facteurs limitant l'activité physique de ces populations. Nous avons donc recherché l'impact des facteurs ventilatoires sur la tolérance à l'effort et la condition physique aérobie dans une population d'adolescents obèses (*publication 3*). Cette population a été choisie car bien que la morbidité cardiovasculaire soit en cours d'installation, elle n'est pas toujours déclarée (notamment dans la population que nous avons étudiée). Ceci nous a permis de limiter les facteurs confondants pouvant altérer la condition physique et de nous focaliser uniquement sur les facteurs ventilatoires. Etant donné l'omniprésence des activités physiques et des activités de la vie quotidienne nécessitant le port du poids, nous avons également exploré la possibilité d'une limitation ventilatoire à la marche au sein de cette même population (*publication 5*).

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur le risque cardiovasculaire et métabolique de la personne obèse sont clairement établis. La plupart du temps (cf. recommandations des sociétés savantes), les prises en charge par l'exercice sont combinées à des mesures diététiques. Compte tenu de la difficulté à faire maigrir les personnes obèses dans la durée et du fait que les régimes à visée amaigrissante sont déconseillés chez l'enfant et l'adolescent, il nous a semblé important d'évaluer l'impact d'un programme d'exercice seul, sans restriction calorique, sur la stratégie ventilatoire, la qualité et quantité de sommeil, le risque cardiovasculaire, métabolique et les niveaux d'activité physique de l'adolescent obèse (*publications 4, 6 & 7*).

Pour donner une dimension appliquée à ce travail, nous avons également réalisé une étude méthodologique concernant l'applicabilité sur le terrain, dans le cadre des Activités Physiques Adaptées (post-réhabilitation), de pratiques de ré-entraînement de laboratoire recommandées (PNNS). Dans ce cadre, nous avons vérifié si les indicateurs métaboliques (Lipoxmax et point de croisement glucido-lipidique) mesurés en laboratoire sur ergocycle étaient transférables à la marche/course (*publication 8*).

1. MATERIEL & METHODES

1.1 Composition corporelle sur corps entier par imagerie par résonance magnétique

Les mesures de composition corporelle réalisées par imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permettent, en fonction la densité de proton, non seulement de déterminer les masses grasses et maigres totales, mais aussi leurs distributions régionales.

Acquisition des images

Ces mesures IRM ont été réalisées sur un scanner General Electric Signa Advantage 1,5-tesla. La composition corporelle totale (détermination de la masse grasse et de la masse maigre) est obtenue par imagerie axiale (avec des coupes transverses) utilisant une séquence IRM spin-écho rapide de 210-ms de temps de répétition. En pratique, lors des mesures, le participant est couché sur le ventre, les bras en extension et les coupes sont effectuées depuis le haut des membres supérieurs (mains) en direction des membres inférieurs. Afin d'augmenter la reproductibilité de l'analyse, le nombre de coupes a été standardisé à 40 (10 coupes de la tête de l'humérus aux poignets, 12 coupes de la tête du fémur jusqu'à la partie supérieure du thorax i.e. épaules et 18 coupes du talon jusqu'à la tête du fémur) (Lee et al. 2004). L'épaisseur de chaque coupe a été fixée à 2,5 cm.

Nous avons également standardisé un protocole permettant de distinguer la masse grasse abdominale au sein de la masse grasse thoraco-abdominale. Celle-ci est réalisée à partir des coupes obtenues dans la partie supérieure du corps (à partir de vertèbres L4-L5), divisée en 2 sections : abdomen (10 coupes) et thorax (10 coupes). Ces deux sections sont délimitées par des points de repères anatomiques précis (abdomen : de L4-L5 jusqu'aux coupes diaphragmatiques ; thorax : des coupes diaphragmatiques jusqu'aux vertèbres C6-C7).

Traitement des images

Les images enregistrées sont mises bout à bout et en ordre (des poignets jusqu'aux chevilles) dans un dossier pour pouvoir être traitées par le programme

« masse grasse » développé sous le logiciel Matlab (The MathWorks, Inc. Natick, MA 01760-2098 USA).

Méthode de discrimination de la masse grasse et de la masse maigre

La méthode choisie pour déterminer le volume de graisse est celle qui sert actuellement de référence (Lee et al. 2004). Pour chaque coupe, il s'agit d'évaluer la surface grasseuse. La différenciation de la graisse et des autres tissus repose sur une analyse des niveaux de gris des images. Le contraste entre ces niveaux de gris s'explique par les valeurs de temps de relaxation des protons dans les différents tissus lorsqu'ils sont excités par un champ magnétique. Ci-dessous une image IRM simple qui représente une coupe des 2 cuisses côte à côte :

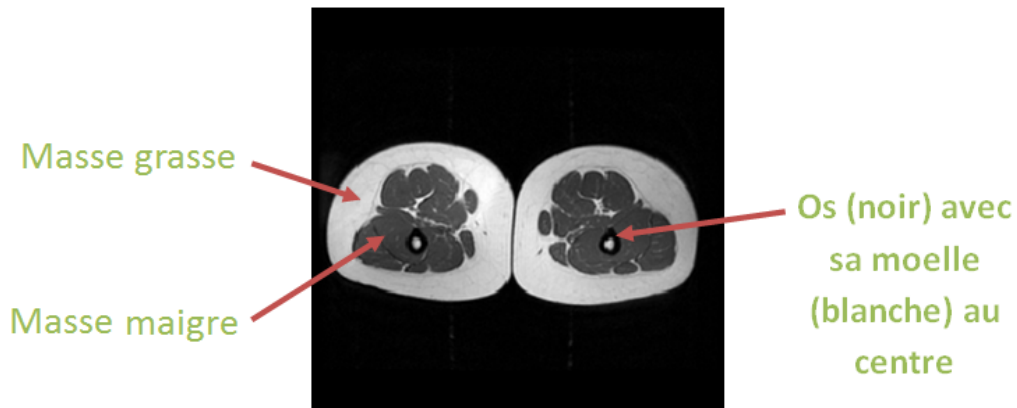


Figure 10. IRM présentant une coupe de deux cuisses.

Quantification des masses grasses et maigres à partir de l'analyse des images

L'analyse de chaque image décrite précédemment permet de calculer les volumes de graisse et de tissu maigre. Pour obtenir le volume total de graisse du participant, on utilise la formule des pyramides tronquées qui tient compte de l'épaisseur des coupes, de l'espacement entre les coupes (« gap ») entre elles et de la surface de graisse calculée pour chaque coupe. Le volume de graisse est calculé par la formule suivante :

$$V = ep \sum_{i=1}^N A_i + h/3 \sum_{i=2}^N [A_{i-1} + A_i + \sqrt{A_{i-1}A_i}]$$

$(A_i)_i$: surface de graisse pour chaque coupe

ep : épaisseur des coupes

gap : espacement entre les coupes

N est le nombre total de coupes

L'ensemble des données obtenues est sommé afin d'obtenir les volumes totaux des coupes, de graisse, de masse maigre en litres. Les volumes en litres ont été convertis en unité de masse (kg) en multipliant le volume par 0,92 (Lee et al. 2004).

1.2 Exploration Fonctionnelle Respiratoire

La fonction respiratoire a été caractérisée par spirométrie lente et forcée, pléthysmographie, mesure de la pression inspiratoire et expiratoire et capacité de diffusion du CO. Ces mesures ont été réalisées selon les recommandations de l'ERS/ATS (Miller et al. 2005) dans le service d'Exploration Fonctionnelle Cardio-Respiratoire du CHU de Grenoble. Pour l'ensemble de ces mesures, nous avons utilisé un pneumotachographe de Pitot (Ergocard Medisoft, Dinan Belgique, utilisant un logiciel Medi-Soft Exp'air 1,25) et une cabine de mesure pléthysmographique (cabine Medisoft Bodybox 5500, Dinan, Belgique).

Spirométrie lente et forcée

Le but d'une spirométrie est de contrôler la fonction ventilatoire au repos des participants. Cette évaluation est basée sur la mesure des volumes mobilisables et des débits. C'est donc une mesure dynamique effectuée au cours du temps grâce aux variations de volumes pulmonaires mesurés à l'aide d'un pneumotachographe. Le participant est en position assise, dos droit, il respire dans un embout buccal et, est muni d'un pince-nez. Lors d'une spirométrie lente, après au moins 4 cycles respiratoires réguliers, le participant inspire au maximum de ses possibilités (capacité vitale inspiratoire) puis expire lentement et totalement tout l'air inspiré au préalable (capacité vitale expiratoire) jusqu'à l'obtention d'un plateau. La spirométrie lente permet de déterminer les volumes pulmonaires (capacité vitale lente ou CVL, volumes de réserve inspiratoire et expiratoire ou VRI, et VRE et la capacité inspiratoire ou CI (Figure 11). La capacité inspiratoire est calculée comme le volume inspiratoire maximum à partir de la fin d'une expiration courante. La manœuvre de spiromètre lente est répétée jusqu'à l'obtention de 3 mesures reproductibles, c'est-à-dire que la CVL et la CI ne doit pas

s'écarter de plus de 150 mL pour au moins 2 des 3 essais. Les données qui sont considérées correspondent à la somme la plus élevée entre la CVL et la CI.

Lors d'une spirométrie forcée, le participant expire d'abord profondément afin de vider totalement ces poumons. Ensuite il réalise une inspiration maximale suivie d'une expiration maximale forcée. Selon l'ATS/ERS (Miller et al. 2005) la durée de l'expiration doit être d'au moins 6 secondes. Cette méthode permet de déterminer les volumes pulmonaires (capacité vitale forcée ou CVF), le volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS), les débits instantanés à 75 % (D75), à 50 % (D50), à 25 % (D25) de la CVF et le débit moyen entre 25 et 75 % de la (DEM25-75). Ces données sont obtenues après 3 mesures acceptables (valeurs de CVF et VEMS qui diffèrent de moins de 150 mL).

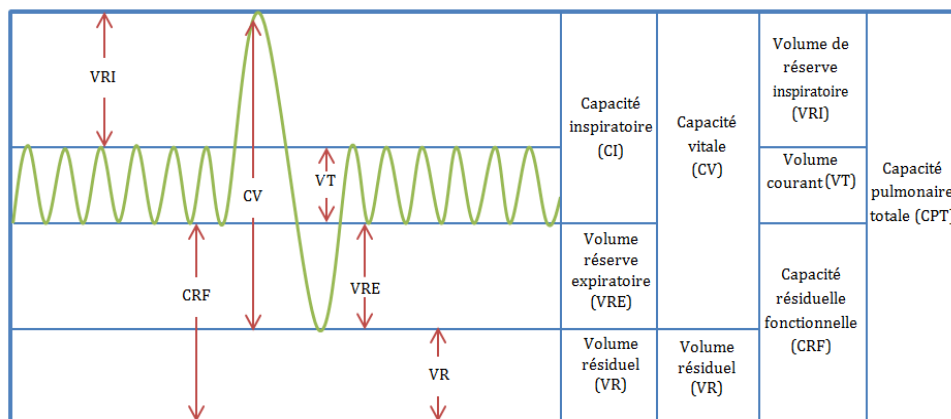


Figure 11. Spirogramme obtenu lors d'une spirométrie lente chez un participant sain.

Pléthysmographie

La pléthysmographie permet de déterminer le volume gazeux thoracique (VGT), le volume résiduel (VR) et d'estimer la résistance des voies aériennes (R_{aw}) à l'écoulement de l'air. L'évaluation se déroule dans une cabine munie de capteurs de pressions.

La mesure de la résistance des voies aériennes (R_{aw}) nécessite d'imposer une manœuvre dynamique de halètement au participant (ou « panting ») afin de limiter l'apparition de résistances qui ne seraient pas spécifiques des voies aériennes elles mêmes (compression des voies aériennes par le parenchyme pulmonaire par exemple). Pendant ce halètement (dont la fréquence doit être supérieure à 1 Hz), on peut déterminer les variations de pression alvéolaires (DPA) à la bouche si on obstrue les voies aériennes à l'aide d'un obturateur au niveau de la bouche. La variation de VGT

(DVGT) est mesurée par la variation des pressions à l'intérieur du pléthysmographe (pléthysmographie barométrique). La différence de pression est mesurée entre la bouche et les alvéoles par pléthysmographie, et le débit est mesuré à la bouche pendant la manœuvre de halètement à l'aide d'un pneumotachographe. La résistance des voies aériennes est mesurée à l'aide de l'équation suivante : $R_{aw} = \text{Différence de Pression} / \text{Débit}$. R_{aw} s'exprime en $\text{cm H}_2\text{O}/\text{s}/\text{L}$ ou $\text{kPa}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$. La mesure de R_{aw} présente l'avantage de ne pas nécessiter d'expiration forcée (contrairement à la spirométrie forcée) susceptible d'entraîner une broncho-constriction. D'autre part, elle permet de séparer ce qui revient à la compression dynamique des voies aériennes de celle qui revient à l'obstruction bronchique. Enfin, cette méthode est moins tributaire de la coopération du participant que la spirométrie.

Pressions inspiratoire et expiratoire

La mesure des pressions inspiratoire et expiratoire à la bouche lors de manœuvres spirométriques forcées permet d'apprécier la force globale des muscles inspiratoires et expiratoires. Les pressions inspiratoires et expiratoires de pointe ont été mesurées respectivement à partir du volume résiduel lors d'une inspiration maximale et de la capacité pulmonaire totale lors d'une expiration maximale à l'aide d'un capteur de pression. Trois à six mesures ont été réalisées. Les deux valeurs les plus élevées ne doivent pas différer de plus de 10 %. Toutes les mesures dont la durée est inférieure à une seconde sont exclues (Black and Hyatt 1969; Smyth et al. 1984).

1.3 Mesure de l'activité physique spontanée

La mesure de l'activité physique spontanée a été effectuée à l'aide d'un brassard muni d'un accéléromètre et sensible au mouvement (SenseWear Pro Armband, Bodymedia Inc., Pittsburg USA). L'appareil est également équipé d'un capteur de température cutanée qui permet de mesurer la dépense énergétique à l'aide d'un logiciel spécifique. Les variables mesurées par l'appareil sont les suivantes :

- la durée du port quotidien de l'appareil en état de marche (minutes) ;
- la durée quotidienne moyenne du sommeil (minutes) ;
- la durée moyenne journalière passée en position allongée (minutes) ;
- l'efficacité du sommeil (calculée comme la durée moyenne journalière allongée / durée du sommeil) (%) ;

- la dépense énergétique journalière (kcal) ;
- le nombre moyen de pas quotidiens (n) ;
- l'intensité moyenne quotidienne de l'AP, exprimée en équivalent métabolique (METs) ;
- la durée d'activité physique moyenne journalière supérieure à 3 METs (minutes).

Cet appareil permet également d'apprécier la durée d'AP à différentes intensités ainsi que la durée des comportements sédentaires à l'aide du logiciel professionnel. Le comportement sédentaire comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique $\leq 1,5$ METs en position assise ou allongée (Sedentary Behaviour Research 2012).



Figure 12. Accéléromètre SenseWear

1.4 Mesure de la réactivité vasculaire par tonus artériel périphérique (endoPAT)

La mesure du tonus artériel périphérique est réalisée à l'aide d'un endo-PAT 2000 (Itamar Médical, Caesarea, Israel). Deux sondes de pléthysmographie sont placées sur les index des deux mains. Chaque sonde est composée d'une membrane en latex placée dans un doigtier. La membrane est gonflée par un micro-compresseur intégré à l'appareil et maintenu à une pression proche de la pression artérielle diastolique. Les sondes sont ainsi parfaitement adaptées au volume du doigt et permettent de mesurer les variations de l'amplitude de l'onde de pouls, qui sont un reflet des variations de volume sanguin capillaire (Figure 13). La mesure est réalisée après au moins 5 minutes en décubitus dorsal. Elle consiste en une ischémie de 5 min d'un des deux avant-bras par occlusion complète de l'artère brachiale grâce à l'inflation d'un brassard (60 mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique avec un maximum de 200 mmHg).

L'amplitude de l'onde de pouls est enregistrée, en continu des deux côtés pendant 15 min : 5 min avant occlusion, 5 min pendant l'occlusion et 5 min après l'occlusion. L'index RH-PAT est calculé automatiquement par un logiciel (« logiciel intégré » Itamar Médical, Caesarea, Israël). Il s'agit du rapport entre la moyenne de l'amplitude de l'onde de pouls calculée entre la 90^{ème} et la 120^{ème} seconde après le relâchement de l'occlusion et la moyenne de l'amplitude de pouls des 210 secondes qui précèdent l'occlusion. Afin d'éliminer un effet vasomoteur neurovégétatif systémique confondant, cet index est normalisé par rapport au côté controlatéral.



Figure 13. Présentation de l'appareil EndoPat

1.5 Polysomnographie

La polysomnographie est un examen qui combine l'enregistrement du sommeil avec d'autres facteurs comme la respiration, l'activité cardiaque et cérébrale (PSG Deltamed, Natus Medical Incorporated, San Carlos, CA 94070 USA). Les participants sont munis d'électrodes de surface permettant d'enregistrer en continu un électro-encéphalogramme, un électro-oculogramme bilatéral, un électromyogramme et un électrocardiogramme. La saturation en oxygène a été évaluée en continu pendant la nuit à l'aide d'un oxymètre de pouls. Les mouvements thoraciques et abdominaux caractérisant les efforts respiratoires ont été évalués par pléthysmographie. Les flux ventilatoires ont été mesurés à l'aide de capteurs de débits positionnés dans le nez. Le niveau de ronflement (microphone) et les mouvements corporels sont également évalués. Un évènement respiratoire au cours du sommeil est défini en cas d'apnée d'une durée d'au moins 10 s ou d'une réduction du débit ventilatoire d'au moins 50 % du volume courant d'une durée d'au moins 10 s (hypopnée). Ces évènements permettent de

calculer un index d'apnée-hypopnée (IAH) d'origine obstructive s'ils sont associés à des mouvements du thorax et de l'abdomen ou centraux en l'absence de ces mouvements.

1.6 Exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX)

Epreuve d'effort maximale progressive

L'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) est un test de diagnostic intégré mettant en jeu simultanément les adaptations musculaires, hémodynamiques, respiratoires et métaboliques (McKelvie & Jones 1989). Elle constitue l'examen de référence pour évaluer la tolérance à l'exercice et permet de mettre en évidence les facteurs impliqués dans ses limitations (Jones & Killian 2000). Il existe des EFX à charge constante et des EFX à charge incrémentale ; ces dernières sont utilisées afin de déterminer la puissance maximale aérobie et la consommation maximale d'oxygène (VO_{2pic}).

Les épreuves d'effort maximales progressives ont été réalisées sur cycloergomètre (MS, Medisoft, Ergoselect, Dinan, Belgique) conduite jusqu'au maximum tolérable et se sont accompagnées d'une mesure continue des échanges gazeux sur l'ergospiromètre Ergocard piloté par le logiciel Medisoft Expair 1.25 (MS, Medisoft Dinan, Belgique). Les échanges gazeux ont été mesurés en cycle à cycle grâce à un pneumotachographe de Pitot (linéarité entre 6 et 900 L.min⁻¹) et à des analyseurs de gaz rapides (temps de réponse : 120 ms) à oxygène (cellule paramagnétique) et dioxyde de carbone (cellule infrarouge).

L'épreuve consiste en un protocole d'intensité croissante ; pour les adolescents de moins de 14 ans, le test débute par un palier de 2 minutes à 30 watts alors que pour les adolescents de plus de 14 ans le test débute par un palier de 2 minutes à 50 watts, puis la puissance est augmentée de 20 watts toutes les 2 minutes jusqu'à épuisement dans les 2 cas.

La fréquence cardiaque est mesurée et enregistrée au repos et en continu pendant toute l'épreuve à l'aide d'un ECG (Schiller, CardioLaptop AT-110, Suisse). Un micro-prélèvement sanguin en vue de déterminer la lactatémie, une capacité inspiratoire (en vue d'évaluer la limitation expiratoire de débit et la stratégie ventilatoire à l'effort) ainsi qu'une évaluation de la dyspnée et de l'inconfort musculaire

par échelle visuelle analogique sont réalisés à la fin de la période de repos puis dans les 30 dernières secondes de chaque palier.

L'épreuve prend fin lorsque le participant n'arrive plus à maintenir la cadence de pédalage malgré les encouragements. Nous considérons à posteriori que le participant a réalisé une épreuve maximale si la fréquence cardiaque (FC) atteinte en fin d'épreuve est voisine de la FC maximale théorique ($220 - \text{âge}$), le quotient respiratoire (QR) est supérieur à 1,1 et si la lactatémie est supérieure à 8 mmol.L^{-1} . Le $\text{VO}_{2\text{pic}}$ a été défini comme la valeur la plus élevée obtenue dans les 30 dernières secondes du dernier palier. Cette valeur a été exprimée en valeur absolue (L.min^{-1}), relativement au poids total ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), à la masse maigre totale ($\text{mL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}\text{MM}$). Enfin, nous avons exprimé $\text{VO}_{2\text{pic}}$ relativement à la valeur théorique donnée par Wasserman (Wassermann et al. 1987) en prenant en compte le sexe, la taille et le poids idéal en utilisant la courbe IOTFC-25 donnée par l'IOTF (Cole et al. 2000).

Prélèvement et dosage du lactate sanguin

La lactatémie obtenue à la fin de chaque palier effort, à la 3^{ème} et à la 6^{ème} minute de récupération a été dosée à l'aide d'une méthode micro-enzymatique sur l'électrode à lactate (Microzym[®], Biosentec, Toulouse, France) à partir de micro-prélèvements capillaires de $20\mu\text{L}$ artérialisés.

Détermination des seuils ventilatoires

Le seuil ventilatoire 1 (SV1) a été déterminé visuellement selon les critères de Wasserman et al. 1987 (Wassermann et al. 1987). Il correspond à une augmentation brusque et continue de la ventilation (VE). Cela se traduit par une augmentation franche et continue de l'équivalent respiratoire pour l'oxygène (VE/VO_2) alors que l'équivalent respiratoire pour le dioxyde de carbone (VE/VCO_2) reste stable. Simultanément, on observe une augmentation marquée de la pression partielle d'oxygène de fin d'expiration ($\text{P}_{\text{ET}}\text{O}_2$) associée à une stabilité de la pression partielle de fin d'expiration en CO_2 ($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$).

Détermination de la dyspnée et de l'inconfort musculaire

Nous avons défini la dyspnée comme une sensation désagréable pour respirer et l'inconfort musculaire comme une difficulté perçue au niveau des membres inférieurs avant évaluation aux participants. Ces perceptions subjectives ont été indiquées toutes les deux minutes au cours du test maximal progressif, à l'aide d'une échelle visuelle

analogique (EVA) graduée de 0 à 10 (0 : pas de dyspnée ou d'inconfort musculaire ; 10 : dyspnée ou inconfort musculaire maximal) en réponse aux questions standardisées suivantes : « comment ressentez-vous votre essoufflement actuellement ? » et « quelle est la difficulté que vous percevez au niveau musculaire ? ».

Détermination de la limitation ventilatoire à l'exercice

La mesure de la limitation ventilatoire a été réalisée lors de l'épreuve maximale progressive sur ergocycle et par la méthode de la Courbe Débit-Volume (CDV) à l'effort.

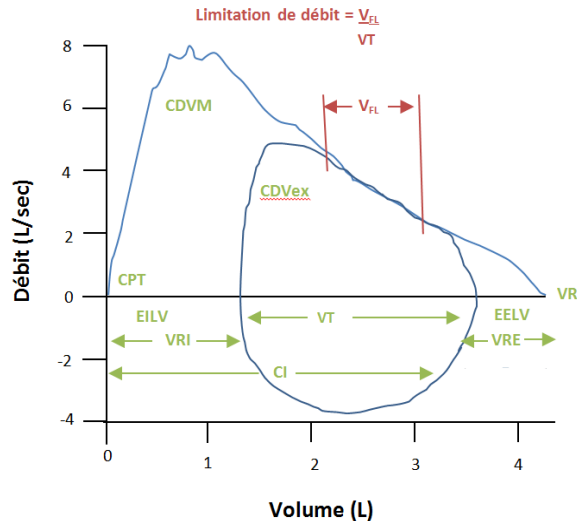
Après une spirométrie de repos forcée servant de référence (courbe enveloppe), on demande au participant de réaliser une inspiration maximale à la fin d'une expiration courante dans les 30 dernières secondes de chaque palier (capacité inspiratoire). Cette manœuvre permet d'ajuster à posteriori le volume courant spontané du participant à l'effort dans la courbe enveloppe.

Nous avons calculé les volumes pulmonaires de fin d'expiration et d'inspiration (EELV et EILV, respectivement) par rapport à la capacité pulmonaire totale (CPT) et la capacité inspiration (CI) : $EELV = TLC - CI$ et $EILV = EELV + VT$. EELV et EILV sont exprimés en % CPT.

Lorsque nous n'avons pas accès à la CPT, EELV et EILV se calculent par rapport à la capacité vitale forcée (CVF) et la CI : $EELV = CVF - CI$ et $EILV = EELV + VT$.

La limitation ventilatoire, s'apprécie donc en comparant ces deux courbes : si elles se juxtaposent sur la partie expiratoire, on se trouve en présence d'une limitation ventilatoire (Figure 14). Il s'agit plus précisément d'une limitation expiratoire de débit exprimée en % du volume courant limité.

La sévérité de la limitation ventilatoire dépend du % de VT limité et s'établit comme suit :



Faible si de 0 à 30 % de VT limité ;
Modéré si de 30 et 50 % de VT limité ;
Sévère si supérieure à 50 % de VT

Figure 14. Limitation expiratoire de débit (VFL : % VT limité). CDVM : courbe débit-volume maximale enveloppe ; VRI : Volume de Réserve Inspiratoire ; VRE : Volume de Réserve Expiratoire ; EILV : Volume Pulmonaire de Fin d’Inspiration ; EELV : Volume pulmonaire de Fin d’Expiration ; CPT : Capacité Pulmonaire Totale ; VR : Volume Résiduel ; VT : volume courant (Johnson et al. 1999).

La présence d’une limitation expiratoire de débit peut entraîner une hyperinflation dynamique permettant au participant d’augmenter son volume courant et sa ventilation à l’effort, et donc d’échapper à cette limitation expiratoire de débit.

L’hyperinflation dynamique se définit par une respiration à haut volume pulmonaire. Elle se traduit par une diminution de la capacité inspiratoire (CI), du volume de réserve inspiratoire (VRI), de la réserve de débit inspiratoire, et d’une augmentation des volumes pulmonaires inspiratoire (EILV) et expiratoire (EELV). Cette hyperinflation représente également une contrainte ventilatoire, car elle place le diaphragme dans une position mécanique défavorable. Aussi, elle s’accompagne généralement d’une dyspnée, d’une tachypnée et d’une augmentation du coût énergétique de la ventilation. Cette dernière peut entraîner une compétition entre les muscles respiratoires et les muscles actifs, pouvant altérer la performance à l’effort.

Pour fiabiliser l’étude de la contrainte et de la stratégie ventilatoire, nous avons réalisé après l’effort (dans la minute qui suit l’arrêt du test) une nouvelle CDV. Celle-ci était prise comme référence pour « caler » les CDV d’effort uniquement si elle était modifiée par rapport à celle réalisée avant le test.

1.7 Epreuve d'effort métabolique

En pratique, cette épreuve consiste en quatre paliers d'exercice consécutifs de 6 minutes sur cyclo-ergocycle à des intensités correspondant à 30 %, 40 %, 50 % et 60 % de la puissance maximale aérobie (PMA) déterminée lors de l'épreuve d'effort maximale préalable. Ces quatre paliers étant précédés par 2 minutes de repos et 3 minutes d'échauffement à 20 % de la PMA. Contrairement, à un certain nombre d'études rapportées dans la littérature dans lesquelles la puissance maximale théorique sert de référence pour établir le protocole (Brun et al. 2007), nous avons choisi d'utiliser la puissance maximale réalisée lors de l'épreuve d'effort. Ce choix a été motivé par les résultats d'une étude préalable menée dans notre laboratoire qui montrait que les intensités d'exercices calculées sur la base de la PMA théorique (notamment pour les personnes entraînées) étaient largement insuffisantes pour élever le QR pendant l'effort (Michallet et al. 2008).

L'épreuve ne débute que si la valeur du QR de repos est inférieure à 0,85 attestant, que le participant n'hyperventile pas (Brun et al. 2007). La fréquence cardiaque des participants a été enregistrée en continu tout au long de l'épreuve. La mesure des échanges gazeux a été réalisée en continu sur l'Ergocard (MS, Medisoft Dinan, Belgique). La consommation d'oxygène et le débit de CO₂ rejeté permettant le calcul de la quantité de glucides et de lipides oxydés ont été moyennés sur la dernière minute d'échauffement et la dernière minute de chaque palier. Le calcul de l'oxydation des glucides et lipides a été réalisé à partir de la méthode du QR non protidique qui néglige la participation des protéines à la production énergétique (table de Peronnet et Massicote 1991).

$$\text{Oxydation glucidique (mg.min}^{-1}\text{)} = 4,585 \text{ VCO}_2 - 3,2255 \text{ VO}_2$$

$$\text{Oxydation lipidique (mg.min}^{-1}\text{)} = 1,7012 \text{ VCO}_2 - 1,6946 \text{ VO}_2$$

Les débits d'oxydation sont ensuite convertis en Kcal à partir de l'équivalent calorique des glucides (4 kcal.g⁻¹) et des lipides (9 kcal.g⁻¹). Ceci permet de déterminer la contribution énergétique des glucides et des lipides (en %) à la dépense énergétique totale. Conformément au concept défini par Brooks et Mercier, le point de croisement (PCGL) est défini comme la puissance à partir de laquelle l'énergie provenant des glucides devient prédominante par rapport à celle des lipides (Brooks and Mercier 1994). Plus précisément, lorsque l'énergie provient des glucides pour 70 % et 30 % des lipides. Le point de croisement survient pour un QR voisin de 0,91 (Perez-Martin et al.

2001). Ce point a été déterminé par l'intrapolation de la relation linéaire établie sur 4 points entre le pourcentage de glucides participant à la dépense énergétique totale et la puissance mécanique de l'exercice (dont l'évolution est linéaire). Ceci permet d'amortir les variations de cette relation liées aux points qui s'écarteraient de la linéarité. Le point d'oxydation lipidique maximal (Lipoxmax) correspond à l'intensité d'exercice pour laquelle l'oxydation lipidique est maximale (taux d'oxydation lipidique maximal). À partir de cette intensité, l'oxydation lipidique diminue alors que celles des glucides devient prédominante. Ce Lipoxmax est calculé à partir de l'équation : oxydation lipidique = $1.6946 \text{ VO}_2 - 1.7012 \text{ VCO}_2$ qui peut être simplifié en : oxydation lipidique = $1.7 (1-\text{QR}) \text{ VO}_2$. Cette équation permet de déterminer le taux d'oxydation lipidique maxima qui est le maximum de cette fonction mathématique. Il correspond donc au point auquel la dérivée de cette fonction s'annule.

1.8 Test de marche de 6 minutes

Le test de marche de 6 minutes (TM6) est un test ayant pour but d'évaluer la capacité fonctionnelle à la marche. L'objectif de ce test est de parcourir la plus grande distance possible en 6 minutes. Cette épreuve nous a permis d'évaluer la distance parcourue, la dyspnée (EVA) ainsi que la cinétique de la fréquence cardiaque du participant. Ce test s'inspire des recommandations de l'ATS 2002 (ATS). La mesure des échanges gazeux a été réalisée en continu à l'aide d'un ergospiromètre portable (Oxycon Mobile, Jaeger, Hoechberg, Allemagne).

1.9 Mesures biologiques

Les cytokines inflammatoires (IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , MCP-1, RANTES, IP-10, sTNF-RII) ont été dosées par Multiplex (en phase liquide, système Luminex). La technique Multiplex permet de détecter plusieurs molécules simultanément dans un seul milieu réactionnel et dans le même temps. Il s'agit de mesurer des marqueurs biologiques sur de faibles volumes sanguins, ce qui est important du point de vue éthique lorsqu'une étude s'adresse à des enfants. Notamment, cette technologie permet de mesurer 10 cytokines en dupliqué à partir d'un prélèvement de 500 μL . Le principe du dosage repose sur un immuno-marquage. L'anticorps primaire spécifique de

l'antigène à doser (cytokine d'intérêt) est fixé sur une bille. L'antigène contenu dans l'échantillon plasmatique, se fixe sur l'anticorps de cette même bille. Un anticorps secondaire, marqué par un fluorochrome, est ensuite ajouté dans le mélange réactionnel. Pour éliminer les éléments de l'échantillon et l'excès d'anticorps secondaire, un rinçage est effectué. La technique Multiplex combine l'utilisation de plusieurs billes, chacune étant spécifique d'un antigène à doser (dans le cas présent, différentes cytokines). La lecture est faite par cytométrie de flux. Chaque type de bille sera reconnu et lue individuellement. Un premier laser détecte le type de bille spécifique d'une cytokine, et un second assure la quantification du signal de fluorescence, qui est proportionnel à la quantité d'antigène fixée sur l'anticorps de la bille (technologie Luminex®). Ces technologies permettent donc de détecter de multiples paramètres, rapidement et dans un faible volume sanguin, répondant ainsi aux exigences de la protéomique clinique, d'où l'intérêt cette méthode lorsque les prélèvements sont effectués chez l'enfant.

Les autres variables biologiques (cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, insuline, triglycérides et glucose, CRPus, leptine, adiponectine, thiols totaux, PTAS, créatine urinaire, isoprostanes urinaires) ont été dosées au CHU de Grenoble (cf. publication 6 pour méthodes détaillées).

1.10 Modalités du réentraînement

Les adolescents obèses ont été pris en charge sur une durée totale de 3 mois à une fréquence de 3 séances par semaine (2 séances d'une heure, une séance de 1h30). La charge d'entraînement était progressive et adaptée à chaque participant. L'exercice était à prédominance aérobie et démarrait à une intensité correspondant à 60 % du VO_{2pic} et augmentait progressivement jusqu'à atteindre 80 % VO_{2pic} . Une courte période d'exercices de renforcement musculaire était intégrée aux séances (environ 20 % de la durée). La programmation de l'entraînement était organisée sous forme de mésocycle. Le mésocycle est une méthode d'entraînement qui se base sur des périodes composées de 4 semaines. Lors des 3 premières semaines, l'objectif est d'augmenter régulièrement le volume des entraînements (ex : durée de pédalage sur ergocycle). Lors de la quatrième et dernière semaine, l'intensité des entraînements (ex : puissance sur ergocycle) est augmentée. Le passage au mésocycle suivant s'accompagne d'une FC cible plus élevée correspondant à des intensités plus élevées.

2. RÉSULTATS

2.1 Place de l'AP spontanée et des anomalies du sommeil dans le risque cardiovasculaire et métabolique du en surpoids ou obèse

Le SAOS est associé à une morbidité cardiovasculaire accrue, et en particulier à une incidence élevée d'hypertension artérielle. La pression positive continue n'a qu'un effet modeste sur la réduction de la pression artérielle (PA) (Bazzano et al. 2007) ce qui suggère que des facteurs autres que la sévérité du SAOS contribuent à l'élévation de la PA dans cette population. Ainsi, dans la *publication 1*, nous avons évalué le rôle respectif de la sévérité du SAOS, des niveaux d'activité physique et des comportements sédentaires sur le contrôle de la PA de patients SAOS à haut risque cardiovasculaire.

- Publication numéro 1 -

Low physical activity is a determinant for elevated blood pressure in high cardiovascular risk obstructive sleep apnea patients

Monique Mendelson, Renaud Tamisier, David Laplaud, Sonia Dias-Domingos, Jean-Philippe Baguet, Laurent Moreau, Christian Koltes, Léonidas Chavez, Gilles de Lamberterie, Frédéric Herengt, Patrick Levy, Patrice Flore, Jean-Louis Pépin

Respiratory Care 2013 – Sous presse

Ce travail a été présenté sous forme de communication orale et affichée :

European Respiratory Congress, Septembre 2012, Barcelone, Espagne.

Le congrès du sommeil, Novembre 2012, Bordeaux, France.

Congrès de pneumologie de langue française, Février 2013, Lille, France.

American Thoracic Society Congress, Mai 2013, Philadelphia, Etats-Unis.

Résumé

Objectifs : Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est associé à une prévalence et une incidence élevées d'hypertension artérielle. L'objectif était d'évaluer le rôle respectif de la sévérité du SAOS, des niveaux d'activité physique (AP) et des comportements sédentaires sur le contrôle de la pression artérielle (PA) de patients SAOS à haut risque cardiovasculaire.

Méthodes : 95 patients SAOS à haut risque cardiovasculaire (âge: $63,3 \pm 8,8$ ans; IMC: $29,9 \pm 4,9$ kg/m², IAH: $41,3 \pm 17,5$ /heure) ont été inclus. Nous avons mesuré les niveaux d'AP et les comportements sédentaires au cours d'une période 72 heures par actimétrie ainsi que la PA du matin et du soir par auto-mesure à domicile.

Résultats : Les niveaux d'activité physique étaient en moyenne nettement inférieurs aux recommandations pour une bonne santé et significativement corrélés à l'IMC. Les comportements sédentaires étaient associés à la PA systolique du matin et du soir. Le nombre de pas était inversement corrélé à la PA du soir ($r = -0,27$; $p = 0,0095$). L'analyse univariée a identifié le nombre de pas et l'AP vigoureuse comme déterminants de la PA du soir. En analyse multi-variée (ajustée pour l'âge, le sexe et l'IMC), seul le nombre de pas apparaît comme déterminant de la PA du soir.

Conclusion : L'AP diurne est le déterminant principal de la PA du soir chez des patients SAOS à haut risque cardiovasculaire. Nos résultats soulignent la nécessité de promouvoir la pratique régulière d'AP en complément du traitement des apnées obstructives afin d'optimiser le contrôle de la PA.

Low physical activity is a determinant for elevated blood pressure in high cardiovascular risk obstructive sleep apnea

Monique Mendelson^{a,b,c}, Renaud Tamisier^{a,b,c}, David Laplaud^d, Sonia Dias-Domingos^{a,b,c}, Jean-Philippe Baguet^{a,b,c}, Laurent Moreau^f, Christian Koltes^g, Léonidas Chavez^h, Gilles de Lamberterie^h, Frédéric Herengtⁱ, Patrick Levy^{a,b,c}, Patrice Flore^{a,b,c*}, Jean-Louis Pépin^{a,b,c*}

(a) Univ Grenoble Alps, HP2 laboratory, Grenoble, F-38041, France

(b) Inserm U1042, Grenoble, F-38000, France

(c) Grenoble University Hospital, EFCR and Sleep Laboratory, Grenoble, F-38000, France

(d) Cardiology Clinic, CHU Grenoble, F-38000, France

(e) IP Santé Domicile, Lyon, F-69416, France

(f) CHU Grenoble, Clinique de cardiologie, Grenoble, F-38043 France

(g) Médipôle Gentilly St Jacques, Nancy, F-54000, France

(h) Service de Pneumologie, Saint Avold, F-57500, France

(i) Cabinet Marcel Benoit, Grenoble, F-38000, France

(j) Dieulefit Santé, Domaine Chamonix, Dieulefit, F-26220, France

* These two senior co-authors equally contributed to the work.

ABSTRACT

Introduction: Obstructive Sleep Apnea (OSA) is associated with cardiovascular morbidity including hypertension. Beyond the severity of nocturnal hypoxia, others factors such as metabolic abnormalities but also sedentary behaviors and insufficient physical activity may contribute to elevated blood pressure (BP). To clarify the respective role of these factors as determinants of BP in OSA patients, we examined the relationship between BP and anthropometrics, severity of sleep apnea and objectively measured physical activity and sedentary behaviors.

Methods: Ninety-five adults presenting with OSA (Apnea-Hypopnea Index (AHI) >10 events/hr) and high cardiovascular risk (63.3±8.8 years; BMI: 29.9±4.9 kg/m²; AHI: 41.3±17.5/hour; cardiovascular risk SCORE: 13.5±3.7) were included. Physical activity and sedentary behaviors were objectively assessed by actigraphy and self-measured home BP monitoring was measured. Logistic regression models

adjusted for sex, age and BMI were built to identify the predictors of self-measured morning and evening BP.

Results: Physical activity was significantly related to obesity but not with the severity of sleep apnea or sleepiness. Sedentary behaviors were associated with self-measured morning and evening systolic BP ($r=0.32$; $p=0.0021$; $r=0.29$; $p=0.0043$). Steps per day were inversely associated with evening BP ($r=-0.27$; $p=0.0095$). Univariate analysis identified steps per day and time spent in vigorous physical activity as determinants for evening self-measured BP. In multivariate analysis, only steps per day were identified as a significant determinant of evening BP.

Conclusion: Physical activity is the major determinant for evening BP in adults with OSA presenting high cardiovascular risk. Our results emphasize the need for lifestyle counseling programs in combination with CPAP to encourage regular physical activity in OSA subjects and obtain better BP control.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) has been associated with cardiovascular morbidity and, in particular, hypertension.^{1,2} The repetitive occurrence of apneas and hypopneas with the associated intermittent

hypoxia sequence causes acute surges in blood pressure, sleep fragmentation, and chronic sympathetic activation that ultimately lead to sustained hypertension.³ A large body of evidence from animal models, intermittent hypoxia exposure of

healthy humans⁴ and epidemiological studies support an independent role of OSA in the pathogenesis of daytime hypertension.^{2, 5, 6} However, it has been shown that continuous positive airway pressure (CPAP), the first line therapy of OSA has a limited effect on blood pressure control^{7, 8} and the size of the effect is highly related to the duration of nightly CPAP usage.^{9, 10} This suggests that in these frequently obese and comorbid OSA patients, the severity of abnormalities during sleep is only one of the numerous factors explaining elevated daytime blood pressure.

Lack of physical activity (PA) is an established modifiable risk factor for cardiovascular disease and premature mortality.^{11, 12} Most studies examining PA and cardiovascular risk are based on subjective questionnaires and the majority of surveys have reported higher rates of elevated blood pressure in inactive vs. active individuals.^{13, 14} Recent evidence recognises that time spent in self-reported sedentary behaviors is a unique and independent risk factor for cardiovascular disease.¹⁵ Previous studies have also reported an association between sedentary behaviors and increased risk of hypertension.^{16, 17} OSA severity has been associated with self-reported lack of exercise and potentially impairs exercise performance.¹⁸

Sleep duration is another modifiable risk factor that may impact blood pressure (BP), PA and sedentary behaviors. Short-term sleep deprivation studies suggest that acute sleep deprivation increases BP.^{19, 20} Furthermore, a relationship between habitual sleep duration and BP²¹ and an inverse relation between sleep duration and body mass index (BMI)^{22, 23} have been demonstrated. Hypertension in short sleepers may then also be favoured by the development of overweight.^{24, 25} A recent study has shown that short-term sleep loss reduces daytime overall spontaneous physical activity and shifts the intensity of physical activity toward lower levels under free-living conditions.²⁶ Accordingly,

alterations in sleep quantity and quality during OSA and the associated daytime sleepiness and fatigue may be reasons for reduced physical activity and increased sedentary behaviours.²⁷ However, there is limited data regarding objective measures of different intensities of physical activity and sedentary behaviors and their relation to cardiovascular risk factors and blood pressure in OSA patients.

We hypothesized that daytime sleepiness, fatigue and obesity frequently exhibited by OSA patients would lead to lower levels of physical activity and increased sedentary behavior which, in turn, can negatively impact BP. The aim of the present study was to assess the predictors of elevated BP in OSA patients with high cardiovascular risk. Accordingly, we examined the relationship between BP and anthropometrics, severity of sleep apnea and objectively measured physical activity and sedentary behaviors.

2. METHODS

2.1 Study design and participants

Ninety five adults with OSA were prospectively included. Inclusion criteria were the following: 18-85 year old men and women allowing a representation of OSA adults that are active in the workforce or retired and that are capable of demonstrating at least light physical activity, BMI < 40 kg/m², OSA diagnosed with polysomnography or polygraphy, cardiovascular score > 5 %²⁸ or secondary prevention with a past history of cardiovascular disease (transient ischemic attack, stroke; cerebral haemorrhage, myocardial infarction, angina, coronary revascularization, arteriopathy, aortic aneurism). Subjects were recruited from 13 centers across France. Mean recruitment per center was 8 subjects. Stratification was carried out to adjust the models with regards to the recruiting center. Non-inclusion criteria were the following: central sleep apnea syndrome, cardiovascular score < 5% in primary prevention²⁸, cardiac failure, history of hypercapnic chronic respiratory failure,

incapacitated patients in accordance with article L 1121-6 of the French public health code or patients taking part in another clinical trial. The study protocol was approved by the ethical committee (CPP Sud Est V, 09-PROR-1). All of the subjects provided written informed consent to participate in the study. The different assessments in this study corresponded to a baseline evaluation before being included in a prospective randomized controlled trial targeting the efficiency of a telemedicine program in addition to standard CPAP treatment (Clinical Trials registration # NCT01226641).

2.2 Dyspnea and fatigue questionnaires

Levels of fatigue over the past 6 months were measured using the 11-item Chalder Fatigue Scale²⁹, which consists of four items for mental fatigue and seven items for physical fatigue. Dyspnea was evaluated with the Sadoul questionnaire.³⁰

2.3 Cardiovascular score

Ten-year risk of fatal cardiovascular event (SCORE calculation for European countries: Systematic Coronary Risk Evaluation Project) was calculated.²⁸ For data analysis, cardiovascular SCORE was automatically set at 15% if participants were in secondary prevention (i.e. suffered a cardiovascular event in the past).

2.4 Blood pressure and heart rate measurements

Clinic BP was measured in the lying position by mercury sphygmomanometer on two occasions (two consecutive days), with three measurements spaced by one minute on each occasion, according to European guidelines on hypertension.³¹ Clinic heart rate was measured by pulse palpation (30 seconds) after the third measurement in the lying position. The following clinic parameters were assessed: systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP) and HR. Office hypertension was defined as a mean (average of the three measurements at each of the two office sessions) office

SBP \geq 140 mmHg and/or a mean office DBP \geq 90 mmHg.³¹

Self-measured home BP monitoring was performed on three consecutive days using validated fully automated electronic device Omron 705CP® (Omron Corp., Tokyo, Japan). Participants were trained to use this device and they were instructed to take three measures in the morning (between awakening and breakfast) and three measures in the evening (between dinner and bedtime) after 5 minutes sitting at rest and with one-minute intervals between measurements. A form was supplied to the participants to report all self-measured BP values. For each subject, mean of morning and evening measures was made. The circumference at the midpoint of the upper arm was measured and a normal cuff was used for circumferences below 32 cm; otherwise a large cuff was used.

Target blood pressures for home readings were based on the then current UK NICE guidelines for hypertension and diabetes, adjusted down by 10/5 mm Hg in accordance with the recommendations of the British Hypertension Society (home readings tend to be lower than office readings). Target values were therefore 135/85 mm Hg for subjects without diabetes and 125/80 mm Hg for subjects with diabetes.^{32,33}

2.5 Sleep studies

OSA diagnosis was obtained by full polysomnography or by simplified polygraphy without electroencephalogram (EEG) recordings. Sleep was scored manually according to standard criteria. Polysomnography used continuous acquisition of the following recordings: electro-oculogram (EOG; 3 channels), electro-encephalogram (EEG; 3 channels), electromyogram (EMG; 1 channel) and electrocardiogram (ECG; 1 channel). Airflow was measured using nasal pressure associated with the sum of oral and nasal thermistor signals. Respiratory effort was monitored with abdominal and thoracic bands. An apnea was defined as a complete cessation of airflow for at least 10 s and a

hypopnea as a reduction of at least 50% in the nasal pressure signal or a decrease between 30% and 50% associated with either oxygen desaturation of at least 4% or EEG arousal. Apneas were classified as obstructive, central or mixed according to the presence or the absence of respiratory effort. The criterion for sleep apnea in this study was an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 10 events per hour of sleep.

2.6 Accelerometer data collection and analysis

Daily physical activity was assessed using an activity monitor (Sensewear Pro2 armband, SWA; Body Media, Pittsburgh, PA, USA).³⁴ The Sensewear Pro2 armband contains accelerometers that sense movement in two planes, a galvanic skin sensor, a temperature sensor, and a near-patient temperature sensor. Subjects wore the activity monitor for the same period as blood pressure monitoring (i.e. 72 hours) allowing an estimate of mean daily physical activity by averaging data over 1 weekday and the weekend.

The intensity of activity for each minute of wear time was calculated and expressed using metabolic equivalents (METs) to determine daily time spent in sedentary, light, or moderate-to-vigorous activity. Sedentary behavior was defined as activities resulting in energy expenditure < 1.5 METs, which is equivalent to sitting.³⁵ Light-intensity PA was defined as 1.5–3 METs, moderate PA as 3–6 METs, vigorous PA as 6–9 METs and very vigorous > 9 METs. This device also allows estimating sleep duration.

2.7 Statistical analysis

Continuous data were presented as mean \pm standard deviation (SD) and categorical data as percentages (%). Variables with over 15% of missing values weren't included in the analysis. Colinearity was assessed with Pearson's or Spearman's coefficient (depending on validation of normality distribution) or Cramer's V2. Normality of the data was verified using Skewness and Kurtosis' tests.

Relationship between self-measured blood pressure and physical activity was analyzed with logistics regressions. A SBP ≥ 135 mmHg or a DBP ≥ 85 mmHg, for non diabetic subjects, and a SBP ≥ 125 mmHg or a DBP ≥ 80 mmHg for diabetic subjects were considered as high levels of blood pressure.^{32,33}

Two sex-, age-, BMI-adjusted linear regression models, stratified by recruiting centers were built; one for self-measured morning blood pressure and the other, for self-measured evening blood pressure. In the univariate logistic regression, when a continuous variable was not log-linear, it was recoded by creating a new variable from the quartiles or the median depending on the quality of information. Independent parameters were included in the multivariate model when significance was ≤ 0.1 in the univariate model. Missing values were replaced by the median for continuous data and by the most frequent value for categorical data. A backward selection was employed for multivariate model.

Results were considered statistically significant when p-value was < 0.05 . Statistical analysis was performed with SAS 9.1.3 package (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. RESULTS

3.1 Study participants characteristics

Subjects' characteristics are presented in Table 1. Subjects' mean age was 63.3 ± 8.8 years, they were predominantly male (83.2%) and overweight or obese (BMI of 29.9 ± 4.9 kg/m²). By definition, subjects had high 10-year cardiovascular risk scores ($13.5 \pm 3.7\%$). They exhibited moderate to severe apnea+hypopnea index (41.3 ± 17.5 /hour) with a significant amount of nocturnal hypoxia (CT90: $14.64 \pm 19.73\%$). Sleepiness as measured by the Epworth Sleepiness Scale was at the upper limit of the normal range (8.0 ± 4.4). Sleep duration estimated at home on three different nights by accelerometer was 353.7 ± 85.1 minutes (5.9 ± 1.4 hours) (Table 2).

3.2 Physical activity and sedentary behaviors

Average number of steps per day (SPD) was 7393 ± 3545 and mean daily energy expenditure was 2622.6 ± 515.9 kcal (Table 2). Average daily METs levels were 1.32 ± 0.28 , which is significantly lower than 1.5 (i.e., the cut-off point below which sedentary behavior is defined).³⁵ Time spent in sedentary behaviors, light physical activity and moderate-to-vigorous physical activity were 736.3 ± 138.6 , 224.1 ± 90.9 and 98.0 ± 91.7 minutes, respectively (12.7 ± 2.3 ; 3.7 ± 1.51 and 1.6 ± 1.5 hours, respectively) (Table 2).

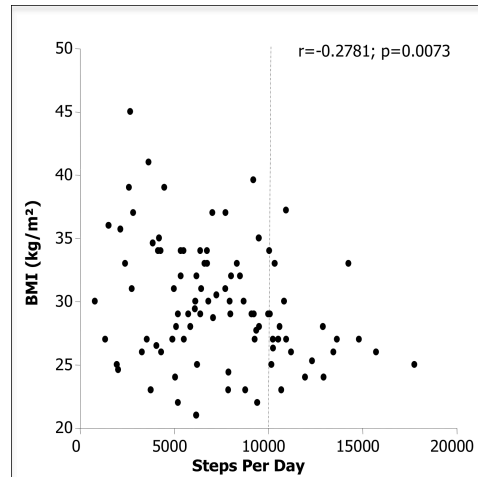


Figure 1. Correlation between body mass index (BMI) and steps per day (SPD). The dotted line represents the recommended level of steps per day for optimal health (Tudor-Locke, 2010)

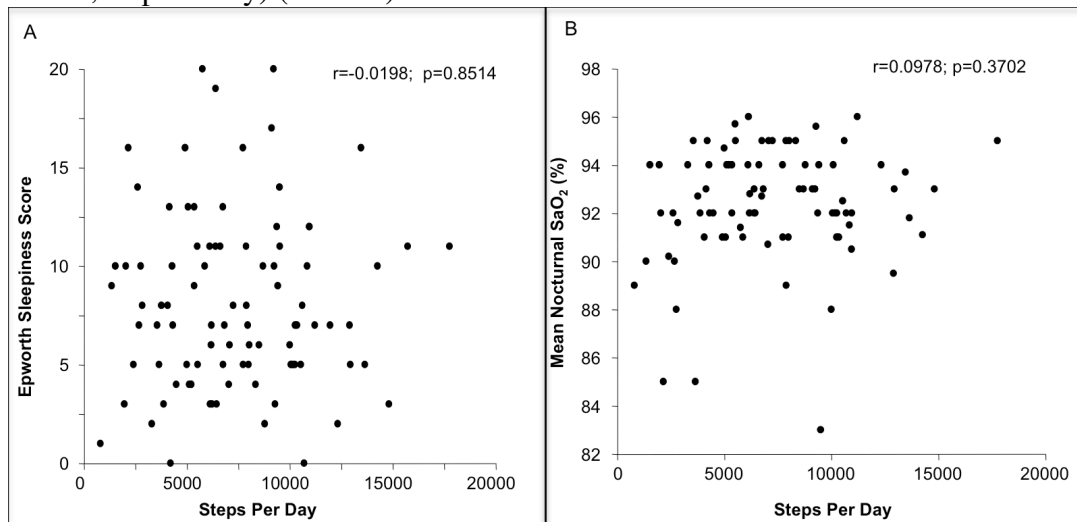


Figure 2. Epworth sleepiness score (A) and mean nocturnal oxygen saturation (SaO_2) plotted against steps per day (B).

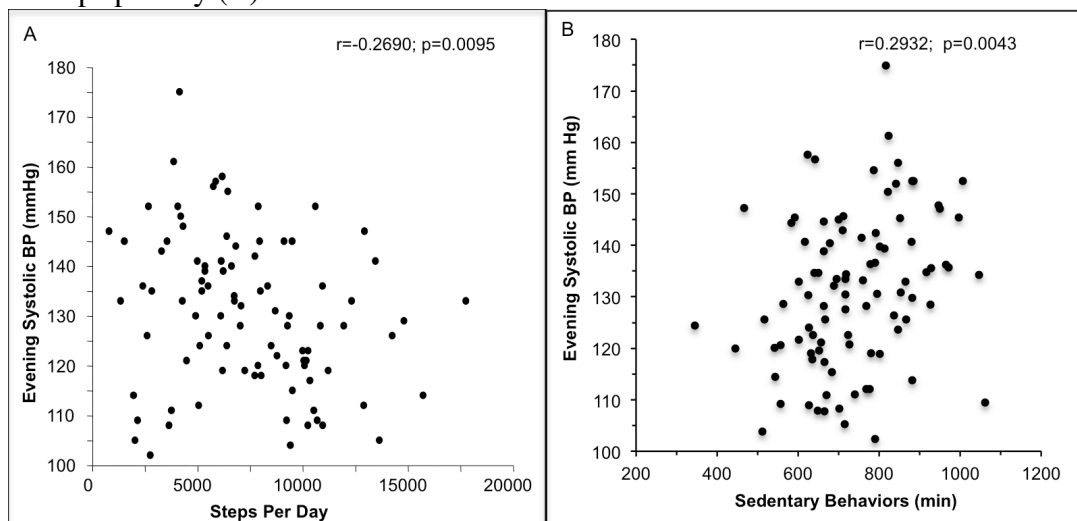


Figure 3. Correlation between steps per day and self-measured evening SBP (A). Correlation between time spent in sedentary behaviour and self-measured evening SBP (B).

3.3 Association between obesity and sleep apnea severity and physical activity and sedentary behaviors

Body mass index was inversely correlated with SPD ($r=-0.2781$; $p=0.0073$) (Figure 1) and daily METs ($r=-0.4287$; $p<0.0001$). SPD did not correlate with sleepiness or other indices of OSA severity (Figure 2: panel A: ESS and panel B: mean nocturnal SaO₂).

3.4 Association of physical activity and sedentary behaviors with BP

Total energy expenditure was inversely correlated with office diastolic BP ($r=-0.2185$; $p=0.0374$). SPD were inversely correlated with evening self-measured systolic BP ($r=-0.2690$; $p=0.0095$, figure 3A) but not morning self-measured blood pressure. Time spent in sedentary behaviors (0–1.5 METs) was positively associated with self-measured morning and evening SBP (figure 3B) and DBP ($r=0.315$, $p=0.0021$; $r=0.2807$, $p=0.0064$ and $r=0.293$, $p=0.0043$; $r=0.268$, $p=0.0093$, respectively).

3.5 Determinants of blood pressure

Morning BP

Univariate analysis, adjusted for age, sex and BMI and stratified for recruiting center, identified cardiovascular SCORE and cumulative time spent with SaO₂ below 90% as significant determinants for morning self-measured BP (Table S1). In multivariate analysis, secondary prevention was associated with morning self-

measured BP in the normal range (OR, 0.222; 95% CI, 0.053-0.925; $p=0.039$) whereas alcohol consumption was associated with higher values of self-measured BP (OR, 10.427; 95% CI, 2.362 - 46.041; $p=0.0020$).

Evening BP

In univariate analysis, cardiovascular risk SCORE, cumulative time spent with SaO₂ below 90%, number of steps per day and time spent in very vigorous physical activity (> 9 METs) were linked with evening self-measured BP in the normal range (Table S1). On the other hand, time spent in sedentary behaviors, BMI, type 2 diabetes, high scores for Sadoul and Chadler scales were identified as determinants of elevated evening self-measured BP. Smoking was not identified as a predictor of elevated morning or evening BP.

Multivariate analysis identified cardiovascular score above 15% (OR, 0.199; 95% CI, 0.041-0.957; $p=0.0439$) and number of steps per day (for $6932.50 < SPD < 10012$ vs < 4974.50 SPD: OR, 0.147; 95% CI, 0.024-0.892; $p=0.0371$) and (for $SPD \geq 10012$ vs < 4974.50 : OR, 0.143; 95% CI, 0.024 - 0.859; $p=0.0335$) as significant determinants of evening self-measured BP in the normal range = (Figure 4). Presence of diabetes was associated with elevated evening self-measured BP (OR, 7.37; 95% CI, 1.71 - 31.73, $p=0.0073$).

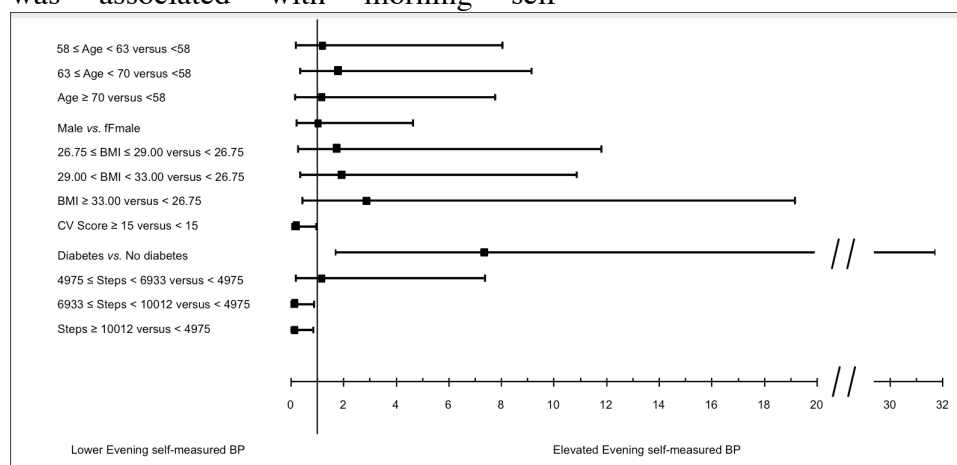


Figure 4. Multivariate analysis for self-measured evening blood pressure. Odds ratios and 95% Confidence intervals are depicted.

4. DISCUSSION

In adults with OSA presenting high cardiovascular risk, physical activity is reduced and far from consensus recommendations for optimal health. The level of physical activity is significantly related to the degree of obesity but not linked with the severity of sleep apnea or sleepiness. The main finding of our study was that steps per day and sedentary behaviors are the most important predictors of evening self-measured BP. Thus, in individuals with OSA, daily physical activity impacts BP levels but with a different magnitude in the morning and evening. Self-measured BP measures were performed, as this type of measure seems to have a stronger predictive power for future cardiovascular events.³⁶ Both morning and evening home BP have been shown to be positively associated with the incidence of stroke^{36, 37}, indicating that evening BP has clinical relevance. Thus in the present study, we created two univariate models: for morning and evening BP.

Our study is the first having examined the relationship between objective measures of physical activity and sedentary behaviors and home self-measured BP in high cardiovascular risk OSA subjects. Only two previous studies in the field have reported interesting but more limited data on higher energy expenditure during sleep³⁸ or mean activity in arbitrary units.³⁹ Interestingly physical activity was not increased by CPAP treatment suggesting that OSA per se is not the main contributor to reduced BP.³⁹ In our study, we measured physical activity patterns with an accelerometer validated in healthy subjects⁴⁰ and in diabetics³⁴. This device, which has also been recently validated in OSA during sleep³⁸, is considered one of the most reliable means of estimating physical activity and its patterns in free living conditions.^{41, 42} In a recent study comparing the validity of six activity monitors, the SenseWear Armband (a biaxial monitor) was one of the two most valid monitors during standardized

physical activities.⁴³ A major strength of our study was to provide objective measures of sedentary behaviors concurrently to home self-measurement of BP. The recommended duration for such a BP assessment is 72 hours⁴⁴ and we decided to correlate physical activity and BP measurement in this time window. We do however acknowledge that averaging measures from a 7-day period would have been ideal. Another strength and originality is that BP was assessed by home self-measurement of BP which is now accepted as a better predictor of target organ damages and even incident cardiovascular events compared to office measurements of BP.⁴⁵

Study participants were representative of a typical middle-aged, male OSA population with co-morbidities.^{5, 46} Sleepiness for the whole group was at the upper limit of the normal range. OSA patients also suffering from associated cardiovascular diseases⁴⁷ or diabetes⁴⁸ tend to not complain from sleepiness but rather of fatigue or dyspnea. Only 25% of the included subjects reached recommended levels of physical activity, (i.e. 10,000 steps per day). There was an inverse correlation between the number of steps per day and BMI consistent with the well documented inverse relationship between physical activity and weight gain.⁴⁹ A previous study that assessed physical activity by questionnaires found that physical activity was a stronger predictor of perceptions of fatigue and energy than OSA severity⁵⁰. These results contrast with our study, in which subjective sleepiness was not associated with spontaneous physical activity. As questionnaires are known to be subject to widely varying bias⁵¹, our study has the advantage of providing objectively-measured spontaneous physical activity in individuals with OSA.

Blood pressure: respective role of physical activity and OSA

Approximately, sixty percent of individuals with OSA exhibit daytime hypertension.⁵² The dose-response

relationship between the severity of OSA and incident hypertension has been clearly demonstrated both in the general population² and in clinical cohorts¹. OSA is now acknowledged as a cause of hypertension in European and American guidelines on hypertension management.^{31, 53} However, it has been recently shown that CPAP intervention only has a limited effect on BP control with pooled mean changes of -2.46 mm Hg in systolic BP and -1.83 mm Hg in diastolic 24-hour BP.⁷ This suggests that OSA per se, which is frequently associated with obesity, is only one of the many potential contributors to uncontrolled BP. In the multivariate analysis of morning self-measured BP, only alcohol consumption and diabetes were identified as determinants for hypertension. Secondary cardiovascular prevention was associated with lower morning self-measured BP. The relation between hypertension and excess alcohol consumption, and diabetes is well established.⁵⁴ Among the potential contributors to elevated BP is sedentary behaviors, which has emerged as an independent risk factor for cardiovascular disease.⁵⁵ In the present study, sedentary behaviors were positively associated with self-measured morning and evening SBP and DBP. Furthermore, univariate analysis identified time spent in sedentary behaviors as a determinant of elevated evening self-measured BP. Our results are supported by a prospective cohort study in which self-reported total sedentary behaviors were directly associated with a higher risk of incident hypertension.¹⁷ In our study, multivariate analysis identified steps per day as a determinant of lower evening self-measured BP. A recent population-based study showed that leisure activity at different life stages was associated with lower SBP and DBP in mid-adulthood by about 1–2 mmHg and with reduced risk of hypertension by about 23% (active vs. non-active), though this reduction was influenced by age.⁵⁶

Study limitations

This study could have benefited from a control group, which would have allowed establishing whether the same determinants impact BP in individuals presenting high cardiovascular risk without OSA. It would have been interesting to measure dietary patterns of participants in the present study to establish whether or not certain dietary habits contributed to elevated BP as several epidemiological surveys have suggested that diet is an important factor in modulating blood pressure.⁵⁷

Practical implications in the management of OSA patients

In our final multivariate model, only steps per day were identified as a determinant for lower evening self-measured BP. Steps per day can be measured simply with a pedometer, which is far less expensive than the accelerometer we used in the present study. Emergent body of evidence suggests that pedometer-determined physical activity is related to a number of cardiovascular health outcomes.⁵⁸ Pedometers may prove a more financially viable option to increase physical activity levels and concomitantly reduce sedentary behaviour. Simpler recommendations such as increasing SPD, ideally to 10,000/day, can be easily integrated in daily life activities (transport, domestic tasks) and should be implemented as a combined therapy with CPAP treatment. Moreover, as the effects of CPAP on cardiometabolic markers are controversial⁵⁹⁻⁶¹, any increase in physical activity will positively impact on lipid and glucose metabolism abnormalities.

Thus, for individuals with OSA presenting high cardiovascular risk, a combined approach integrating CPAP and lifestyle interventions including physical activity programs would improve BP control and in turn potentially reduce mortality. Regular physical activity can also enhance the effects of CPAP therapy, as it has been associated with reduced incidence and severity of sleep-disordered breathing in longitudinal and cross-sectional studies.⁶²⁻⁶⁵

Table 1. Anthropometric, clinical and polysomnographic characteristics.

	Mean \pm SD (min-max) (n=95)
Clinical data	
Age (years)	63.3 \pm 8.8 (40.0 – 82.0)
Gender (men, %)	79 (83.2%)
BMI (kg/m ²)	29.9 \pm 4.9 (21.0 – 45.0)
BMI < 25 kg/m ² (n, %)	12 (12.6)
25 < BMI < 30 kg/m ² (n, %)	40 (42.1)
30 < BMI < 35 kg/m ² (n, %)	29 (30.5)
35 < BMI < 40 kg/m ² (n, %)	11 (11.6)
BMI > 40 kg/m ² (n, %)	3 (3.1)
Office systolic BP (mm Hg)	138.4 \pm 18.4 (108.0 – 200.0)
Office diastolic BP (mm Hg)	80.7 \pm 12.4 (57.0 – 120.0)
Type 2 diabetes (%)	34.0
Smoker (never:current:ex)	32 (33.7%): 15 (15.8%): 48 (50.5%)
Alcohol (units/day)	1.2 \pm 1.7 (0 – 7.0)
Cardiovascular risk score (%)	13.5 \pm 3.7 (5.0 – 27.6)
Secondary prevention (number, %)	57 (60%)
Home Self-measured blood pressure	
Morning systolic BP (mm Hg)	135.2 \pm 13.7 (105.9 – 164.0)
Morning diastolic BP (mm Hg)	81.3 \pm 9.7 (60.8 – 122.1)
Evening systolic BP (mm Hg)	130.5 \pm 15.3 (102.3 – 174.9)
Evening diastolic BP (mm Hg)	77.1 \pm 9.5 (46.8 – 105.0)
Lipid profile	
Total cholesterol (mmol.L ⁻¹)	4.71 \pm 1.13 (2.66 – 7.79)
HDL (mmol)	1.29 \pm 0.53 (0.37 – 4.14)
LDL (mmol)	2.56 \pm 1.06 (0.81 – 5.33)
Fasting glucose (g/L)	1.13 \pm 0.32 (0.51 – 2.63)
Epworth Sleepiness Score	8.0 \pm 4.4 (0 – 20.0)
Chadler Fatigue Scale	
Physical symptoms	16.15 \pm 3.63 (7.0 – 28.0)
Mental symptoms	9.05 \pm 1.94 (5.0 – 15.0)
Sadoul dyspnea score	41.34 \pm 17.50 (0 – 5.0)
Sleep studies	
AHI (number of events/h of sleep)	41.34 \pm 17.50 (9.0 – 98.6)
Mean nocturnal SaO ₂ (%)	92.40 \pm 2.35 (83.0 – 96.0)
Minimum nocturnal SaO ₂ (%)	78.46 \pm 8.46 (49.0 – 92.0)
CT 90 (%)	14.64 \pm 19.73 (0 – 85.0)

AHI: apnea hypopnea index; n: number of subjects; CT 90 (%): cumulative time spent with SaO₂ below 90% (% of time of recording) SaO₂: oxygen saturation.

Table 2. *Physical activity measurements.*

	Mean \pm SD (min-max) (n=95)
Energy expenditure (kcal)	2622.59 \pm 515.86 (1625.0 – 3892.0)
Steps per day (number)	7392.99 \pm 3544.78 (801.0 – 17761.0)
Average METs	1.32 \pm 0.28 (0.80 – 2.40)
Exercise intensity	
Total time in sedentary behaviors (0 – 1.5 METs, min)	736.3 \pm 138.6 (342.0 – 1062.0)
Total time in light physical activity (1.5 – 3 METs, min)	224.1 \pm 90.9 (48.0 – 505.0)
Total time in moderate physical activity (3 – 6 METs, min)	95.07 \pm 86.47 (0 – 416.0)
Total time in vigorous physical activity (6 – 9 METs, min)	2.89 \pm 7.79 (0 – 59.0)
Total time in very vigorous physical activity (> 9 METs, min)	0.05 \pm 0.37 (0 – 3.0)
Sleep duration (min)	353.71 \pm 85.13 (120.0 – 516.0)
Total time lying down (min)	453.34 \pm 86.61 (213.0 – 720.0)

REFERENCES

- Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-2176.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
- Lévy P, Pépin J-L, Arnaud C, Baguet J-P, Dematteis M, Mach F. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Progress Cardiovasc Dis* 2009;51:400-410.
- Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011;37(1):119-128.
- Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Miranda-Serrano E, Rubio R, Martínez-Null C, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1299-1304.
- O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1159-1164.
- Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007;50:417-423.
- Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757-764.
- Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:718-726.
- Pépin J-L, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet J-P. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:954-960.
- Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081-1093.
- Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee M-C, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1244-1253.
- Bassett DR, Fitzhugh EC, Crespo CJ, King GA, McLaughlin JE. Physical activity and ethnic differences in hypertension prevalence in the United States. *Prev Med* 2002;34:179-186.
- Pereira MA, Folsom AR, McGovern PG, Carpenter M, Arnett DK, Liao D, et al. Physical activity and incident hypertension in black and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Prev Med* 1999;28:304-312.
- Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exercise and sport sciences reviews* 2010;38:105-113.
- Aadahl M, Kjaer M, Jørgensen T. Influence of time spent on TV viewing and vigorous intensity physical activity on cardiovascular biomarkers. The Inter 99 study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:660-665.
- Beunza JJ, Martínez-González MA, Ebrahim S, Bes-Rastrollo M, Núñez J, Martínez JA, et al. Sedentary behaviors and the risk of incident hypertension: the SUN Cohort. *Am J Hypertens* 2007;20:1156-1162.

18. Cintra F, Poyares D, Rizzi CF, Risso TT, Skomro R, Montuori E, et al. Cardiorespiratory response to exercise in men and women with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2009;10(3):368-373.
19. Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension* 2000;35:1173-1175.
20. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension* 1996;27:1318-1324.
21. Dean E, Bloom A, Cirillo M, Hong Q, Jawl B, Jukes J, et al. Association between habitual sleep duration and blood pressure and clinical implications: a systematic review. *Blood Press* 2012;21(1):45-57.
22. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004;1(3):e62.
23. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Archives of internal medicine* 2005;165:25-30.
24. Aghamohammadzadeh R, Heagerty AM. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue. *Ann Med* 2012;44 Suppl 1:S74-84.
25. Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002;105(18):e138-143.
26. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2009;90(6):1476-1482.
27. Hong S, Dimsdale JE. Physical activity and perception of energy and fatigue in obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(7):1088-1092.
28. Conroy RM, Pyo K, Backer GD, Bacquer DD, Ducimetie P, Keil U, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. *Science* 2003;987-1003.
29. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *Journal of psychosomatic research* 1993;37:147-153.
30. Sadoul P. Assessment of functional respiratory deficit. *Bulletin européen de physiopathologie respiratoire* 1983;19:3-6.
31. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
32. NICE. NICE Guideline CG66: type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (updated May 2009). <http://www.nice.org.uk/CG66> (accessed March 17, 2012) 2009.
33. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-185.
34. Mignault D, St-Onge M, Karelis AD, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of the Portable HealthWear Armband: a device to measure total daily energy expenditure in free-living type 2 diabetic individuals. *Diabetes Care* 2005;28:225-227.
35. Sedentary Behaviour Research N. Standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37(3):540-545.
36. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010;55(6):1346-1351.
37. Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Inoue R, et al. Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension* 2006;48(4):737-743.
38. O'Driscoll DM, Turton AR, Copland JM, Strauss BJ, Hamilton GS. Energy expenditure in obstructive sleep apnea: validation of a multiple physiological sensor for determination of sleep and wake. *Sleep Breath* 2012.
39. West SD, Kohler M, Nicoll DJ, Stradling JR. The effect of continuous positive airway pressure treatment on physical activity in patients with obstructive sleep apnoea: A randomised controlled trial. *Sleep Medicine* 2009;10:1056-1058.
40. Jakicic JM, Marcus M, Gallagher KI, Randall C, Thomas E, Goss FL, et al. Evaluation of the SenseWear Pro Armband to assess energy expenditure during exercise. *Medicine and science in sports and exercise* 2004;36:897-904.
41. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J* 2006;27(5):1040-1055.
42. Van Remoortel H, Giavedoni S, Raste Y, Burtin C, Louvaris Z, Gimeno-Santos E, et al. Validity of activity monitors in health and chronic disease: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012;9(1):84.
43. Van Remoortel H, Raste Y, Louvaris Z, Giavedoni S, Burtin C, Langer D, et al. Validity of Six Activity Monitors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comparison with Indirect Calorimetry. *PLoS One* 2012;7(6):e39198.
44. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-785.

45. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-1349.
46. Basta M, Lin HM, Pejovic S, Sarrigiannidis A, Bixler E, Vgontzas AN. Lack of regular exercise, depression, and degree of apnea are predictors of excessive daytime sleepiness in patients with sleep apnea: sex differences. *J Clin Sleep Med* 2008;4(1):19-25.
47. Garrigue S, Pépin J-L, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clémenty J, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007;115:1703-1709.
48. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1017-1019.
49. Hill JO, Wyatt HR. Role of physical activity in preventing and treating obesity. *J Appl Physiol* 2005;99(2):765-770.
50. Hong S, Dimsdale JE. Physical activity and perception of energy and fatigue in obstructive sleep apnea. *Medicine and science in sports and exercise* 2003;35:1088-1092.
51. Luke A, Dugas LR, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Cooper RS. Assessing physical activity and its relationship to cardiovascular risk factors: NHANES 2003-2006. *BMC Public Health* 2011;11:387.
52. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811-817.
53. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
54. Menotti A, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Adachi H, Lanti M. Cardiovascular risk factors as determinants of 25-year all-cause mortality in the seven countries study. *European journal of epidemiology* 2001;17:337-346.
55. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults a systematic review of longitudinal studies, 1996-2011. *American journal of preventive medicine* 2011;41:207-215.
56. Poulidou T, Ki M, Law C, Li L, Power C. Physical activity and sedentary behaviour at different life stages and adult blood pressure in the 1958 British cohort. *Journal of Hypertension* 2012;27:275-283.
57. Savica V, Bellinghieri G, Kopple JD. The effect of nutrition on blood pressure. *Annu Rev Nutr* 2010;30:365-401.
58. Tudor-locke C. Steps to Better Cardiovascular Health : How Many Steps Does It Take to Achieve Good Health and How Confident Are We in This Number ? *Public Health* 2010;271-276.
59. Drager LF, Lorenzi-Filho G. CPAP for obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(10):964; author reply 965-966.
60. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 2012.
61. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiraivan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011;365:2277-2286.
62. Awad KM, Malhotra A, Barnet JH, Quan SF, Peppard PE. Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing. *The American journal of medicine* 2012;125:485-490.
63. Giebelhaus V, Strohl KP, Lormes W, Lehmann M, Netzer N. Physical Exercise as an Adjunct Therapy in Sleep Apnea-An Open Trial. *Sleep Breath* 2000;4:173-176.
64. Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004;27(3):480-484.
65. Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O, Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath* 2011;15:49-56.

2.2 Risque cardio-métabolique et capacité à l'effort dans le SAOS

Dans l'étude précédente, nous avons montré l'importance de l'activité physique dans la maîtrise de la pression artérielle vespérale chez des individus à haut risque cardiovasculaire présentant un SAOS. Cependant, les niveaux d'AP étaient faibles chez les participants de cette étude (moyenne du nombre de pas quotidien = 7393 ± 3545 pas). Il est important de comprendre les facteurs pouvant limiter la pratique d'AP chez ces patients afin de proposer des prises en charge adaptées.

Les facteurs métaboliques d'altération de la condition physique et de mal-adaptation à l'exercice dans l'obésité/diabète de type II sont bien connus (Ghanassia et al. 2006; Brun et al. 2007). L'impact du SAOS sur les adaptations métaboliques l'est moins, bien que Desplan et al. ait démontré le rôle de la sévérité du SAOS sur l'oxydation lipidique dans le diabète de type II (Desplan et al. 2012). Plusieurs études montrent une association indépendante entre le SAOS et différentes composantes du syndrome métabolique, en particulier l'hypertension artérielle, l'insulino-résistance et les dyslipidémies (Levy et al. 2009). Par ailleurs, les modifications de réponse à l'exercice des patients présentant un SAOS sont inconstamment rapportées dans la littérature. Dans la *publication 2*, nous avons caractérisé les anomalies cardio-métaboliques et vasculaires au repos, la capacité à l'exercice maximal et la balance de l'oxydation des substrats énergétiques chez des patients non-obèses présentant un SAOS récemment diagnostiqué par rapport à un groupe contrôle.

- Publication numéro 2 -

Cardiometabolic risk and exercise adaptations in obstructive sleep apnea patients

Monique Mendelson, Julia Tonini, Renaud Tamisier, Jean-Louis Pépin, Jean-Philippe Baguet, Patrick Lévy, Bernard Wuyam, Patrice Flore

En cours de soumission

Résumé

Contexte. Les altérations des réponses à l'exercice et de la condition physique aérobie des patients présentant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) rapportées dans la littérature sont hétérogènes. L'objectif de cette étude était de caractériser les anomalies cardio-métaboliques et vasculaires au repos, la capacité à l'exercice maximal et la balance dans l'oxydation des substrats énergétiques chez des patients non-obèses présentant un SAOS récemment diagnostiqué par rapport à un groupe contrôle.

Méthodes. Douze patients SAOS récemment diagnostiqués (indice d'apnée-hypopnée : $39,1 \pm 21,0$ évènements/h; IMC: $27,8 \pm 2,3$ kg.m⁻²) et douze sujets contrôles appariés pour l'âge, l'IMC et les niveaux d'activité physique ont été inclus dans cette étude. Les participants ont été évalués par une polysomnographie, une mesure de l'épaisseur intima-média (EIM) par échographie ainsi que par des mesures biologiques (profil lipidique, métabolisme glucidique, protéine C-réactive ultra-sensible, CRP_{us}). Une épreuve d'effort maximale progressive ainsi qu'une épreuve métabolique sous-maximale avec mesures des échanges gazeux ont été réalisés afin de déterminer la performance à l'effort, le taux d'oxydation maximale lipidique et le Lipoxmax.

Résultats. Les patients apnéiques présentent une EIM augmentée ainsi que des taux sériques d'acides gras libres et de CRP_{us} plus élevés. Toutefois, la capacité maximale à l'effort, le taux d'oxydation maximale lipidique et le Lipoxmax ne diffèrent pas entre les deux groupes.

Conclusion. Nos résultats suggèrent que la capacité à l'exercice et l'oxydation lipidique ne sont pas altérés chez des patients apnéiques par rapport à des sujets contrôles appariés pour l'âge, l'IMC et le niveau d'activité physique. Cependant, il paraît essentiel d'intégrer l'activité physique dans la prise en charge du patient apnéique afin de limiter le développement d'anomalies cardio-métaboliques.

Cardiometabolic risk and exercise adaptations in obstructive sleep apnea patients

M. Mendelson^{a,b,c,*}, J. Tonini^{a,b,c,*}, R. Tamisier^{a,b,c}, J.-L. Pépin^{a,b,c}, J.-P. Baguet^d, P Lévy^{a,b,c}, B. Wuyam^{a,b,c,1} & P. Flore^{a,b,c,1}

Affiliations

(a) Univ Grenoble Alps, HP2 laboratory, Grenoble, F-38041, France

(b) Inserm U1042, Grenoble, F-38000, France

(c) Grenoble University Hospital, EFCR and Sleep Laboratory, Grenoble, F-38000, France

(d) Cardiology Clinic, CHU Grenoble, F-38000, France

ABSTRACT

Purpose. The aim of this study was to compare markers of cardiovascular risk (lipid profile, arterial blood pressure, vascular remodelling) and cardio-metabolic adaptations during exercise between recently diagnosed non-obese OSA patients and controls matched for age, BMI and physical activity levels.

Methods. Twelve recently diagnosed non-obese severe OSA patients (apnea-hypopnea index=39.1±21.0 events/hr, body mass index, BMI=27.8±2.3 kg/m²) and twelve controls matched for age, BMI and physical activity levels were included in the study. Subjects underwent polysomnography, ultrasonography measurement of carotid intima-media thickness (CIMT) and biological measurements (lipid profile, glucose metabolism, hsCRP). Subjects performed a maximal progressive exercise test as

well as a standardized exercise calorimetry test to assess maximal fat oxidation (MFO) and Lipoxmax.

Results. OSA patients presented increased right CIMT, blood levels of free fatty acids and hsCRP. However, maximal exercise capacity, MFO and Lipoxmax did not differ between groups.

Conclusion. Our results suggest that despite vascular remodeling indicating an increased cardiovascular risk, exercise capacity and metabolic adaptation (fat oxidation) are not altered in non-obese severe OSA patients when compared with controls matched for age, BMI and physical activity levels. Exercise training should be integrated however into patient care in order to limit the development of cardiometabolic morbidity.

1. INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) syndrome is a common chronic sleep disorder characterized by repetitive episodes of upper airway obstruction during sleep [1]. OSA has been independently associated with hypertension and metabolic consequences [2]. This can potentially contribute to impairing cardiovascular, ventilatory and metabolic responses to exercise [3]. Previous studies conducted over the past decade have found conflicting results regarding peak aerobic capacity (VO_{2peak}) in OSA patients, with five showing decreased VO_{2peak} and six showing no difference [3].

The metabolic complications related to OSA, associated to the increased cardiovascular risk

can alter substrate utilization during exercise and alter endurance capacity. A recent study in OSA patients with type 2 diabetes and/or the metabolic syndrome showed that the severity of OSA aggravated the well-known impairment of fat oxidation during exercise in these subjects [4]. Conversely, a study examining healthy subjects exposed to chronic intermittent hypoxia, showed increased fat oxidation and unaltered exercise capacity [5]. Whether fat oxidation during exercise is modified in OSA patients, and its association with cardiometabolic morbidity remains to be determined.

Thus, the aim of the present study was to compare cardio-metabolic and vascular abnormalities at rest, maximal exercise capacity

and substrate balance during exercise in recently diagnosed non-obese OSA patients with controls matched for age, BMI and physical activity levels.

2. METHODS

2.1. Subjects

A total of 24 consecutive male subjects underwent baseline screening before being potentially included in the study. Twelve inactive non-obese patients recently diagnosed with OSA (AHI > 30 events.h⁻¹, measured within 3 months of inclusion) and 12 controls (AHI < 5 events.h⁻¹) matched for age, BMI and physical activity levels volunteered to participate. The local Human Research Ethics Committee approved this study. Exclusion criteria were: age < 18 or > 65 years, BMI > 30 kg.m⁻², AHI between 5 and 30 events.h⁻¹, level of physical activity determined with Voorrips score > 9, which corresponds to the threshold beyond which individuals are no longer considered inactive [6], alcohol consumption > 5 units/day, tobacco consumption, unstable cardiovascular and/or hepatic disease, treatment for cholesterol and/or vasoactive treatment.

2.2. Polysomnography

Measurement of sleep apnea–hypopnea was performed by full overnight polysomnography and analyzed as previously described [7]. Measurements of respiratory events were made by a sleep specialist according to the American Academy of Sleep Medicine guidelines [8]: apnoea (> 90% nasal flow reduction for ≥ 10 s) and hypopnoea (≥ 50% reduction in nasal flow associated with ≥ 3% desaturation). None of these patients were being treated with a continuous positive airway pressure mask.

2.3. Cardiovascular measurements

Ultrasonography measurement of carotid intima-media thickness (CIMT) was performed by the same experienced cardiologist after an overnight fast. B-mode ultrasonography was performed with a HP Sonos 2500 (Hewlett Packard, UK) system using a sectorial probe of 7.5 MHz with axial and lateral resolution of 0.15 mm. The methodology used to determine right and left CIMT, the carotid lumen diameter has previously been described [9]. A plaque was

defined as an echogenic structure encroaching into the vessel lumen with a distinct area and with a CIMT more than 50% greater than those of the neighboring sites.

2.4. Maximal exercise test

Subjects performed a maximal progressive exercise test to exhaustion on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoselect, Medisoft, Dinant, Belgium). Exercise began at 40 W and power output was increased by 20 W every minute until exhaustion. ECG, heart rate (HR) (ECG, Schiller, CardioLaptop AT-110, Switzerland) and gas exchange (Ergocard, Medisoft, Belgium) were monitored. Peak VO₂ was defined as the highest VO₂ that could be sustained for at least 30 s during the last stage of cycling exercise.

2.5. Submaximal exercise test

2.5.1 Procedure

All subjects completed a submaximal exercise test in the morning, after an overnight fast. A 2-min recording of resting ventilation and respiratory exchange ratio parameters was performed to obtain stable values followed by the submaximal exercise test. The test followed the procedures of Brun et al. [10]. A 3-min warm-up at 20% was followed by four 6-min steady-state workloads at 30, 40, 50 and 60% of their maximal aerobic power, previously determined during the maximal exercise test. In order to avoid hyperventilation before exercise, subjects were not allowed to start cycling if RER was greater than 0.85.

2.5.2 Determination of metabolic indices during exercise

The Lipoxmax is the exercise intensity at which lipid oxidation induced by increasing intensity reaches a maximum (maximal fat oxidation rate: MFO) and after which it decreases as carbohydrates becomes the predominant fuel. MFO and Lipoxmax were assessed using indirect calorimetry. Calculation of carbohydrate and lipid oxidation rates was assessed from gas exchange measurements during the last 2 min of each workload period and according to the non-protein respiratory quotient technique as described previously [10, 11].

2.6. Biological measurements

A venous blood sample was obtained to measure lipid profile, plasma glucose, HbA1C, hsCRP, insulin resistance (homoeostasis model assessment for insulin resistance or HOMA2-IR) that was calculated by the HOMA2 program [12], in the morning after a 12-h fast. Plasma glucose, triglycerides and cholesterol concentrations were determined using enzymatic colorimetric methods on a Modular® analyzer (Roche Diagnostics). LDL-cholesterol was calculated using the Friedewald formula [Total cholesterol - (HDLcholesterol + triglycerides/5)]. Serum insulin was measured by immunoradiometric assay (Bis-Insulin IRMA®, CisBio, France). Serum high-sensitive CRP (hsCRP) was measured by immunonephelometry using a BN2 automated system (Dade Berhing, USA).

2.7. Statistical analysis

Data are reported as mean \pm SD. T-tests were used to compare OSA and controls when normality and equality of variance were reached. Otherwise, a non-parametric Mann & Whitney test was performed. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. RESULTS

3.1 Participants' characteristics

Baseline anthropometric, clinical and polysomnographic characteristics are presented in Table 1. OSA patients were non obese (BMI=27.8 \pm 2.3 kg.m⁻²) but severe with an AHI of 39.1 \pm 21.0 events.h⁻¹ and a minimal nocturnal SaO₂ of 81.6 \pm 9.8%. Despite no difference in blood pressure compared to controls, OSA patients exhibited increased right carotid intima-media thickness (CIMT). OSA presented higher free fatty acids (FFA) and hsCRP.

Table 1. Baseline anthropometric, clinical, polysomnographic and exercise characteristics.

	Control (n=12)	OSA (n=12)
Anthropometric Data		
Age (years)	47.3 \pm 6.8	49.4 \pm 8.4
BMI (kg.m ⁻²)	25.5 \pm 3.8	27.8 \pm 2.3
Waist/hip ratio	0.98 \pm 0.04	0.99 \pm 0.10
Blood pressure		
SBP (mm Hg)	128 \pm 14	131 \pm 13
DBP (mm Hg)	80 \pm 14	86 \pm 9
Intima-media thickness		
Right CIMT (μ m)	543 \pm 71	664 \pm 153 *
Left CIMT (μ m)	639 \pm 142	711 \pm 188
Biological Parameters		
Glucose (mmol.L ⁻¹)	5.14 \pm 0.37	5.47 \pm 0.67
Insulin (μ UI.mL ⁻¹)	6.15 \pm 2.07	7.24 \pm 3.03
HOMA % B	75.2 \pm 15.1	75.5 \pm 25.2
HOMA % S	135.6 \pm 40.9	127.8 \pm 64.6
HOMA-2 IR	0.80 \pm 0.27	0.95 \pm 0.43
HbA1c (%)	5.39 \pm 0.25	5.62 \pm 0.55
HDL-c (g.L ⁻¹)	0.54 \pm 0.11	0.52 \pm 0.12
LDL-c (g.L ⁻¹)	1.33 \pm 0.27	1.27 \pm 0.21
Total cholesterol (g.L ⁻¹)	2.12 \pm 0.23	2.00 \pm 0.26
Triglycerids (g.L ⁻¹)	1.23 \pm 0.66	1.02 \pm 0.47
FFA (mmol.L ⁻¹)	274 \pm 88	460 \pm 11 *
hsCRP (mg.L ⁻¹)	0.93 \pm 0.68	4.32 \pm 4.84 *
Polysomnography Data		
AHI (events/h of sleep)	5.2 \pm 4.5	39.1 \pm 21.0 *
Mean SaO ₂ (%)	94.2 \pm 1.5	93.0 \pm 2.1
Min SaO ₂ (%)	90.3 \pm 1.5	81.6 \pm 9.8 *
ESS	7.1 \pm 5.7	11.9 \pm 4.5 *
Physical Activity		
Voorrips score	6.3 \pm 6.6	5.3 \pm 3.5
Maximal Exercise Test		
VO _{2peak} (L.min ⁻¹)	3.1 \pm 0.8	3.1 \pm 0.6
VO _{2peak} (%predicted)	114.2 \pm 18.0	120.3 \pm 40.4
Wmax (W)	232.1 \pm 49.8	203.8 \pm 57.5
Wmax (%predicted)	113.1 \pm 14.6	106.5 \pm 31.2
HRmax (bpm)	174.3 \pm 6.9	168.7 \pm 10.6
HRmax (%predicted)	97.3 \pm 4.2	94.2 \pm 5.5
Max lactate (mmol.L ⁻¹)	8.8 \pm 2.2	8.9 \pm 1.9
Exercise calorimetry		
Lipoxmax (W)	89.4 \pm 38.9	76.5 \pm 27.5
Lipoxmax (%Wmax)	37.6 \pm 16.6	39.5 \pm 11.2
MFO (mg.min ⁻¹)	281.0 \pm 93.3	289.5 \pm 103.6
MFO (mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	3.5 \pm 1.4	3.4 \pm 1.1

BMI : body mass index ; SBP: systolic blood pressure ; DBP : diastolic blood pressure ; HR : heart rate ; CIMT : carotid intima media thickness ; HOMA2-IR : homoeostasis model assessment for insulin resistance; HOMA2-%S : insulin sensitivity; HOMA2-%B: steady-state beta cell function; AHI : apnoea-hypopnea index ; ESS: Epworth sleepiness score; SaO₂ : oxygen saturation. Wmax : maximal power output ; HRmax : maximal heart rate ; MFO: maximal fat oxidation. * $P < 0.05$.

3.2 Maximal and sub-maximal exercise tests

Response to maximal exercise was similar in both groups. Moreover, substrate utilization during submaximal exercise did not differ (Table 1, Figure 1).

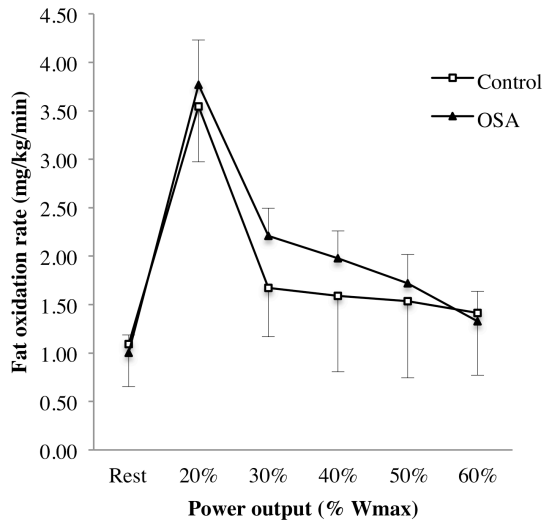


Figure 1. Fat oxidation rate during submaximal exercise in OSA (triangle) and control (square) participants.

4. DISCUSSION

The main result of the present study was that recently diagnosed OSA patients show altered lipid profile, inflammation and signs of cardiovascular remodeling, but no decrease in fat oxidation or maximal exercise performance when compared with controls matched for age, BMI and physical activity levels.

Cardiorespiratory fitness

In the present study, OSA patients and controls matched for physical activity levels did not present differences in maximal exercise performance. Previous studies have reported conflicting results regarding cardiorespiratory fitness in OSA patients. While some have found no difference in exercise capacity [13, 14], others have found decreased maximal oxygen consumption [15, 16]. However, in these studies, habitual levels of daily physical activity were not

reported which can account for variations in cardiorespiratory fitness.

Fat oxidation

In our study, fat oxidation was not altered in OSA patients, as Lipoxmax and MFO did not differ between groups. A recent study in OSA patients with type 2 diabetes and/or the metabolic syndrome showed that the severity of OSA aggravated the well-known impairment of fat oxidation during exercise in this population [4]. Thus, these impairments may contribute to the decrease in exercise endurance in OSA patients presenting metabolic co-morbidities [10].

The classical physiological modifiers of substrate balance during exercise are gender and exercise training status [10], which were controlled in our study. Obesity and type 2 diabetes have been shown to shift MFO and Lipoxmax to lower intensities [17]. In our study, OSA patients were non-obese and free of type 2 diabetes but presented vascular remodeling compatible with the early independent effects of OSA and early signs of inflammation (increased hsCRP). Therefore, even in the presence of early markers of cardiovascular risk, the OSA patients in our study did not present impaired lipid oxidation during exercise. It could also be hypothesized that lipid oxidation during exercise is not sensitive enough to detect early metabolic alterations. The only metabolic abnormality reported in the OSA patients included in our study is higher level of FFA at rest despite similar BMI and waist/hip ratio with controls. This could be the result of different body composition between groups (i.e. increased fat mass in OSA patients), which was not measured in the present study. The installation of OSA complications seems to be variable; in the present study we observed early signs of inflammation (greater hsCRP) and vascular remodeling while metabolic modifications seem to be delayed as we did not observe modified fat oxidation during exercise.

Practical implications

Our results showed that OSA patients with early cardio-vascular remodeling and few metabolic changes present unaltered maximal exercise response and lipid oxidation during sub-maximal exercise. In order to limit cardio-vascular morbidity and prevent metabolic abnormalities induced by intermittent hypoxia, structured exercise training combined with apnea treatment appears to be an appropriate strategy.

5. CONCLUSION

This study demonstrates signs of cardiovascular remodeling but no modification of substrate utilization during exercise, in non-obese patients with severe OSA. Although this small study cannot be interpreted as definitive evidence of the sequence of pathophysiological events in the cardiovascular morbidity associated with OSA, these results suggest that early intimal changes precede changes in substrate utilization.

REFERENCES

1. Horner RL. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 289-98.
2. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009; 34: 243-60.
3. Aron A, Zedalis D, Gregg JM, Gwazdauskas FC, Herbert WG. Potential clinical use of cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Int J Cardiol* 2009; 132: 176-86.
4. Desplan M, Brun JF, Pillard F, Fedou C, Prefaut C, Mercier J, et al. Decreased fat oxidation during exercise in severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes Metab* 2012; 38: 236-42.
5. Tonini J, Michallet AS, Flore P, Nespoulet H, Pepin JL, Wuyam B, et al. Effect of chronic intermittent hypoxia on exercise adaptations in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 179: 287-93.
6. Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, Van Staveren WA. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 974-9.
7. Monneret D, Tamisier R, Ducros V, Garrel C, Levy P, Baguet JP, et al. The impact of obstructive sleep apnea on homocysteine and carotid remodeling in metabolic syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 180: 298-304.
8. Force AAoSMT. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
9. Baguet JP, Moreau-Gaudry A, Siche JP, Douchin S, Tremel F, Mallion JM. Carotid remodeling in essential hypertension: role of blood pressure, indexed parameters, and association with cardiac mass and aortic stiffness. *Clin Exp Hypertens* 2000; 22: 717-29.
10. Brun JF, Jean E, Ghanassia E, Flavier S, Mercier J. Metabolic training: new paradigms of exercise training for metabolic diseases with exercise calorimetry targeting individuals. *Ann Readapt Med Phys* 2007; 50: 528-34, 520-7.
11. Flore P, Bricout VA, van Biesen D, Guinot M, Laporte F, Pepin JL, et al. Oxidative stress and metabolism at rest and during exercise in persons with Down syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 35-42.
12. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care* 2004; 27: 1487-95.
13. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martinez I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J* 2006; 27: 207-15.
14. Przybylowski T, Bielicki P, Kumor M, Hildebrand K, Maskey-Warzechowska M, Wiwala J, et al. Influence of nasal continuous positive airway pressure on response to exercise in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumonol Alergol Pol* 2006; 74: 39-44.
15. Lin CC, Hsieh WY, Chou CS, Liaw SF. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 150: 27-34.
16. Vanuxem D, Badier M, Guillot C, Delpierre S, Jahjah F, Vanuxem P. Impairment of muscle energy metabolism in patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 1997; 91: 551-7.
17. Ghanassia E, Brun JF, Fedou C, Raynaud E, Mercier J. Substrate oxidation during exercise: type 2 diabetes is associated with a decrease in lipid oxidation and an earlier shift towards carbohydrate utilization. *Diabetes Metab* 2006; 32: 604-10.

2.3 Impact des facteurs ventilatoires sur la tolérance à l'effort du jeune obèse

Dans la suite de ce travail, nous avons réalisé une série d'études afin d'explorer la possible contribution des facteurs ventilatoires à l'intolérance à l'effort. Nous nous sommes focalisés sur une population d'adolescents obèses car dans cette population la morbidité cardiovasculaire est en cours d'installation. Ceci permet donc de limiter les facteurs confondants pouvant altérer la condition physique et de nous focaliser uniquement sur les facteurs ventilatoires.

La première est une étude préliminaire rétrospective basée sur l'expérience de la consultation de médecine du sport (*publication 3*). Dans cette étude, nous avons tenté de mettre en évidence la prévalence de l'intolérance à l'effort et en particulier son lien avec la fonction respiratoire.

Au vue des résultats de cette étude préliminaire, l'étude de recherche clinique VENTILOBE visait à approfondir les mécanismes de l'intolérance à l'effort du jeune obèse (en particulier les facteurs ventilatoires) et leur réversibilité par l'entraînement (*publication 4*). La mesure de la composition corporelle par IRM et notamment de l'influence de la masse grasse thoraco-abdominale sur le comportement ventilatoire à l'effort faisait également défaut dans l'étude précédente et ont été rajoutés cette étude.

Enfin, au vue de l'omniprésence des activités mettant en jeu le port du poids, nous avons vérifié la contribution des facteurs ventilatoires à la tolérance à l'effort lors d'un exercice sous-maximal de marche (*publication 5*).

- Publication numéro 3 -

Cardiorespiratory fitness and ventilatory constraint in obese adolescents: is there a link?

Monique Mendelson, Anne-Sophie Michallet, Julia Tonini, Claudine Perrin, Anne Favre-Juvin, Michel Guinot, Bernard Wuyam, Patrice Flore.

Pediatric Exercise Science, en révision

Résumé

Objectifs. L'objectif de cette étude était d'explorer le rôle de la contrainte ventilatoire sur la condition physique d'adolescents obèses. Nous avons fait les hypothèses suivantes : 1. La prévalence de l'altération de la condition physique chez le jeune obèse, au cours d'une activité qui ne met pas en jeu le port du poids (ergocycle), était élevée et 2. Cette diminution de condition physique pouvait trouver sa cause dans les facteurs cardio-respiratoires de la tolérance à l'effort.

Méthodes. Trente adolescents obèses ont effectué une épreuve d'effort maximale sur ergocycle et ont été divisé en deux groupes sur la base de leur consommation maximale d'oxygène (VO_{2pic}) : un groupe « normal » (N; n=10; $VO_{2pic} = 87 \pm 7$ % prédite) et un groupe « abaissé » (A; n=20; $VO_{2pic} = 63 \pm 14$ % prédite). Les deux groupes ont été comparés à un group contrôle. Les réponses ventilatoires ont été explorées à l'aide de la courbe débit volume.

Résultats. La fréquence respiratoire était plus élevée à l'exercice sous-maximal dans le groupe D par rapport au groupe N ($35,0 \pm 4,8$ vs. $30,9 \pm 4,6$ cycles/min ; $p=0.04$; dans D et N, respectivement), alors que la consommation d'oxygène, la fréquence cardiaque, le pouls d'oxygène, le volume courant, l'inconfort musculaire et la dyspnée ne différaient pas entre les groupes. Le volume pulmonaire de fin d'expiration était plus faible dans D (à 60 % VO_{2pic} , $26,3 \pm 4,1$ vs. $38,1 \pm 1,7$ % capacité vitale forcée ; $p < 0,05$ dans D et N, respectivement), ce qui était compatible avec la fréquence respiratoire plus élevée observée dans le groupe D. A l'exercice maximal, le volume pulmonaire de fin d'inspiration était plus faible dans D par rapport à N et C ($78,3 \pm 10,8$ % capacité vitale forcée chez D; $p=0.05$).

Conclusion. Les réponses ventilatoires à l'exercice incrémental ne différaient pas significativement entre les groupes N et A, suggérant que les facteurs ventilatoires ne sont pas entièrement responsables de l'intolérance à l'exercice dans cette population.

Cardiorespiratory fitness and ventilatory constraint in obese adolescents: is there a link?

Monique Mendelson^{1,2,3}, Anne-Sophie Michallet^{1,2,3}, Julia Tonini^{1,2,3}, Claudine Perrin⁴, Anne Favre-Juvin², Michel Guinot^{1,2,3}, Patrick Lévy^{1,2,3}, Bernard Wuyam^{1,2,3}, Patrice Flore^{1,2,3}

(1) Univ Grenoble Alpes, HP2 Laboratory, F-38000, Grenoble, France

(2) Inserm U1042, Grenoble, F-38000, France

(3) Grenoble University Hospital, Sports Medicine Unit, Grenoble, F-38000, France

(4) Grenoble University Hospital, Pediatrics Department, Grenoble, F-38000 France

ABSTRACT

Aim. To examine the role of ventilatory constraint on cardiorespiratory fitness in obese adolescents.

Methods. Thirty obese adolescents performed a maximal incremental cycling exercise and were divided into two groups based on maximal oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$): a group presenting decreased (D; n=20; $\dot{V}O_{2peak}$: 63±14% predicted) or normal (N; n=10; $\dot{V}O_{2peak}$: 87±7% predicted) cardiorespiratory fitness. Both were compared with a group of healthy controls. Ventilatory responses were explored using the flow-volume loop method.

Results: Cardiorespiratory fitness was lower in N and D compared with controls. During submaximal exercise (40% $\dot{V}O_{2peak}$), breathing frequency was greater in D

compared to N (32.0±2.8 vs. 28.9±2.6 breaths.min⁻¹, p=0.04). Slightly greater end expiratory lung volume was observed in D at 40 and 60 % $\dot{V}O_{2peak}$ compared with N (e.g. at 60% $\dot{V}O_{2peak}$, 28.3±4.1 vs. 38.1±1.7 % functional vital capacity, p<0.05 in D and N), which was compatible with the greater breathing frequency. At peak exercise, end inspiratory lung volume was lower in D compared with N and C (78.3±10.8 and 88.1±10.5 % functional vital capacity in D and N; p=0.05), which could be attributed to the lower maximal ventilation reached in D.

Conclusion. Ventilatory responses to incremental exercise did not differ markedly between N and D, suggesting that exercise intolerance in this population is not the result of altered ventilatory factors.

INTRODUCTION

The prevalence of childhood obesity has reached alarming rates even though it seems to be plateauing (1). Obesity in adolescence predicts a broad range of later health problems including an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality (2).

Regular physical activity is critical for the prevention of future cardiovascular risk acquisition (3) and should be maintained over time. However, many obese children complain of activity-related breathlessness and exercise intolerance, which impacts their achievement of required levels of physical activity. Part of this reduced

exercise tolerance is attributed to decreased cardiopulmonary fitness, which has been frequently reported in obese children and adolescents (4-6). Even though this low cardiorespiratory fitness has been found to be unchanged by some authors (7), it has been found to be associated with an excessive ventilatory response (4, 8-10) and ventilatory inefficiency. The latter has been associated with hyperpnea and dyspnea (11). Therefore, low cardiorespiratory fitness and excessive ventilation may contribute to exercise intolerance.

Moreover, even when lung function is normal, exercise ventilation may be

constrained which suggests that respiratory factors may contribute to exercise intolerance in obese individuals (12, 13). Obesity is often associated with decreased thoracic compliance, increased airway resistance and breathing at low pulmonary volumes (14-16). This may contribute to ventilatory constraint (increased risk of expiratory flow limitation) (13), inspiratory muscle fatigue (17) and ultimately, exertional dyspnea. Ventilatory response to exercise in children is excessive relative to metabolic demand (18), which may enhance ventilatory constraint in children and adolescents suffering from severe obesity (18, 19). In addition, since children have small airways relative to lung size (20), the risk of expiratory flow limitation is increased.

The impact of breathing strategies on exercise performance, already explored in obese adults (12, 21) has rarely been examined in overweight/obese adolescents (22). Gibson et al. (22) found that overweight adolescents were more likely to display expiratory flow limitation during submaximal exercise than their healthy-weight peers. Furthermore, the use of compensatory breathing strategies enables overweight adolescents to avoid activity-related breathlessness at this intensity of exercise. However, this study did not examine breathing strategies during maximal exercise, thus they cannot conclude as to whether ventilatory factors contribute to decreased exercise performance in obese adolescents. It is important to examine obese adolescents' performance at peak exercise because many school-based physical activities often include short bouts of intense exercise (i.e. basketball, football, etc.).

Thus, the aim of this study was to compare ventilatory responses, using the flow volume loop method during maximal incremental exercise, in obese adolescents presenting normal or decreased cardiorespiratory fitness with healthy normal-weight adolescents. We hypothesised that severe obese adolescents

with decreased cardiorespiratory fitness will have more difficulty facing the load imposed by chest fat, thus impairing ventilatory adaptations to exercise, and increasing dyspnea when compared with obese adolescents presenting normal cardiorespiratory fitness.

MATERIAL AND METHODS

Participants

Obese adolescents with a (body mass index i.e. weight/height)² or BMI greater than the IOTF C-30 centile of the International Obesity Task Force) (23) were recruited prospectively from patients seen at the Grenoble University Hospital. Thirty eight obese adolescents (OB) and twenty healthy normal-weight controls (C) were enrolled in this study, after they and their parents gave their written informed consent (*Comité de Protection des Personnes Sud Est V IRB approval : 2007-A00714-49*). The obese adolescents included in the present study were referred to our clinic before initiating a weight management program and did not participate in any extra-curricular physical activities. All participants underwent complete clinical examination and were free of cardiac or respiratory diseases including exercise-induced asthma, musculoskeletal and metabolic abnormalities. Sexual maturation was assessed by a trained pediatrician using brief observation, according to Tanner and Whitehouse (24). Breast development in girls and genital development in boys were used for pubertal classification (24). All participants were physically active in school-based physical education, which consisted of 3 hours of moderate to high intensity activities per week. The level of physical activity (in daily life and in sport-leisure) was assessed by a short questionnaire currently used in our clinical practice (25), which yields a score between 5 and 40 (inactive: <16; 16<active<32; very active: >32).

Study design

Participants completed a lung function test, and an incremental cycling exercise test during which we looked for ventilatory constraint and studied the ventilatory strategy (i.e. expiratory flow limitation (EFL) and pulmonary volumes using the flow volume loop (FVL) method).

Thereafter, 2 subgroups of obese adolescents were drawn on the basis of their maximal oxygen uptake or $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ (“normal group” or N: $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ greater than 80% of the predictive value; “decreased group” or D: $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ lower than 80% of the predictive value according to Wasserman (26) and were compared for all the measured variables. Ten adolescents composed N and 20 adolescents composed D (Table 1).

Lung function

All subjects had standard spirometry and lung volume determinations (MedisoftBodybox 5500, Dinan, Belgium) and all lung function tests were carried out by the same technician and followed the guidelines of the American Thoracic Society and European Respiratory Society task force (27).

Maximal incremental cycling exercise

Subjects performed a maximal progressive exercise test to exhaustion on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoselect, Medisoft, Dinant, Belgium). Exercise began at 40 W and power output was increased by 20 W every 2 minutes until exhaustion.

Gas exchange (Ergocard, Medisoft, Belgium), ECG, heart rate (HR) (ECG, Schiller, CardioLaptop AT-110, Switzerland), ratings of exertional dyspnea and leg discomfort (0-10 on a visual analog scale), arterial oxygen saturation by ear pulse oximetry ($\text{SaO}_2\%$; 3800 S, Datex Ohmeda, Madison, WI after vasodilatation of the earlobe with an ointment) were monitored during rest and exercise.

Peak $\dot{V}O_2$ was defined as the highest $\dot{V}O_2$ that could be sustained for at least 30 seconds during the last stage of cycling exercise. It was expressed as a percentage of predictive values (Wasserman, 1987) accounting for sex, height and ideal body weight calculated from the IOTF C-25 centile of the International Obesity Task Force (23). For boys, predicted $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ was calculated as $52.8 \times \text{ideal weight} - 303.4$ and for girls $28.5 \times \text{ideal weight} + 288.1$ (26).

The ventilatory threshold was determined by an increase in ventilation ($\dot{V}E$) and ventilatory equivalent for oxygen ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) while ventilatory equivalent for carbon dioxide ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) or end-tidal carbon dioxide pressure (PETCO_2) remain stable (26).

We looked for expiratory flow limitation (EFL) (% of tidal volume or V_T limited) and assessed variations in breathing strategy (end-expiratory lung volume i.e., EELV and end-inspiratory lung volume i.e., EILV) allowing for determination of dynamic hyperinflation (EELV during exercise greater than that obtained at rest) as recommended with the tidal FVL method (28, 29). We requested that subjects carry out a maximal inspiratory capacity (IC) twice in the last minute of each stage of cycling exercise. When the subject approached theoretical maximal heart rate (and when respiratory exchange ratio was greater than 1), we regularly asked the participant as to whether or not he/she could complete the current stage. In case of a negative response, we performed two final measures of IC. If the subject was not able to perform the requested manoeuvre, we considered the last two IC manoeuvres performed in the previous stage as IC at peak exercise. The exercise tidal FVL were plotted within the maximal FVL determined before exercise or within 5 min following exercise. This is to take into account the possible exercise induced bronchodilation or bronchoconstriction, however none of the subjects experienced either. EELV was estimated from

measurement of IC and functional vital capacity (FVC) ($EELV = FVC - IC$) and reported as a percentage of FVC [$(EELV / FVC) \times 100$]. End-inspiratory lung volume was calculated ($EILV = EELV + \text{tidal volume, VT}$) and expressed as a percentage of FVC.

Statistical Analysis

All values are given as mean \pm SD unless specified otherwise. The statistical analysis was performed using statistical software (StatView version 5, SAS institute Inc., Cary, NC, USA). Normality was assessed using tests of Skewness and Kurtosis or Shapiro-Wilk and equality of variance was assessed by Levene's test. Sex distribution or frequency of expiratory limitation/dynamic hyperinflation was compared between the two subgroups using the chi-square test. Healthy controls (C) and the obese subgroups (N and D) were compared using a one-way ANOVA and during exercise using a two-way ANOVA for repeated measures on the last factor (exercise intensity). The Tukey or Games-Howell (depending on results of the homogeneity of variance) post-hoc tests were used to locate differences between groups. Evolution of variables relative to exercise intensity for a given group over cycling exercise was compared using a one-way ANOVA for repeated measures. In case of statistical significance a Wilcoxon test or student's paired t-tests with Bonferroni correction for multiple comparisons were applied to locate differences. Relationships between variables characterizing ventilatory constraint at peak exercise (EI or EELV, EFL...) and $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ or $\dot{V}O_{2\text{peak}}/HR_{\text{peak}}$ were assessed using Pearson or Spearman's regressions (depending on data distribution). The level of significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Participant characteristics

When compared with normal-weight adolescents (C group), the OB groups (N and D) presented greater body mass, BMI and waist-hip ratio (Table 1). Twenty (70%) subjects (group D: 11 girls, 9 boys) presented lower $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ compared to the predicted value ($\dot{V}O_{2\text{peak}} = 63 \pm 14$ % predicted) whereas 10 (30%) subjects (group N: 6 girls, 4 boys) presented a $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ in the normal range (87 ± 7 % predicted). Baseline characteristics were similar between the two subgroups, as evidenced by similar stature, body mass, BMI and sexual maturation (Table 1).

Lung function

Normal-weight adolescents had greater FEV1/FVC, MEF75%, MEF50% and MEF25% when compared with both subgroups N and D (Table 2). However, no significant difference was observed between the two subgroups.

Metabolic and cardiorespiratory response during maximal incremental cycling exercise

Table 3 and Figure 1 present metabolic, cardiorespiratory and subjective perception variables obtained at rest and during cycling exercise. The exercise test was maximal for all participants, as evidenced by respiratory exchange ratio (C: 1.13 ± 0.05 ; N: 1.15 ± 0.07 ; D: 1.12 ± 0.08), blood lactate (C: 8.6 ± 2.4 ; N: 8.5 ± 1.8 ; D: 8.1 ± 1.7 mmol.L⁻¹) and exertional dyspnea and leg discomfort at peak exercise.

At rest

At rest, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ was lower in N (10.9 ; 95%CI: $-18.1 - -3.7$; $p = 0.002$) and D (-11.1 ; 95%CI: $-17.1 - -5.1$; $p < 0.0001$) compared with C. PETCO₂ was greater in N (5.8 mm Hg; 95%CI: $3.0 - 8.5$; $p < 0.0001$) and D (5.1 mm Hg; 95%CI: $3.0 - 7.3$; $p < 0.0001$) when compared with C. At rest, $\dot{V}O_2/HR$ was lower in N (-0.05 mL O₂. kg⁻¹. beat⁻¹; 95%CI: $-0.06 - -0.04$;

$p < 0.0001$) and D ($-0.03 \text{ O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{beat}^{-1}$; 95%CI: $-0.04 - -0.03$; $p < 0.0001$) when compared with C.

Maximal incremental exercise

Breathing frequency (Fb) was greater in D at 40% $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{peak}}}$ compared with N and C ($p < 0.05$) (Figure 1). Heart rate was greater in D at 30 and 50% $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{peak}}}$ compared with N and C and greater in D compared with C at 40 and 60% $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{peak}}}$. Oxygen pulse was greater in C at 30, 40 and 50 % $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{peak}}}$ compared with N and D ($p < 0.05$).

$\dot{V}_{\text{O}_{2\text{peak}}}$ was lower in D ($-16.7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; 95%CI: $-23.1 - -10.3$; $p < 0.0001$) and N ($-8.7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; 95%CI: $-16.9 - -0.42$; $p = 0.037$) when compared with C (Table 3). Peak work rate was lower in D when compared with C (-46.2 watt ; 95%CI: $-66.5 - -25.9$; $p < 0.0001$). At peak exercise, $\dot{V}_{\text{E}}/\dot{V}_{\text{O}_2}$ was lower in N (-5.5 ; 95%CI: $-10.5 - -0.5$; $p = 0.028$) and D (-6.3 ; 95%CI: $-10.2 - -2.4$; $p < 0.001$). At peak exercise, PETCO₂ was greater in N (2.6 mm Hg ; 95%CI: $-0.5 - 5.6$; $p < 0.0001$) and D (4.1 mm Hg ; 95%CI: $1.8 - 6.6$; $p < 0.0001$) compared with C. Maximal \dot{V}_{E} was lower in D compared with C. At peak exercise, VT (C: 2.01 ± 0.48 ; N: 1.93 ± 0.67 ; D: $1.69 \pm 0.51 \text{ L}$) and Fb (C: 47 ± 11 ; N: 47 ± 10 ; D: $44 \pm 10 \text{ breath} \cdot \text{min}^{-1}$) did not differ. At peak exercise (Table 3), D presented a lower $\dot{V}_{\text{O}_2}/\text{HR}$ ($-0.05 \text{ O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{beat}^{-1}$; 95%CI: $-0.08 - -0.099$; $p = 0.0025$) compared to N and C. Despite a lower $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{peak}}}$ in D ($-8.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; 95%CI: $-0.00 - -16.0$; $p = 0.047$), dyspnea and leg discomfort perceptions were similar in both groups.

Flow limitation, breathing pattern and ventilatory strategy

Four subjects in D (20%), 2 subjects in N (20%) and no control subjects presented moderate expiratory flow limitation (EFL) i.e. greater than 30% but lower than 50% of limited VT (28) during submaximal exercise which was not maintained at peak

exercise. During submaximal exercise, EFL was mild in both obese subgroups (figure 2A) and did not differ between groups. At peak exercise, neither N nor D presented EFL.

EELV was lower at 40 and 60 % $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{peak}}}$ in N compared with C and D. EILV was greater at peak in N compared with D (Figure 2C).

Compared to rest, EELV was lower in N at 40, 60 and 80% $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{peak}}}$ (Figure 2). The D group did not decrease EELV compared to rest.

End inspiratory lung volume was increased from rest to peak exercise in N and D and was significantly lower in D compared to N and C at peak exercise (Table 3, Figure 2).

The increase in EILV during maximal exercise was associated with an increase in $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{peak}}}$ expressed as a percentage of predicted (pooled subgroups: $r = 0.69$; $r^2 = 0.48$, $p = 0.0002$) and $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{peak}}}/\text{HR}_{\text{peak}}$ (pooled subgroups: $r = 0.53$; $r^2 = 0.28$, $p = 0.017$).

DISCUSSION

The main finding of this study is that obese adolescents with decreased cardiorespiratory fitness reached lower pulmonary volumes at peak exercise, which was associated with exercise capacity. The results of the present study confirm the possibility of decreased cardiorespiratory fitness during cycling exercise in severely obese adolescents (10, 30). However, this decrease does not seem to be due to ventilatory constraint, thus rejecting our initial hypothesis.

Cardiorespiratory fitness

We assessed cardiorespiratory fitness in severely obese adolescents during stationary cycling. To standardize the motor task, we chose cycling exercise, as it is known that the increased metabolic cost of weight-bearing exercise (i.e. walking) is

amplified for a given exercise intensity in obesity (31).

The evaluations of severely obese adolescents in a clinical setting allowed us to isolate a group with decreased cardiorespiratory fitness (D) and a group presenting “normal” cardiorespiratory fitness (N). Baseline characteristics and maximal exercise solicitation (i.e. RER, blood lactate) were similar in both groups, thus they were comparable on the basis of their cardio-respiratory responses to maximal exercise.

Traditional methods of reporting $\dot{V}O_{2peak}$ (relative to body weight, lean mass, or absolute values) does not allow adequate assessment of cardiorespiratory fitness in obese adults (32). Predicted $\dot{V}O_{2peak}$ allows a normalized evaluation of cardiorespiratory fitness in obese individuals. Thus, in the present study, we calculated a predictive value based on ideal body weight accounting for sex and stature, as already done in adult obesity (21). We observed a great proportion of obese children presenting decreased $\dot{V}O_{2peak}$ (70%), which is likely due to recruitment design. The obese adolescents included in the present study were referred to our clinic before initiating a weight management program and did not participate in any extra-curricular physical activities.

Several factors may be responsible for the differences in physical fitness between N and D including cardio-circulatory factors. Another potential confounder is habitual levels of physical activity. Though the difference between groups did not reach statistical significance ($p=0.08$), N presented a slightly higher score (Table 1); thus it is possible that the decreased cardiorespiratory fitness observed in the D group is due to lower levels of free-living physical activity.

Are ventilatory factors involved in this exercise intolerance?

Low EELV has been observed in obese adults (21). This may occur when the

functional residual capacity or expiratory reserve volume are decreased. We did not observe any differences in lung function between the two groups. Hence, difference in lung function could not account for the difference in exercise capacity between our 2 groups.

Accordingly, we did not observe a clear expiratory flow limitation at rest and during exercise for either group which contrasts with a study conducted with obese adults (21), suggesting an age effect. It is possible that the change in lung connective tissue matrix in older subjects could decrease the propensity for EFL and dynamic hyperinflation during incremental exercise.

During submaximal exercise, EFL did not differ between D and N. End expiratory lung volume (EELV), was decreased from rest in N and may account for the residual EFL in this subgroup when compared with D. This result confirms the possible existence of a deflation pattern in obese adolescents during exercise as recently reported in 30% of II-III class obese adults (33). This pattern may help the N group to encroach on expiratory reserve volume during maximal incremental exercise. We observed lower operating lung volumes (EELV and EILV) in both OB subgroups when compared with C, illustrating the effects of excess trunk adiposity on dynamic lung volumes. This result is consistent with a previous study also conducted in obese adolescents during cycling (34) and during a step-test (22) though in the latter study EFL was observed in the group of obese adolescents. This is likely due to the nature of the exercise in Gibson et al.’s study.

The slightly greater end expiratory lung volume (EELV) exhibited in D compared with C is compatible with their slightly greater breathing frequency but it was not accompanied by lower VT nor greater dyspnea or leg discomfort. The latter could have occurred if this greater EELV had been associated with dynamic hyperinflation, thus reflecting ventilatory

constraint (29). However, the number of subjects exhibiting dynamic hyperinflation was low and not significantly different between our 2 groups, which is consistent with the frequency of EFL. It is possible that this modification of operating lung volumes is aimed at accommodating the ventilatory demand and attenuating EFL (21) as observed in our 2 subgroups at peak exercise.

Finally, during submaximal exercise (at the same exercise intensity), both obese groups exhibited similar (\dot{V}_E , V_T , EILV) ventilatory adaptations (except F_b and EELV at submaximal exercise for D), metabolic indices (\dot{V}_{O_2}) and perceptual responses (dyspnea and leg discomfort) suggesting similar respiratory efforts. Hence, despite a different ventilatory pattern during submaximal exercise, our results did not show a clear ventilatory constraint associated with dyspnea, which could have explained part of their decreased cardiorespiratory fitness.

At peak exercise, the level of EILV reached by D was lower compared to that obtained by N. Owing to the relationship we found between EILV and $\dot{V}_{O_{2peak}}$ on one hand and with $\dot{V}_{O_{2peak}}/HR_{peak}$ on the other hand, one can speculate that the ability to increase EILV may impact cardiorespiratory fitness.

Indeed, in highly fit athletes, elevation of lung volumes using slight expiratory resistance has been shown to improve $\dot{V}_{O_{2peak}}$ (35). Moreover, during exercise, voluntary ventilation toward high lung volumes in a model of expiratory flow limitation increased stroke volume and

cardiac output (36). However, the lower EILV observed in D indicates lower maximal ventilation reached by this group at peak exercise.

LIMITS

Our study did have some limitations. Firstly, the rather small sample size may limit the sensitivity of the current study to detect differences between the normal and decreased cardiorespiratory fitness groups. Better-designed subsequent studies including a larger sample size should be carried out to better understand precise mechanisms underlying exercise tolerance in obese adolescents. Furthermore, there were more girls in the N group, which could have influenced the results. However, we did not find any notable differences in lung function or ventilatory responses between boys and girls.

CONCLUSION

The results of the present study showed a high prevalence of decreased cardiorespiratory fitness in obese adolescents. Ventilatory adaptations to incremental exercise did not differ markedly between normal and decreased cardiorespiratory fitness groups. This suggests that exercise tolerance in this population is not the result of altered ventilatory factors but more likely due to a multitude of different factors including cardiovascular, muscular metabolic factors, and perhaps even habitual levels of physical activity.

TABLES & FIGURES**Table 1.** Subject characteristics.

	C	N	D
VO_{2peak} (%predicted)	107 ± 11§	87 ± 7	63 ± 14 *
Sex ratio F/M	10/10	6/4	11/9
Age (years)	15 ± 1.3	15 ± 3	14 ± 2
Stature (m)	1.68 ± 0.8	1.64 ± 1.2	1.65 ± 0.9
Body mass (kg)	55.9 ± 6.6§	89.7 ± 19.2	93.8 ± 15.0
BMI (kg.m⁻²)	19.9 ± 1.4§	33.3 ± 4.9	34.3 ± 4.1
Waist/hip ratio	0.85 ± 0.04§	0.98 ± 0.02	0.96 ± 0.04
Maturation level (Tanner stage)	IV	IV	IV
Physical activity score	18.1 ± 1.2	19.2 ± 3.5	16.2 ± 6.0

Inactive: <16; 16<Active<32; Very Active>32

C: control subjects; N: obese adolescents with “normal” cardiorespiratory fitness; D: obese adolescents with “decreased” cardiorespiratory fitness; BMI: body mass index.

Significantly different between N and D:

* p<0.01 between N and D.

§ p<0.01 C different from N & D.

Table 2. Lung function.

	C	N	D
FVC (L)	4.12 ± 0.72	4.20±2.32	3.73±1.15
%predicted	107 ± 10	113±19	104±17
FEV1 (L)	3.63±0.66 §	3.07±1.06	2.87±0.89
%predicted	103±14	94±9	89±16
FEV1/FVC (%)	88±5 §	78±8	78±10
MEF75% (L.s ⁻¹)	6.55±1.45 §	4.26±1.42	4.39±1.42
% predicted	109±19	79±19	78±21
MEF50% (L.s ⁻¹)	4.84±1.24§	3.20±0.95	3.52±1.31
% predicted	108±21	78±20	83±27
MEF25% (L.s ⁻¹)	2.71±0.73§	1.7±0.27	1.64±0.70
% predicted	106±38	74±13	71±29

FVC: functional vital capacity; FEV1: force expired volume in 1 second; MEF75%, 50% and 25%: maximal expiratory flow at 75%, 50% and 25% of FVC.

§ p<0.01 C greater than N & D

Table 3. Metabolic, cardiorespiratory, perceived dyspnoea and leg discomfort variables at rest and at peak exercise during cycling exercise.

	Rest			Peak exercise		
	C	N	D	C	N	D
Work rate (watt)	-	-	-	192±17	172±48	142±34 \$
$\dot{V}O_2$ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	5.6 ±2.2	5.5±2.1	4.4±1.6	40.6 ± 8.9 §	30.3±3.3	22.6±5.1*
HR (beat.min ⁻¹)	81 ± 12	93±16	87±14	188±12	196±13	190±15
Dyspnea (0-10)	0±0	0.1±0.2	1.1±1.6	7.8±2.6	8.4±1.3	7.9±2.0
Leg discomfort (0-10)	0.3±0.7	0.1±0.3	0.5±0.8	9.6±0.5	7.9±1.0	8.1±2.3
$\dot{V}O_2$ /HR (mL O ₂ .kg ⁻¹ . beat ⁻¹)	0.08±0.03 §	0.03±0.01	0.05±0.02*	0.21±0.04	0.17 ±0.02	0.13±0.03 *\$
$\dot{V}E$ (L.min ⁻¹)	13.2±2.8	14±6	15±5	100.3±14.3	95±24	76±25 \$
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	41.4±4.3 §	30.2±8.2	36.3±16.5	41.0±7.0 §	35.2±2.9	34.4±4.9
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	42.1±5.2 §	33.5±3.5	33.4±4.0	36.2±7.3 §	32.8±3.4	33.0±3.2
PETCO ₂	32.1±4.3 §	37.2±2.7	37.4±2.5	32.8±3.9 §	35.1±2.1	36.7±2.9
EELV(%FVC)	41.2 ± 10.8	40.0 ± 8.3	35.1 ± 7.9	35.1 ± 9.4	35.4 ± 12.6	37.9 ± 10.9
EILV(%FVC)	74.1 ± 13.9	68.4 ± 11.9	64.1 ± 13.5	89.9± 9.1	88.1 ± 10.5‡	78.3 ± 10.8 \$ ‡ * \$

$\dot{V}O_2$ /HR: oxygen pulse; $\dot{V}E/\dot{V}O_2$: ventilatory equivalent for oxygen; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: ventilatory equivalent for carbon dioxide; PETCO₂: end-tidal carbon dioxide pressure; EELV: end expiratory lung volume; EILV: end inspiratory lung volume; FVC: functional vital capacity.

§ p<0.05: C versus D and N;

*p<0.05: D versus N;

‡ p<0.05: significantly different from rest.

\$ p<0.05: D versus C

Figure 1. Mean metabolic and cardiorespiratory variables and perceived dyspnoea and leg discomfort obtained during submaximal cycling exercise in 2 groups of obese adolescents. Values are presented without SD for clarity purposes.

* p<0.05: N versus D; § p<0.05 D versus C; § p<0.05: C versus D and N

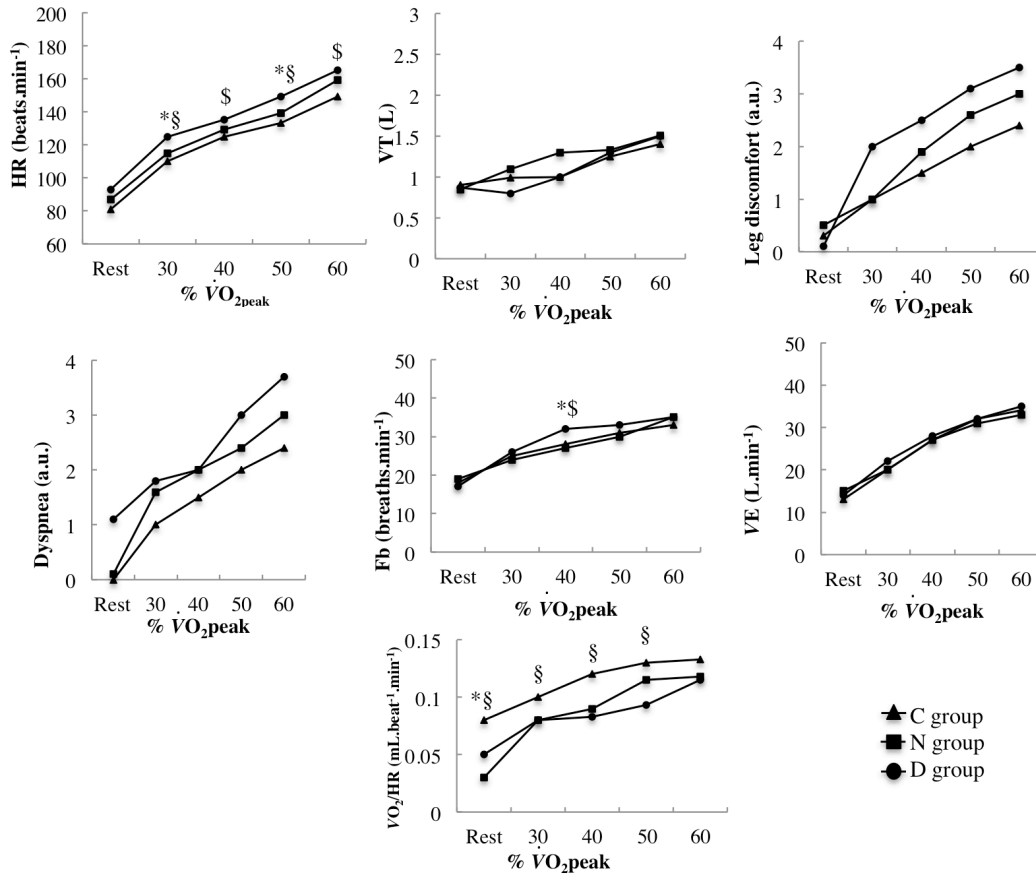
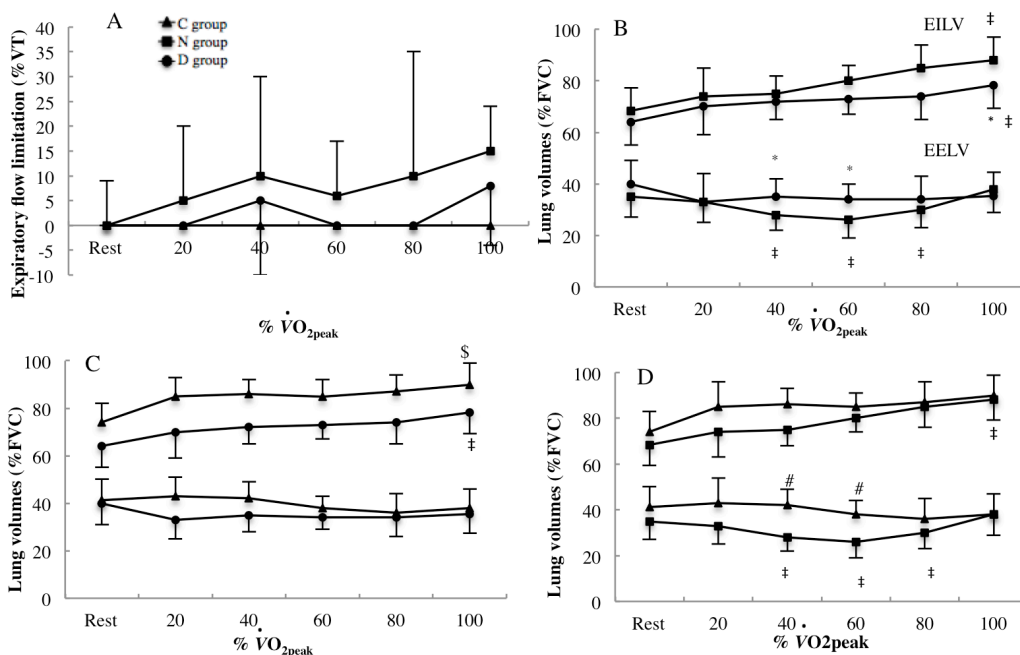


Figure 2. Mean \pm SD of expiratory flow limitation (expressed as % limited VT) (panel A) and pulmonary volumes obtained during cycling exercise in groups N (square) and D (circle) (panel B); C (triangle) and D (panel C) and C and N (panel D). EILV : end inspiratory lung volume ; EELV : end expiratory lung volume ; FVC : functional vital capacity.

*p<0.05: D versus N; ‡ p<0.05: significantly different from rest; § p<0.05 D versus C; # p<0.05 N versus C



REFERENCES

1. Olds T, Maher C, Zumin S, Peneau S, Lioret S, Castetbon K, et al. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(5-6):342-60.
2. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism.* 1996;45(2):235-40.
3. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation.* 2005;111(15):1999-2012.
4. Prado DM, Silva AG, Trombetta IC, Ribeiro MM, Nicolau CM, Guazzelli IC, et al. Weight Loss Associated with Exercise Training Restores Ventilatory Efficiency in Obese Children. *Int J Sports Med.* 2009.
5. Reybrouck T, Weymans M, Vinckx J, Stijns H, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Cardiorespiratory function during exercise in obese children. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76(2):342-8.
6. Zanconato S, Baraldi E, Santuz P, Rigon F, Vido L, Da Dalt L, et al. Gas exchange during exercise in obese children. *Eur J Pediatr.* 1989;148(7):614-7.
7. Marinov B, Kostianev S, Turnovska T. Ventilatory efficiency and rate of perceived exertion in obese and non-obese children performing standardized exercise. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2002;22(4):254-60.
8. Ferns SJ, Wehrmacher WH, Serratto M. Effects of obesity and gender on exercise capacity in urban children. *Gen Med.* 2011;8(4):224-30.
9. Fogelholm M, Stigman S, Huisman T, Metsamuuronen J. Physical fitness in adolescents with normal weight and overweight. *Scand J Med Sci Sports.* 2008;18(2):162-70.
10. Norman AC, Drinkard B, McDuffie JR, Ghorbani S, Yanoff LB, Yanovski JA. Influence of excess adiposity on exercise fitness and performance in overweight children and adolescents. *Pediatrics.* 2005;115(6):e690-6.
11. Habedank D, Reindl I, Vietzke G, Bauer U, Sperfeld A, Glaser S, et al. Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998;77(5):421-6.
12. Babb TG, DeLorey DS, Wyrick BL, Gardner PP. Mild obesity does not limit change in end-expiratory lung volume during cycling in young women. *J Appl Physiol.* 2002;92(6):2483-90.
13. Wang LY, Cerny FJ. Ventilatory response to exercise in simulated obesity by chest loading. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(5):780-6.
14. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J.* 2006;13(4):203-10.
15. Schiel R, Beltschikow W, Kramer G, Stein G. Overweight, obesity and elevated blood pressure in children and adolescents. *Eur J Med Res.* 2006;11(3):97-101.
16. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346(11):802-10.
17. Chlif M, Keochkerian D, Feki Y, Vaidie A, Choquet D, Ahmaidi S. Inspiratory muscle activity during incremental exercise in obese men. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(9):1456-63.
18. Rowland TW, Cunningham LN. Development of ventilatory responses to exercise in normal white children. A longitudinal study. *Chest.* 1997;111(2):327-32.
19. Cooper DM, Kaplan MR, Baumgarten L, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Coupling of ventilation and CO₂ production during exercise in children. *Pediatr Res.* 1987;21(6):568-72.
20. Mead J. Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121(2):339-42.
21. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, O'Donnell DE. Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women. *J Appl Physiol.* 2007;102(6):2217-26.
22. Gibson N, Johnston K, Bear N, Stick S, Logie K, Hall GL. Expiratory flow limitation and breathing strategies in overweight adolescents during submaximal exercise. *Int J Obes (Lond).* 2013.
23. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev.* 1981;39(2):43-55.
24. Pavy B, Tisseau A, Caillon M. [The coronary patient six months after cardiac rehabilitation: rehabilitation evaluation research (RER study)]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2011;60(5):252-8.
25. Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation. Lea and Febiger ed, Philadelphia PA, USA 1987.
26. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
27. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest.* 1999;116(2):488-503.
28. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):770-7.

29. Kimm SY, Glynn NW, Obarzanek E, Kriska AM, Daniels SR, Barton BA, et al. Relation between the changes in physical activity and body-mass index during adolescence: a multicentre longitudinal study. *Lancet*. 2005;366(9482):301-7.
30. Lafortuna CL, Agosti F, Galli R, Busti C, Lazzer S, Sartorio A. The energetic and cardiovascular response to treadmill walking and cycle ergometer exercise in obese women. *Eur J Appl Physiol*. 2008;103(6):707-17.
31. Lorenzo S, Babb TG. Quantification of cardiorespiratory fitness in healthy nonobese and obese men and women. *Chest*. 2012;141(4):1031-9.
32. Romagnoli I, Laveneziana P, Clini EM, Palange P, Valli G, de Blasio F, et al. Role of hyperinflation vs. deflation on dyspnoea in severely to extremely obese subjects. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;193(4):393-402.
33. Mendelson M, Michallet AS, Esteve F, Perrin C, Levy P, Wuyam B, et al. Ventilatory responses to exercise training in obese adolescents. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;184(1):73-9.
34. Fee LL, Smith RM, English MB. Enhanced ventilatory and exercise performance in athletes with slight expiratory resistive loading. *J Appl Physiol*. 1997;83(2):503-10.
35. Stark-Leyva KN, Beck KC, Johnson BD. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. *J Appl Physiol*. 2004;96(5):1920-7.

- Publication numéro 4 -

Ventilatory responses to exercise training in obese adolescents

Monique Mendelson, Anne-Sophie Michallet, François Estève, Claudine Perrin, Patrick Levy, Bernard Wuyam, Patrice Flore

Respiratory Physiology & Neurobiology 184 (2012) 73-79

Ce travail a été présenté sous forme de communication orale/affichée:

Congrès de la Société française de Physiologie, mars 2011, Grenoble, France

8^e journées francophones Alvéole, mars 2010, Lyon, France

Journées de la Recherche Médicale, mai 2010, Grenoble, France

European Respiratory Society Annual Congress, septembre 2010, Barcelone, Espagne

Résumé

Objectifs. L'objectif de cette étude était d'examiner les réponses ventilatoires à l'exercice chez des adolescents obèses. Nous avons fait les hypothèses suivantes : 1. La surcharge graisseuse thoraco-abdominale entraînait comme chez l'adulte, une respiration à plus faible niveau de volume pulmonaire, qui persistait voire se majorait à l'exercice musculaire aigu, et qui par une limitation expiratoire de débit pouvait limiter la performance à l'exercice musculaire. 2. Un programme d'entraînement, bien que non spécifique des muscles respiratoires, pouvait, en favorisant (amélioration de la force de ces muscles) une respiration à plus haut niveau de volume pulmonaire et en diminuant la contrainte ventilatoire, améliorer la performance à l'effort.

Méthodes. Nous avons mesuré la composition corporelle par IRM, la fonction pulmonaire de repos et les réponses ventilatoires au cours d'un exercice progressif maximal sur ergocycle chez 16 adolescents obèses avant (OB pré) et après (OB post) 12 semaines d'entraînement et 16 adolescents normo-pondérés (C).

Résultats. Le volume de réserve expiratoire était plus faible chez OB et inversement corrélé à la masse grasse abdominale ($r=-0,74$; $p<0,0001$). Les volumes pulmonaires de fin d'expiration et inspiration (EELV et EILV, respectivement) étaient plus faibles au repos à l'exercice sous-maximal dans OB et ces derniers présentaient une limitation expiratoire de débit modérée. Après entraînement, la capacité maximale aérobie a augmenté (+19 %) et la pression inspiratoire maximale également ($93,7 \pm 31,4$ vs $81,9 \pm 28,2$ cm H₂O, +14 %) en l'absence de modification de la masse corporelle et de la masse grasse thoracique. De plus, EELV et EILV ont été augmentés (+11 % et +9 % de EELV et EILV, respectivement) alors que la limitation expiratoire de débit est retardée. D'autre part, les symptômes de dyspnée et d'inconfort musculaire ont diminué significativement (-71,3 % et -70,7 %, respectivement).

Conclusion. Nos résultats suggèrent qu'un programme d'exercice peut améliorer la fonction pulmonaire au repos (P_Imax) et à l'exercice (augmentation des niveaux de volume pulmonaire et limitation expiratoire de débit retardée) mais ces modifications n'expliquent pas à eux seul l'amélioration de la dyspnée et de la performance à l'effort dans cette population.



Ventilatory responses to exercise training in obese adolescents

Monique Mendelson^{a,b,c}, Anne-Sophie Michallet^{a,b,c}, François Estève^{e,f}, Claudine Perrin^d,
Patrick Levy^{a,b,c}, Bernard Wuyam^{a,b,c,1}, Patrice Flore^{a,b,c,*,1}

^a Joseph Fourier University, Hypoxia Physiopathology Laboratory, Grenoble F-38000, France

^b Inserm U1042, Grenoble F-38000, France

^c Grenoble University Hospital, Sports Medicine Unit, University Clinic of Physiology, Sleep and Exercise, Rehabilitation and Physiology Department, South Hospital, Grenoble F-38000, France

^d Grenoble University Hospital, Pediatrics Department, Grenoble F-38000, France

^e Grenoble University Hospital, SCRIMM-Sud, Imagery Department, Grenoble F-38000, France

^f Inserm U836, Grenoble F-38000, France

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 1 August 2012

Keywords:

Obesity
Adolescence
Exercise training
Ventilatory responses
Cardiorespiratory fitness

ABSTRACT

The aim of this study was to examine ventilatory responses to training in obese adolescents. We assessed body composition, pulmonary function and ventilatory responses (among which expiratory flow limitation and operational lung volumes) during progressive cycling exercise in 16 obese adolescents (OB) before and after 12 weeks of exercise training and in 16 normal-weight volunteers. As expected, obese adolescents' resting expiratory reserve volume was lower and inversely correlated with thoraco-abdominal fat mass ($r = -0.74$, $p < 0.0001$). OB presented lower end expiratory (EELV) and end inspiratory lung volumes (EILV) at rest and during submaximal exercise, and modest expiratory flow limitation. After training, OB increased maximal aerobic performance (+19%) and maximal inspiratory pressure (93.7 ± 31.4 vs 81.9 ± 28.2 cm H₂O, +14%) despite lack of decrease in trunk fat and body weight. Furthermore, EELV and EILV were greater during submaximal exercise (+11% and +9% in EELV and EILV, respectively), expiratory flow limitation delayed but was not accompanied by increased V_T . However, submaximal exertional symptoms (dyspnea and leg discomfort) were significantly decreased (−71.3% and −70.7%, respectively). Our results suggest that exercise training can improve pulmonary function at rest (static inspiratory muscle strength) and exercise (greater operating lung volumes and delayed expiratory flow limitation) but these modifications did not entirely account for improved dyspnea and exercise performance in obese adolescents.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Worldwide, childhood and adolescent obesity has reached epidemic proportions despite major efforts to promote weight reduction. Pediatric obesity commonly presages adult obesity (Whitaker et al., 1997) and is associated with the development of weight-related comorbid conditions and increased morbidity (Must, 1996; Must et al., 1992). Exercise training is an important modality of weight management in obesity, which must be

undertaken as soon as possible, due to the early onset of cardiovascular risk factors (Jolliffe and Janssen, 2006).

Several respiratory factors accompanying obesity, such as decreased thoracic compliance, increased airway resistance and breathing at low pulmonary volumes (Parameswaran et al., 2006; Schiel et al., 2006; Sinha et al., 2002) contribute to ventilatory constraint (increased risk of expiratory flow limitation) (Wang and Cerny, 2004), inspiratory muscle fatigue (Chlif et al., 2007) and ultimately, exertional dyspnea. Ventilatory response to exercise in children is excessive relative to metabolic demand, which may enhance ventilatory constraint in children and adolescents suffering from severe obesity (Cooper et al., 1987; Rowland and Cunningham, 1997). In addition, since children have small airways relative to lung size (Mead, 1980) the risk of expiratory flow limitation is increased.

Exercise training contributes to decreasing ventilatory demand (Kaufman et al., 2007; Prado et al., 2009) and possibly limits the effects of ventilatory constraint on exercise capacity. In addition,

* Corresponding author at: Exercise Research and Exploration Department, University Clinic of Physiology, Sleep and Exercise, Rehabilitation and Physiology Department, South Hospital, BP 338, Echirolles Cedex 38434, France.

Tel.: +33 4 76 76 72 26; fax: +33 4 76 76 89 21.

E-mail address: PFlore@chu-grenoble.fr (P. Flore).

¹ Both authors are senior authors.

it may constitute a way to increase inspiratory muscle function (Laoutaris et al., 2011).

To our knowledge, ventilatory adaptations to exercise training in adolescent obesity and its effects on ventilation, operational lung volumes, dyspnea and their interactions have yet to be described. Thus, the aims of the present study are to firstly describe ventilatory responses to incremental exercise in normal-weight and obese adolescents and secondly, before and after a 12-week supervised exercise-training program in obese adolescents.

2. Methods

2.1. Subjects

Sixteen obese adolescents (OB) and 16 age and gender-matched normal-weight adolescents (NW), were recruited from the Pediatrics Department of Grenoble University Hospital. Subjects were enrolled in this study, after giving their written informed consent (Comité de Protection des Personnes Sud-Est V approval: 2007-A00714-49) and after complete clinical examination. All subjects were free of cardiac or respiratory diseases including exercise-induced asthma, musculoskeletal and metabolic abnormalities. All participants were only physically active in school-based physical education, which consisted in 1–3 h of moderate intensity exercise per week.

Sample size was calculated on the basis of a 10% expected increase in $\dot{V}_{O_{2peak}}$ values after training in obese adolescents and normal-weight healthy control subjects (Kaufman et al., 2007).

2.1.1. Body composition

Standard measures of height and weight were made at the initial visit of the subjects.

2.1.2. Fat distribution

Whole body magnetic resonance imagery (MRI) allowing for total fat and lean mass determinations were obtained on a General Electric Signa Advantage 1.5-tesla scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) using a validated protocol (Ross et al., 1992). In addition, we developed a standardized protocol for the differentiation of abdominal fat within trunk fat mass. Two sets of 10 images extended from L4 to L5 to the diaphragm domes and the other set extended from the diaphragm domes to C6–C7. The images were analyzed manually with homemade software (MatlabR2006, The Math Works, Inc., Natick, MA 01760-2098, USA) allowing adipose tissue identification. Whole body adipose tissue and lean tissue volume was calculated by adding the volumes of truncated pyramids (Ross et al., 1996). Images were obtained and analyzed by the same observer.

2.2. Lung function test

All subjects had standard spirometry and lung volume determinations (MedisoftBodybox 5500, Dinan, Belgium) and all lung function tests were carried out by the same technician and followed the guidelines of the American Thoracic Society (Miller et al., 2005).

2.3. Maximal incremental cycling exercise

Subjects performed a maximal progressive exercise test to exhaustion on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoselect, Medisoft, Dinant, Belgium). Exercise began at 30 W and power output was increased by 20 W every 2 min until exhaustion.

ECG, heart rate (HR) (ECG, Schiller, CardioLaptop AT-110, Switzerland), ratings of exertional dyspnea and leg discomfort

(0–10 on a visual analog scale), and gas exchange (Ergocard, Medisoft, Belgium) were monitored.

Peak \dot{V}_{O_2} was defined as the highest \dot{V}_{O_2} that could be sustained for at least 30 s during the last stage of cycling exercise (CE). It was compared to predicted normal values (Wasserman, 1987) accounting for gender, height and ideal body weight calculated from the IOTF C-25 centile of the International Obesity Task Force which is the limit beyond overweight is defined (Cole et al., 2000).

We looked for expiratory flow limitation (EFL: $\%V_T$ limited) and assessed variations in breathing strategy (end-expiratory lung volume, i.e. EELV and end-inspiratory lung volume, i.e. EILV) as recommended with the tidal flow volume loop (FVL) method (Johnson et al., 1999; O'Donnell et al., 2001). We requested that subjects carry out a maximal inspiratory capacity (IC) twice in the last minute of each stage of cycling exercise. When the subject approached theoretical maximal heart rate (and when RER was greater than 1), we regularly interrogated the subject as to whether or not he/she could complete the current stage. In case of a negative response, we performed two final measures of IC. If the subject was not able to perform the requested maneuver, we considered the last two IC maneuvers performed in the previous stage as IC at peak exercise. The tidal FVL were plotted during exercise within the maximal flow-volume loop (MFVL) determined before exercise or within 5 min following exercise (to take into account the possible exercise induced bronchodilation or bronchoconstriction which none of the subjects experienced). EELV was estimated from measurement of IC and total lung capacity (TLC) as measured in the body plethysmograph (EELV = TLC – IC) and reported as a percentage of predicted TLC [(EELV/TLC) × 100]. End-inspiratory lung volume was calculated (EILV = EELV + tidal volume, V_T) and expressed as a percentage of predicted TLC.

2.4. Exercise training

Obese adolescents participated in a 12-week supervised exercise-training (EXT) program consisting of two 60-min and one 120-min exercise sessions per week. The 60-min EXT sessions took place after school on Mondays and Fridays and the 120-min exercise session took place on Wednesday afternoon at the Fitness Center in the Grenoble University Hospital. EXT was supervised by a trained exercise physiologist who constructed individualized training programs for each subject based on the results of their maximal incremental cycling exercise. EXT focused mainly on aerobic exercises (cycling, treadmill, rower) and initial aerobic exercise intensity was set at 60% of $\dot{V}_{O_{2peak}}$ and reached 80% at the end of the EXT protocol. Exercise intensity was monitored by heart rates corresponding to the desired percentage of $\dot{V}_{O_{2peak}}$. A short period of resistance training including exercises with resistance bands and adapted squats and push-ups were integrated in each EXT session (approximately 20% of the total duration). Compliance was assessed as the percentage of exercise sessions attended. Compliance with this exercise program was acceptable as the adolescents attended more than 85% of the scheduled EXT sessions.

2.5. Statistical analysis

Results are expressed as mean ± SD unless specified otherwise. The statistical analysis was performed using statistical software (StatView version 5, SAS institute Inc., Cary, NC, USA). The two subgroups (OB and NW) were compared at rest and over CE with the Mann–Whitney test. The OB group was compared at rest and over CE before (OB) and after (OB post) exercise training with the non parametric Wilcoxon test. Relationships between different variables were assessed using Pearson or Spearman regressions

Table 1
Subjects' characteristics.

	NW (n = 16)	OB (n = 16)	OB post (n = 16)
Age, year	14.3 ± 1.3	13.8 ± 1.7	14.2 ± 1.8
Height, cm	173 ± 8	166 ± 10	168 ± 8
Weight, kg	57.5 ± 6.5	94.8 ± 20.9*	96.4 ± 20.8
Body mass index, kg m ⁻²	19.1 ± 1.2	34.1 ± 4.9*	33.7 ± 5.1
Female/male	8/8	8/8	8/8
Fat mass, kg	18.2 ± 3.2	53.9 ± 12.8*	50.3 ± 14.4 [§]
Fat mass, %weight	25.8 ± 4.0	57.5 ± 9.8*	53.1 ± 10.3 [§]
Abdominal fat mass, kg	4.5 ± 1.2	17.5 ± 6.5*	17.7 ± 4.4
Trunk fat mass, kg	5.6 ± 1.3	24.2 ± 7.5*	23.5 ± 7.7
Lean mass, kg	39.3 ± 6.0	40.9 ± 14.9	44.7 ± 15.4 [§]
Lean mass, %weight	70.2 ± 5.0	42.5 ± 9.8*	46.9 ± 10.3 [§]
Lower limb lean mass, kg	23.6 ± 4.4	23.1 ± 5.7	25.4 ± 6.9 [§]

Values are mean ± SD; n: no. of subjects.

* $P < 0.05$ OB vs NW.

[§] $P < 0.05$ OB vs OB post.

Table 2
Pulmonary function.

	NW	OB	OB post
FVC, L	4.17 ± 0.79	3.89 ± 1.04	4.03 ± 1.02
%Predicted	103 ± 10	103 ± 11	103 ± 10
FEV ₁ , L	3.70 ± 0.72	3.17 ± 0.86	3.30 ± 0.87
%Predicted	98 ± 13	95 ± 13	96 ± 11
FEV ₁ /FVC, %	89.3 ± 4.9	82.1 ± 5.2*	83.1 ± 7.4
ERV/FVC, %	36.2 ± 6.3	24.3 ± 6.4*	24.7 ± 6.3
IC/FVC, %	61.1 ± 7.2	74.1 ± 11.2*	75.8 ± 6.1
FRC, L	3.39 ± 0.70	2.38 ± 0.55*	2.51 ± 0.63
%Predicted	139 ± 23	105 ± 28	106 ± 28
MEF 75, L min ⁻¹	263.4 ± 85.2	344.4 ± 105	345.0 ± 100.8
%Predicted	102 ± 15	98 ± 24	108 ± 31
MEF 50, L min ⁻¹	297.0 ± 81	235.8 ± 80.4	242.4 ± 72.6
%Predicted	107 ± 23	90 ± 24	92 ± 22
MEF 25, L min ⁻¹	165.0 ± 44.4	109.8 ± 39.6*	117.0 ± 37.8
%Predicted	111 ± 28	78 ± 26*	82 ± 22
MIP, cm H ₂ O	97.2 ± 34.3	81.9 ± 28.2	93.7 ± 31.4 [§]
%Predicted	84 ± 26	71 ± 22	82 ± 24
MEP, cm H ₂ O	118.8 ± 37.5	96.1 ± 36.5	105.7 ± 40.0
%Predicted	81 ± 21	67 ± 24	72 ± 22
TLC, L	5.81 ± 0.9	5.24 ± 1.2	5.53 ± 1.2
%Predicted	115.1 ± 15.0	110 ± 14	112 ± 16
RV	1.66 ± 0.5	1.33 ± 0.4	1.46 ± 0.6
%Predicted	156 ± 43	132 ± 43	140 ± 51
RV/TLC	28.6 ± 6.5	26.0 ± 8.2	25.9 ± 7.3

Values are mean ± SD. FVC: forced vital capacity; FEV₁: force expired volume in 1 s; ERV: expiratory reserve volume; IC: inspiratory capacity; FRC: functional residual capacity; MEF: maximal expiratory flow at 75, 50 and 25% of FVC; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; TLC: total lung capacity; RV: residual volume.

* $P < 0.05$ OB vs NW.

[§] $P < 0.05$ OB vs OB post.

(depending on data distribution). A $p < 0.05$ level of statistical significance was used for all analyses.

3. Results

3.1. Comparison between obese and normal-weight adolescents

Subjects' characteristics are shown in Table 1. As expected, body weight, body mass index, fat mass, abdominal fat mass and trunk fat mass were greater in OB compared with NW.

Baseline lung function was within normal range in both groups (Table 2). Nonetheless, FEV₁/FVC, ERV, FRC and MEF25 were lower in OB while as IC was greater. Moreover, ERV correlated with trunk fat ($r = -0.74$, $p < 0.0001$) and MIP correlated with BMI ($r = -0.49$, $p = 0.005$).

During submaximal exercise, \dot{V}_{O_2} , HR, dyspnea and leg discomfort were increased while as \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} was lower in OB compared to NW (Fig. 1).

At peak exercise (Table 3), $\dot{V}_{O_{2peak}}$ expressed in mL kg⁻¹ min⁻¹ was decreased in OB compared to NW. When expressed in L min⁻¹ both groups presented similar $\dot{V}_{O_{2peak}}$, greater than predicted values despite slightly but non-significantly, lower power output in OB. Moreover, when expressed relative to lean mass (mL kg⁻¹ lean mass min⁻¹), $\dot{V}_{O_{2peak}}$ did not differ between the 2 groups. At peak exercise, mechanical efficiency was decreased in OB. Both groups presented similar high values for dyspnea and leg discomfort at peak exercise.

In both groups, there was no EFL at rest. During exercise, in 8 out of the 16 OB and no NW subjects, exercise V_T was under some degree of EFL; i.e. 25–85% of V_T . OB subjects presented EFL from 70 W which reached $29.4 \pm 33\%$ V_T at peak exercise.

For given ventilation levels, EELV was lower at rest, and both EELV and EILV were lower during submaximal exercise in OB (Fig. 2, panel A), indicating OB breathed at lower lung volumes compared with NW. At peak exercise, EILV was lower in OB and was associated with $\dot{V}_{O_{2peak}}/HR_{max}$ and $\dot{V}_{O_{2peak}}$ ($r = 0.51$; $p = 0.02$ and $r = 0.43$; $p = 0.04$, respectively). In OB, EELV tended to be correlated with total fat mass ($r = -0.57$; $p = 0.07$) and abdominal fat mass ($r = -0.54$; $p = 0.08$).

3.2. Effects of exercise training in obese adolescents

Following exercise training (EXT), total fat mass decreased and total and lower limb lean mass increased while as body weight, trunk and abdominal fat mass remained unchanged (Table 1).

Pulmonary function variables did not vary after EXT except MIP, which increased (+14.4%).

Despite similar ventilation and lack of significant increase in V_T , f_R was significantly decreased during submaximal exercise (average submaximal decrease: -13%) (Fig. 3). HR was also decreased during submaximal exercise (on average by -8.7%; $p < 0.05$) (results not shown). Exertional dyspnea and leg discomfort perceptions were significantly improved after EXT during submaximal exercise (-71.3% and -70.7%, respectively) (Fig. 3). Peak work rate and peak \dot{V}_{O_2} were greater in OB post (Table 3).

After EXT, 4 OB post compared with 8 OB subjects presented expiratory flow limitation (EFL) varying from 25 to 85% V_T ($p = 0.38$). Moreover, EFL was delayed and reached only $13.3 \pm 21\%$ V_T at peak exercise compared to $29.4 \pm 33\%$ V_T , although lack of statistical significance ($p = 0.15$).

After EXT, during submaximal exercise, for a given ventilation, EILV and EELV were greater (average submaximal exercise increase of EELV and EILV: +11% and +8.6%, respectively) (Fig. 2B). At peak exercise, EILV was increased (+24%) (Fig. 2B), though ventilation remained unchanged (results not shown). These results indicate that OB subjects breathed at higher lung volumes and increased their V_T by encroaching on inspiratory reserve volume. Furthermore, the increase in EILV correlated with the increase in $\dot{V}_{O_{2peak}}$ (mL kg⁻¹ min⁻¹) ($r = 0.67$; $p = 0.0062$).

4. Discussion

The main finding of the present study is that a 3-month supervised exercise-training program decreases exertional dyspnea and improves inspiratory muscle strength, operating lung volumes, breathing pattern and cardiorespiratory fitness in obese adolescents.

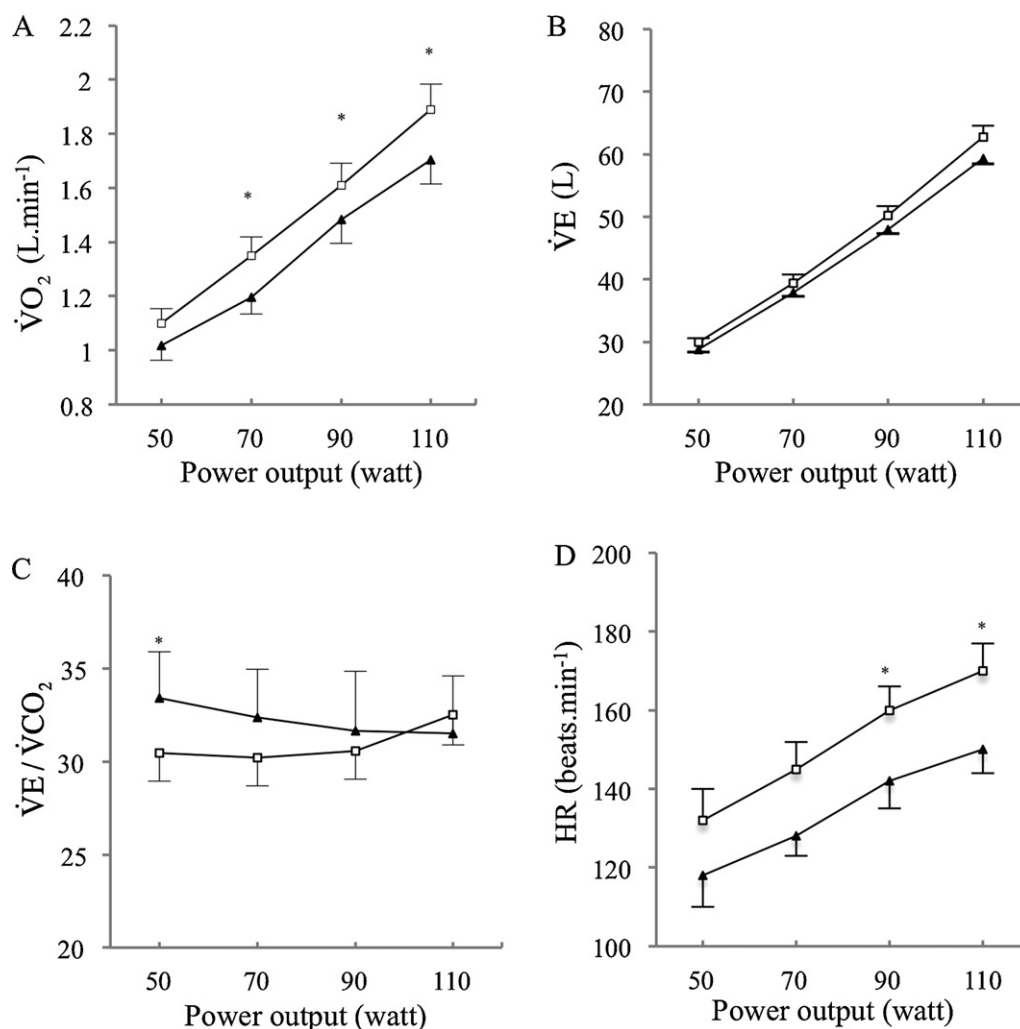


Fig. 1. (A) Oxygen consumption ($\dot{V}O_2$), (B) minute ventilation (\dot{V}_E), (C) ventilation equivalent for carbon dioxide production (\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}) and (D) heart rate (HR) relative to power output during maximal incremental cycle exercise in normal-weight (NW) adolescents (triangle) and obese adolescents (OB) (empty square). Values are mean \pm SD. * $P < 0.05$ OB vs NW.

Table 3
Cardiorespiratory and metabolic responses and perceived discomfort at rest and at the peak of incremental symptom-limited cycle exercise.

	Rest			Peak exercise		
	NW	OB	OB post	NW	OB	OB post
Work rate, Watt	–	–	–	163 \pm 42	132 \pm 40	159 \pm 47 [§]
$\dot{V}O_2$, %predicted	12 \pm 5	16 \pm 6	13 \pm 4	107 \pm 18	113 \pm 21	120 \pm 11
$\dot{V}O_2$, L min ⁻¹	0.31 \pm 0.09	0.47 \pm 0.12	0.42 \pm 0.13	2.34 \pm 0.63	2.21 \pm 0.59	2.64 \pm 0.78 [§]
$\dot{V}O_2$, mL ⁻¹ kg ⁻¹ min ⁻¹	5.6 \pm 2.2	5.1 \pm 1.3	4.5 \pm 1.5	40.6 \pm 8.9	23.8 \pm 5.7*	27.3 \pm 4.6 [§]
$\dot{V}O_2$, mL ⁻¹ kg ⁻¹ LM min ⁻¹	8.3 \pm 3.5	13.1 \pm 6.0*	10.8 \pm 7.7	59.1 \pm 9.9	58.6 \pm 19.4	59.1 \pm 7.8
HR, bpm	81 \pm 12	98 \pm 12*	93 \pm 14	188 \pm 12	185 \pm 15	184 \pm 10
RER	0.98 \pm 0.08	0.92 \pm 0.12	0.86 \pm 0.10	1.13 \pm 0.05	1.10 \pm 0.06	1.12 \pm 0.07
Blood lactate, mmol L ⁻¹	0.8 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5*	1.1 \pm 0.3	8.6 \pm 2.4	7.4 \pm 1.6	7.2 \pm 1.9
Dyspnea (0–10)	0 \pm 0	0.3 \pm 1.2	0 \pm 0	7.8 \pm 2.6	7.9 \pm 2.3	8.1 \pm 2.4
Leg discomfort (0–10)	0.3 \pm 0.7	0.3 \pm 0.9	0.3 \pm 0.5	9.6 \pm 0.5	8.7 \pm 1.7	8.9 \pm 2.1
\dot{V}_E , L min ⁻¹	13.2 \pm 2.8	14.3 \pm 4.1	12.1 \pm 2.8	101.2 \pm 34.3	81.9 \pm 23.8	92.3 \pm 25.1
f_R , breaths min ⁻¹	18.3 \pm 6.1	17.4 \pm 6.8	19.1 \pm 5.0	47.2 \pm 11.1	45.0 \pm 8.7	43.1 \pm 7.2
V_T , L	1.65 \pm 1.13	1.21 \pm 0.75	1.84 \pm 1.21	2.01 \pm 0.48	1.67 \pm 0.45	1.90 \pm 0.53
$\dot{V}_E/\dot{V}O_2$	41.4 \pm 4.3	31.0 \pm 6.7*	35.6 \pm 5.6	41.0 \pm 7.0	35.6 \pm 5.6*	29.7 \pm 2.5
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}	42.1 \pm 5.2	33.2 \pm 4.3*	34.2 \pm 3.9	36.2 \pm 7.3	36.1 \pm 4.2	33.1 \pm 4.8
PETCO ₂ , Torr	32.1 \pm 4.3	36.1 \pm 3.0*	36.2 \pm 2.1	32.8 \pm 3.9	36.2 \pm 2.8	36.8 \pm 3.9
BR, %	–	–	–	30.6 \pm 19.3	36.1 \pm 18.9	28.2 \pm 14.9
Mechanical efficiency (W/L/min)	–	–	–	67.7 \pm 5.4	59.6 \pm 9.1*	60.7 \pm 5.6

Values are mean \pm SD. n : no. of subjects; $\dot{V}O_2$: oxygen consumption; LM: lean mass; HR: heart rate; RER: respiratory exchange ratio; \dot{V}_E : minute ventilation; f_R : breathing frequency; V_T : tidal volume; $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$: respiratory equivalent for oxygen; \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} : respiratory equivalent for carbon dioxide; PETCO₂: partial pressure of end-tidal carbon dioxide; BR: breathing reserve.

* $P < 0.05$ OB vs NW.

§ $P < 0.05$ OB vs OB post.

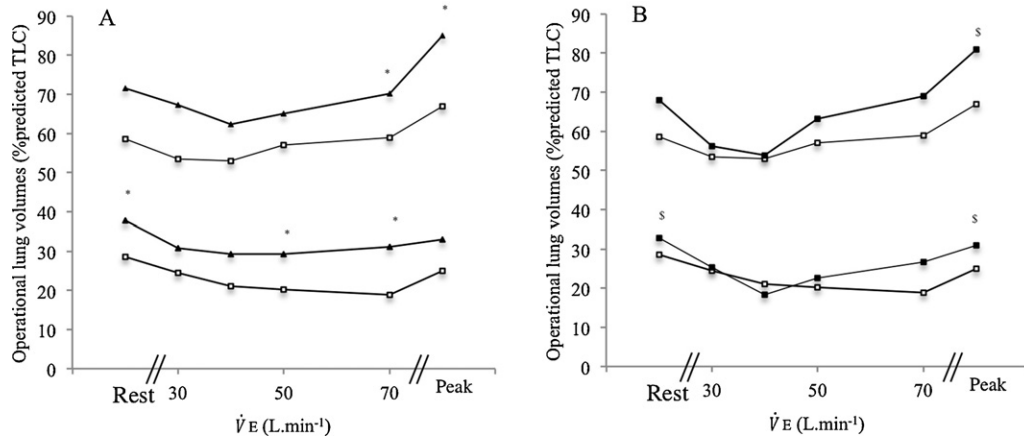


Fig. 2. Changes in operational lung volumes from rest to maximal exercise during maximal incremental cycle exercise (A) in normal-weight (NW) adolescents (triangle) and obese adolescents (OB) (empty square); and (B) before (OB pre) and after (OB post) (filled square) exercise training. Values are presented without standard deviation for clarity purposes. * $P < 0.05$ OB vs NW. § $P < 0.05$ OB vs OB post.

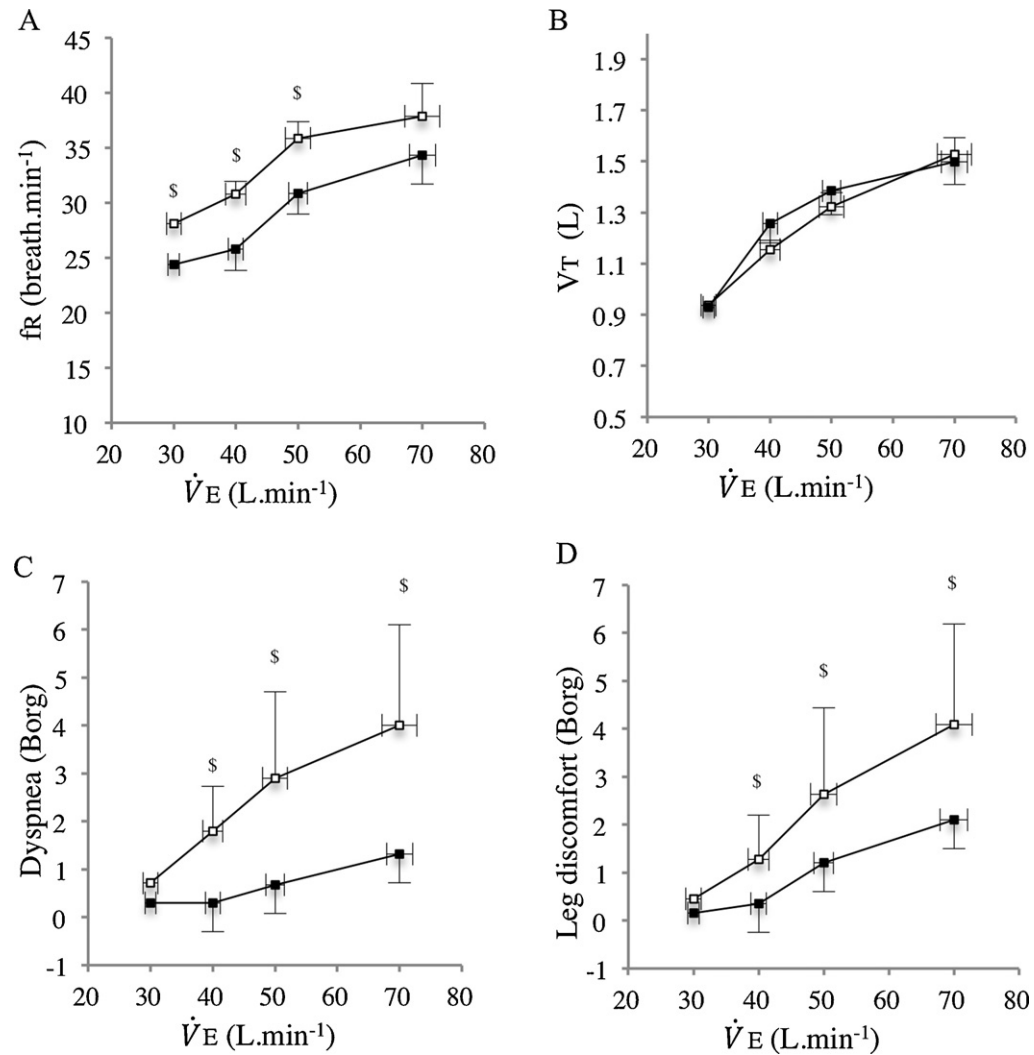


Fig. 3. (A) Respiratory frequency (f_R), (B) tidal volume (V_T) and (C) dyspnea and (D) leg discomfort relative to ventilation during maximal incremental cycle exercise in obese adolescents before (OB pre) (empty square) and after (OB post) (filled square) exercise training. Values are mean \pm SD. § $P < 0.05$ OB vs OB post.

4.1. Differences between OB and NW

Our findings suggest that pulmonary function in obese adolescents is altered; FEV1/FVC, ERV and FRC are significantly reduced and IC is significantly increased. The baseline alterations in resting pulmonary function were consistent with the findings reported by other studies in children (Inselma et al., 1993; Spathopoulos et al., 2009). Interestingly, ERV correlated with trunk fat ($r = -0.74$, $p < 0.0001$) confirming the potential influence of trunk fat mass on pulmonary mechanics, as reported previously (Ofir et al., 2007). Surprisingly, despite advantage of lower operating lung volume MIP was decreased in OB despite lack of significance. However, it was correlated with BMI ($r = -0.49$, $p = 0.005$) as established previously (Chlif et al., 2005).

During submaximal exercise we found higher oxygen uptake but similar ventilation in OB before EXT. This appears in contrast with previous studies in children and adults (Kaufman et al., 2007; Marinov et al., 2002; Ofir et al., 2007; Prado et al., 2009; Romagnoli et al., 2008) that found higher \dot{V}_{O_2} and \dot{V}_E in obese individuals at the same work rate during cycle ergometer exercise. The reason for the difference in our study is unclear but could be the result of a blunted ventilatory response as evidenced by \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} at rest and during submaximal exercise in OB when compared with NW.

EELV (at rest and during submaximal exercise) and EILV (during submaximal exercise and at peak exercise) were significantly reduced in OB when compared with NW, illustrating the impact of excess trunk adiposity on dynamic lung volumes (Parameswaran et al., 2006). In the present study, OB did not hyperinflate during exercise, which is consistent with results from a study examining normal-weight children showing that expiratory flow limitation was not associated with breathing at high lung volumes (Nourry et al., 2006). Nonetheless, our results contrast with studies in obese and normal-weight adults (Ofir et al., 2007) perhaps because in the present study, OB experienced lesser expiratory flow limitation.

OB subjects experienced increased exertional symptoms during submaximal exercise when compared to NW subjects, despite identical ventilation. At peak exercise, the same pattern is observed despite lack of significance: in OB compared to NW, exertional symptoms reached the same level for lower $\dot{V}_{O_{2\text{peak}}}$, power output and ventilation.

The consequences of specific ventilatory adaptations and exertional symptoms on maximal exercise performance (peak power output and $\dot{V}_{O_{2\text{peak}}}$) appear rather weak despite the well known decreased mechanical efficiency (Hulens et al., 2001) and $\dot{V}_{O_{2\text{peak}}}$ (expressed relative to body weight) in obesity. The relationship we found at peak exercise between EILV and $\dot{V}_{O_{2\text{peak}}}/\text{HRmax}$ can be interpreted as a favorable effect of breathing at higher operational lung volumes on cardiac output. However, a causal relationship cannot be ascertained.

Finally, these results point toward exertional symptoms as potentially contributory to OB's exercise limitation.

4.2. Physiological training effects in OB

There was no exercise training-induced change in resting lung function except for MIP, which increased (+14.4%). The absence of improvement in lung function can be explained by the lack of trunk fat mass alteration after EXT as opposed to Babb et al.'s recent study in obese adults (Babb et al., 2011). Subsequently, exercise training can only have a modest effect on resting lung function when it is not associated with reduction in trunk fat.

As expected, physical fitness was improved after EXT (+20%) in OB and associated with decreased perceptions of leg discomfort (70%). These improvements can be explained by the well known improvement in muscle metabolism and the greater lower limb

muscular mass (Hamilton et al., 1995) observed in our subjects. Decreased exertional dyspnea and breathing frequency, which is not systematically reported in normal weight children (Nourry et al., 2005b), may have also contributed to improved cardiorespiratory fitness.

After EXT, decreased respiratory frequency and exertional dyspnea during exercise reinforces the paradoxical idea that a ventilatory adaptation oriented toward higher pulmonary volumes (i.e. return to a more normal position, similar to observed NW values) is beneficial in OB. This alteration may minimize potential EFL development (Babb, 1999; Ofir et al., 2007). Furthermore, it may restore ventilation in the more advantageous part of the thoraco-pulmonary compliance curve. Nevertheless, this did not translate to significant attendant increase in V_T recruitment mitigating such a conclusion. These modifications in EELV and EILV cannot be explained by modifications in trunk fat in the present study unlike in Babb et al.'s study, in which similar increases in EELV were associated with a decrease in chest wall fat (Babb et al., 2011). Rather, it seems that increased inspiratory muscle strength contributed to the improved breathing mechanics observed in OB after EXT and may also contribute to the increased aerobic capacity after training as supported by the correlation between changes in EILV and $\dot{V}_{O_{2\text{peak}}}$. Furthermore, reduced exertional dyspnea is consistent with increased MIP as less central neural drive is required for a given force generated by the muscle (Chlif et al., 2007).

It is also possible that regular vigorous and regular increases in VE during exercise training could have reduced micro-atelectasis (Dronkers et al., 2008) and led to volume recruitment, improvement of lung compliance, attenuation of expiratory flow limitation and increased MIP. This remains speculative, as we did not measure micro-atelectasis.

Finally, since decrease in dyspnea seems out of proportion to the small physiological changes we observed, we cannot exclude the contribution of the potential alteration of the affective dimension of dyspnea after EXT (i.e. de-sensitization, improved self-efficacy related to breathing, reduced anxiety related to dyspnea). Unfortunately, this was not measured but may have contributed to improved exercise tolerance.

5. Limits

Owing to the onerous requirements of our study and the difficulty we encountered when recruiting healthy normal-weight volunteers, the NW group did not benefit from EXT. Pulmonary mechanics are scarcely documented in children (Nourry et al., 2005a, 2006). However, one study showed no difference in pulmonary volumes during exercise in highly aerobically trained and untrained prepubescent children (Nourry et al., 2005a). Hence, it appears unlikely that a 3-month exercise program would alter pulmonary volumes during exercise in a normal-weight control group. Furthermore, we did not include an untrained age and gender-paired group of obese adolescents. Nonetheless, it seems unlikely that the improvements in breathing mechanics are due to a habituation effect seeing as the end of protocol exercise testing was carried out 3 months after baseline testing and that HRmax did not differ between OB pre and OB post. Better-designed subsequent studies including untrained OB and trained NW groups should be carried out to better understand precise mechanisms underlying improved exercise tolerance in obese adolescents after EXT.

6. Conclusion

This study confirms the existence of specific exercise ventilatory responses associated to severe obesity in obese adolescents. These responses do not seem to greatly impact physical fitness of

this population despite greater exertional symptom during sub-maximal exercise. Three months of supervised exercise training are associated with improved exercise tolerance and dyspnea, though the mechanisms remain unclear. Improvements in maximal inspiratory pressure, breathing pattern and operating lung volumes may be contributory. This reinforces the importance of engaging in regular physical activity in order to improve exertional symptoms, especially in youth populations in which the management of obesity must be undertaken as early as possible.

Acknowledgments

This study was funded by the Chimie Sciences du Vivant Santé Biologie cluster of Joseph Fourier University, Grenoble I.

References

- Babb, T.G., 1999. Mechanical ventilatory constraints in aging, lung disease, and obesity: perspectives and brief review. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 31, S12–S22.
- Babb, T.G., Wyrick, B.L., Chase, P.J., Delorey, D.S., Rodder, S.G., Feng, M.Y., Ranasinghe, K.G., 2011. Weight loss via diet and exercise improves exercise breathing mechanics in obese men. *Chest* 140, 454–460.
- Chlif, M., Keochkerian, D., Feki, Y., Vaidie, A., Choquet, D., Ahmaidi, S., 2007. Inspiratory muscle activity during incremental exercise in obese men. *International Journal of Obesity* 31, 1456–1463.
- Chlif, M., Keochkerian, D., Mourlhon, C., Choquet, D., Ahmaidi, S., 2005. Noninvasive assessment of the tension-time index of inspiratory muscles at rest in obese male subjects. *International Journal of Obesity* 29, 1478–1483.
- Cole, T.J., Bellizzi, M.C., Flegal, K.M., Dietz, W.H., 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *British Medical Journal* 320, 1240–1243.
- Cooper, D.M., Kaplan, M.R., Baumgarten, L., Weiler-Ravell, D., Whipp, B.J., Wasserman, K., 1987. Coupling of ventilation and CO₂ production during exercise in children. *Pediatric Research* 21, 568–572.
- Dronkers, J., Veldman, A., Hoberg, E., van der Waal, C., van Meeteren, N., 2008. Prevention of pulmonary complications after upper abdominal surgery by preoperative intensive inspiratory muscle training: a randomized controlled pilot study. *Clinical Rehabilitation* 22, 134–142.
- Hamilton, A.L., Killian, K.J., Summers, E., Jones, N.L., 1995. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 152, 2021–2031.
- Hulens, M., Vansant, G., Lysens, R., Claessens, A.L., Muls, E., 2001. Exercise capacity in lean versus obese women. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 11, 305–309.
- Inselma, L.S., Milanese, A., Deurlou, A., 1993. Effect of obesity on pulmonary function in children. *Pediatric Pulmonology* 16, 130–137.
- Johnson, B.D., Weisman, I.M., Zeballos, R.J., Beck, K.C., 1999. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 116, 488–503.
- Jolliffe, C.J., Janssen, I., 2006. Vascular risks and management of obesity in children and adolescents. *Vascular Health and Risk Management* 2, 171–187.
- Kaufman, C., Kelly, A.S., Kaiser, D.R., Steinberger, J., Dengel, D.R., 2007. Aerobic-exercise training improves ventilatory efficiency in overweight children. *Pediatric Exercise Science* 19, 82–92.
- Laoutaris, I.D., Dritsas, A., Adamopoulos, S., Manginas, A., Gouziouta, A., Kallistratos, M.S., Kouloupoulou, M., Voudris, V., Cokkinos, D.V., Sfrakis, P., 2011. Benefits of physical training on exercise capacity, inspiratory muscle function, and quality of life in patients with ventricular assist devices long-term postimplantation. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 18, 33–40.
- Marinov, B., Kostianev, S., Turnovska, T., 2002. Ventilatory efficiency and rate of perceived exertion in obese and non-obese children performing standardized exercise. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 22, 254–260.
- Mead, J., 1980. Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. *American Review of Respiratory Disease* 121, 339–342.
- Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C.P., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D.C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O.F., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J., ATS/ERS Task Force, 2005. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* 26, 319–338.
- Must, A., 1996. Morbidity and mortality associated with elevated body weight in children and adolescents. *American Journal of Clinical Nutrition* 63, 445S–447S.
- Must, A., Jacques, P.F., Dallal, G.E., Bajema, C.J., Dietz, W.H., 1992. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *New England Journal of Medicine* 327, 1350–1355.
- Nourry, C., Deruelle, F., Fabre, C., Baquet, G., Bart, F., Grosbois, J.M., Berthoin, S., Mucci, P., 2005a. Exercise flow-volume loops in prepubescent aerobically trained children. *Journal of Applied Physiology* 99, 1912–1921.
- Nourry, C., Deruelle, F., Fabre, C., Baquet, G., Bart, F., Grosbois, J.M., Berthoin, S., Mucci, P., 2006. Evidence of ventilatory constraints in healthy exercising prepubescent children. *Pediatric Pulmonology* 41, 133–140.
- Nourry, C., Deruelle, F., Guinhouya, C., Baquet, G., Fabre, C., Bart, F., Berthoin, S., Mucci, P., 2005b. High-intensity intermittent running training improves pulmonary function and alters exercise breathing pattern in children. *European Journal of Applied Physiology* 94, 415–423.
- O'Donnell, D.E., Revill, S.M., Webb, K.A., 2001. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164, 770–777.
- Ofir, D., Laveneziana, P., Webb, K.A., O'Donnell, D.E., 2007. Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women. *Journal of Applied Physiology* 102, 2217–2226.
- Parameswaran, K., Todd, D.C., Soth, M., 2006. Altered respiratory physiology in obesity. *Canadian Respiratory Journal* 13, 203–210.
- Prado, D.M., Silva, A.G., Trombetta, I.C., Ribeiro, M.M., Nicolau, C.M., Guazzelli, I.C., Matos, L.N., Negrao, C.E., Villares, S.M., 2009. Weight loss associated with exercise training restores ventilatory efficiency in obese children. *International Journal of Sports Medicine* 30, 821–826.
- Romagnoli, I., Laveneziana, P., Cini, E.M., Palange, P., Valli, G., de Blasio, F., Gigliotti, F., Scano, G., 2008. Role of hyperinflation vs. deflation on dyspnoea in severely to extremely obese subjects. *Acta Physiologica* 193, 393–402.
- Ross, R., Leger, L., Morris, D., de Guise, J., Guardo, R., 1992. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *Journal of Applied Physiology* 72, 787–795.
- Ross, R., Rissanen, J., Pedwell, H., Clifford, J., Shragge, P., 1996. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. *Journal of Applied Physiology* 81, 2445–2455.
- Rowland, T.W., Cunningham, L.N., 1997. Development of ventilatory responses to exercise in normal white children: a longitudinal study. *Chest* 111, 327–332.
- Schiel, R., Beltschikow, W., Kramer, G., Stein, G., 2006. Overweight, obesity and elevated blood pressure in children and adolescents. *European Journal of Medical Research* 11, 97–101.
- Sinha, R., Fisch, G., Teague, B., Tamborlane, W.V., Banyas, B., Allen, K., Savoye, M., Rieger, V., Taksali, S., Barbetta, G., Sherwin, R.S., Caprio, S., 2002. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New England Journal of Medicine* 346, 802–810.
- Spathopoulos, D., Paraskakis, E., Trypsianis, G., Tsalkidis, A., Arvanitidou, V., Emporiadou, M., Bouros, D., Chatzimichael, A., 2009. The effect of obesity on pulmonary lung function of school aged children in Greece. *Pediatric Pulmonology* 44, 273–280.
- Wang, L.Y., Cerny, F.J., 2004. Ventilatory response to exercise in simulated obesity by chest loading. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 36, 780–786.
- Wasserman, K., 1987. In: Lea, Febiger (Eds.), *Principles of exercise testing and interpretation*. Philadelphia PA, USA.
- Whitaker, R.C., Wright, J.A., Pepe, M.S., Seidel, K.D., Dietz, W.H., 1997. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England Journal of Medicine* 337, 869–873.

- Publication numéro 5 -

Exercise training improves breathing strategy and performance during the six-minute walk test in obese adolescents

Monique Mendelson, Anne-Sophie Michallet, Claudine Perrin, Patrick Levy, Bernard Wuyam, Patrice Flore

Soumis à *Pediatric Obesity*, 1^{er} décembre 2013

Résumé

Objectif. L'objectif de cette étude était d'évaluer les réponses ventilatoires lors du test de marche de 6 minutes (TM6) dans une population d'adolescents obèses, avant et après un programme d'entraînement. Nous avons fait l'hypothèse que cette modalité d'exercice, qui met en jeu le port du poids, aggraverait la limitation ventilatoire à l'effort et qu'un programme d'exercice structuré permettrait de restaurer une respiration à plus haut niveau de volume pulmonaire en diminuant la contrainte ventilatoire et ainsi, améliorer la performance à l'effort.

Méthodes. Vingt adolescents obèses (OB) (âge: $14,5 \pm 1,5$ years; IMC: $34,0 \pm 4,7$ kg/m²) and 20 adolescents normo-pondérés (NP) appariés pour l'âge et le sexe ont effectué un TM6 pendant lequel les échanges gazeux et la limitation expiratoire de débit ont été mesurés.

Résultats. La distance parcourue lors du TM6 était plus faible ($-111,0$ m, 95% CI : $-160,1-62,0$; $p < 0,05$) dans OB et la dyspnée était plus élevée ($+0,78$ unités arbitraires, 95% CI : $0,091-3,27$; $p = 0,039$) par rapport au groupe NP. OB présentait une respiration à bas niveau de volume pulmonaire, reflétée par les niveaux de volumes pulmonaires de fin d'inspiration et d'expiration (EILV et EELV, respectivement) plus faibles ($p < 0,05$). La prévalence de la limitation expiratoire de débit était plus élevée (8 OB vs 2 NP, $p = 0,028$). Après entraînement, l'augmentation moyenne de la distance parcourue lors du TM6 était de $64,5$ mètres (95% CI : $28,1 - 100,9$; $p = 0,014$) et la diminution moyenne de dyspnée était de $1,62$ u.a. (95% CI : $0,47 - 2,71$, $p = 0,05$). OB présentait une respiration à plus haut niveau de volume pulmonaire (augmentations de EELV et de EILV lors du TM6, $p < 0,05$). L'amélioration de la performance était associée à une plus grande élévation de EILV à 6-min de marche ($r = 0,65$; $p = 0,025$).

Conclusion. Nos résultats suggèrent que l'entraînement peut améliorer la stratégie ventilatoire lors d'un exercice sous-maximal chez des adolescents obèses et que cette amélioration peut participer à une meilleure performance à l'exercice.

Exercise training improves breathing strategy and performance during the six-minute walk test in obese adolescents

Monique Mendelson^{a,b,c}, Anne-Sophie Michallet, Claudine Perrin^d, Patrick Levy^{a,b,c}, Bernard Wuyam^{a,b,c}, Patrice Flore^{a,b,c}

Affiliations

(a) Univ Grenoble Alps, HP2 laboratory, F-38000, Grenoble, France

(b) Inserm U1042, Grenoble, F-38000, France

(c) CHU Grenoble, EFCR and Sleep Laboratory, Grenoble, F-38000, France

(d) Grenoble University Hospital, Pediatrics Department, Grenoble, F-38000 France

ABSTRACT

Objectives. We aimed to examine ventilatory responses during the six-minute walk test in healthy-weight and obese adolescents before and after exercise training.

Methods. Twenty obese adolescents (OB) (age: 14.5 ± 1.5 years; BMI: 34.0 ± 4.7 kg/m²) and 20 age and gender-matched healthy-weight adolescents (HW) completed six-minute walk test during which breath-by-breath gas analysis and expiratory flow limitation were measured. OB participated in a 12-week exercise-training program.

Results. Distance achieved during the 6MWT was lower in OB participants (-111.0 m, 95%CI: -160.1 – 62.0 , $p < 0.05$) and exertional breathlessness was greater ($+0.78$ a.u., 95%CI: 0.091 – 3.27 , $p = 0.039$) when compared with HW. Obese adolescents breathed at lower lung volumes, as evidenced by lower end expiratory and end inspiratory lung volumes during exercise ($p < 0.05$). Prevalence of expFL (8 OB vs 2 HW, $p = 0.028$) and mean expFL ($14.9 \pm$

21.9 vs 5.32 ± 14.6 % VT, $p = 0.043$, in OB and HW) were greater in OB.

After exercise training, mean increase in the distance achieved during the 6MWT was 64.5 meters (95%CI: 28.1 – 100.9 , $p = 0.014$) and mean decrease in exertional breathlessness was 1.62 (95%CI: 0.47 – 2.71 , $p = 0.05$). Obese adolescents breathed at higher lung volumes, as evidenced by the increase in end inspiratory lung volume from rest to 6-min exercise (9.9 ± 13.4 vs 20.0 ± 13.6 %TLC, $p < 0.05$). Improved performance was associated with improved change in end inspiratory lung volume from rest to 6-min exercise ($r = 0.65$, $p = 0.025$).

Conclusion. Our results suggest that exercise training can improve breathing strategy during submaximal exercise in obese adolescents and that this increase is associated with greater exercise performance.

INTRODUCTION

Childhood obesity has reached epidemic proportions although its prevalence seems to have reached a plateau [1]. Obesity in childhood and adolescence is particularly alarming since it has been associated with increased cardiovascular mortality and morbidity in adulthood [2]. It has been suggested that the adverse effects of obesity can be countered by increasing physical activity, which leads to

higher cardiorespiratory fitness [3]. Non-physically active children are more likely to become non-physically active adults thus encouraging the development of physical activity habits in adolescents helps establish patterns that continue into adulthood [4]. Respiratory factors that accompany obesity such as increased work of breathing due to altered pulmonary function have been shown to contribute to increased risk of expiratory flow

limitation and exertional breathlessness [5]. Exertional breathlessness has been reported in obese children [6] and can be a barrier to the achievement of recommended levels of physical activity in this population. However, it remains unclear whether this breathlessness is due to the increased metabolic cost of locomotion associated with obesity, altered perception of effort or abnormal respiratory mechanics resulting from increased thoracic fat mass.

The increased metabolic cost of weight-bearing exercise in obesity (e.g. walking) is amplified for a given external work rate when compared with weight-supported exercise (e.g. cycling) [7]. However, most activities in daily life are weight bearing, therefore it is important to have access to a test that reflects and mirrors this type of activity. The six-minute walk test (6MWT) is classified to represent the most suitable method to assess the submaximal level of functional exercise capacity [8]. Validity and reproducibility of the 6MWT have been investigated in healthy children and in obese children and adolescents [9-11].

Exercise training has been shown to improve ventilatory efficiency [12, 13]. However, to our knowledge, the effects of exercise training on ventilatory constraint (expiratory flow limitation) and breathing strategy during a weight-bearing submaximal exercise in obese adolescents have yet to be examined.

Thus, the aims of the present study are to firstly describe ventilatory constraint and breathing strategy during submaximal exercise in healthy-weight and obese adolescents and secondly, before and after a 12-week supervised exercise-training program in obese adolescents. We hypothesized that obese adolescents would present expiratory flow limitation during the 6MWT compared to healthy-weight peers and that exercise training would improve ventilatory constraint thus leading to better exercise performance.

METHODS

Participants

Twenty obese adolescents (OB) and twenty age and gender-matched healthy-weight adolescents (HW) were included in this study. A complete

clinical examination was carried out by a physician to search for contraindications to exercise in all subjects. All subjects were free of cardiac or respiratory diseases. All participants were only physically active in school-based physical education, which consisted in 3 hours of moderate to high intensity exercises. The experimental protocol was approved by the local Ethics Committee (*Comité de Protection des Personnes Sud Est V: 2007-A00714-49*). Participants and their parents received a verbal description of the experiment and completed a written informed consent form. The OB group participated in a 12-week exercise-training program and were re-evaluated after exercise training. Participants were instructed not to change dietary habits.

Anthropometry

Standard measures of height and weight were made at the initial visit of the subjects.

Lung function

All subjects had standard spirometry and lung volume determinations (Medisoft Bodybox 5500, Dinan, Belgium) and all lung function tests were carried out by the same technician and followed the guidelines of the American Thoracic Society [14].

Six-minute walk test

The 6-minute walk test was performed in accordance with the American Thoracic Society guidelines [15]. Patients were asked to walk as fast as possible for 6 min. Only standardized phrases of encouragement were used during the test. Identical procedures were used before and after training.

Gas exchange measures

Inspired and expired gases were monitored continuously with measurement of breath-by-breath rate of oxygen consumption, carbon dioxide production and ventilation using the MetaMax 3B (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). Gas analyzers were calibrated prior to each test according to manufacturer's instructions. Gas exchange and ventilation were averaged to minute-by-minute values.

Expiratory flow limitation

We looked for expiratory flow limitation (expFL: %tidal volume or VT limited) and assessed variations in breathing strategy (end-expiratory lung volume i.e., EELV and end-inspiratory lung volume i.e., EILV) as recommended with the tidal flow volume loop method [16, 17].

We requested that subjects carry out a maximal inspiratory capacity (IC) every minute during the 6MWT. An investigator unaffiliated with the study determined expiratory flow limitation visually. ExpFL was computed as the percentage of the expiratory tidal flow-volume loop that met or exceeded the expiratory boundary of the maximal flow-volume loop and expressed as %VT, as described previously in children [18]. The tidal flow volume loops were plotted during exercise within the maximal flow-volume loop determined before exercise.

EELV was estimated from measurement of IC and total lung capacity (TLC) ($EELV = TLC - IC$) and reported as a percentage of TLC [$(EELV / TLC) * 100$]. End-inspiratory lung volume was calculated ($EILV = EELV + \text{tidal volume, VT}$) and expressed as a percentage of TLC.

Rating of perceived exertion

Rating of perceived exertion related to breathlessness was obtained at the end of the 6MWT using the Children's OMNI scale of perceived exertion (category range, 0-10) [19].

Exercise training

Obese adolescents participated in a 12-week supervised exercise-training (EXT) program consisting of two 60-min and one 120-min exercise sessions per week. The 60-min EXT sessions took place after school on Mondays and Fridays and the 120-min exercise session took place on Wednesday afternoon at the Fitness Center in the Grenoble University Hospital. EXT was supervised by a trained

exercise physiologist who constructed individualized training programs for each subject based on the results of their maximal incremental cycling exercise. EXT focused mainly on aerobic exercises (cycling, treadmill, rower) and initial aerobic exercise intensity was set at 60 % of maximal aerobic capacity and reached 80 % at the end of the EXT protocol. Exercise intensity was monitored by heart rates corresponding to the desired percentage of $\dot{V}O_{2peak}$. A short period of resistance training including exercises with resistance bands and adapted squats and push-ups were integrated in each EXT session (approximately 20% of the total duration). Compliance was assessed as the percentage of exercise sessions attended. Compliance with this exercise program was acceptable as the adolescents attended more than 85 % of the scheduled EXT sessions.

Statistical Analysis

All values are given as means \pm SD unless specified otherwise. Normality was assessed using tests of Skewness and Kurtosis and equality of variance was assessed by Levene's test. For all tests, a significance level of 0.05 was used. The two subgroups (OB and HW) were compared at rest and during the 6MWT with t-tests or the non-parametric Mann-Whitney test as appropriate. The OB group was compared at rest and during the 6MWT before (OB) and after (OB Post) exercise training with t-tests or the non-parametric Wilcoxon test, as appropriate. Categorical variables (i.e. presence of expiratory flow limitation) were compared between groups using chi-square tests. Relationships between different variables were assessed using Pearson or Spearman regression (depending on data distribution). Sample size was calculated on the basis of a 10% expected increase in $\dot{V}O_{2peak}$ after EXT (Kaufman et al. 2007). A $p < 0.05$ level of statistical significance was used for all analyses. The statistical analysis was performed using SPSS statistical software (version 20.0; SPSS Inc.).

RESULTS

Comparison between OB and NW

Participants' characteristics and lung function values are presented in Table 1. As expected, body mass and body mass index were greater in OB. Baseline lung function was within the normal range for both groups, however the forced expiratory volume in 1 sec to functional vital capacity ratio (FEV₁/FVC) was lower in OB.

Table 1. Participants' characteristics and lung function

	HW (n=20)	OB (n=20)	OB Post (n=20)
Age, yr	15.5 ± 1.5	14.5 ± 1.7	14.9 ± 1.6
Height, cm	167.8 ± 7.5	165.3 ± 8.1	167.5 ± 6.9
Weight, kg	57.5 ± 7.2	93.9 ± 17.9 *	94.1 ± 17.4
BMI, kg.m ⁻²	19.9 ± 1.4	34.0 ± 4.7 *	33.6 ± 4.6
Female/male	10/10	10/10	10/10
FVC, L	4.12 ± 0.72	3.91 ± 0.85	4.09 ± 0.85 §
% predicted	103 ± 10	105 ± 12	108 ± 11
FEV ₁ , L	3.63 ± 0.66	3.3 ± 0.71	3.41 ± 0.74 §
% predicted	103 ± 14	98 ± 12	99 ± 11
FEV ₁ /FVC, %	88.3 ± 4.7	82.1 ± 5.2 *	83.1 ± 7.4
TLC, L	5.81 ± 0.95	5.4 ± 1.0	5.6 ± 1.0
% predicted	116 ± 15	113 ± 12	115 ± 15
MIP, cm H ₂ O	108 ± 30.7	89.8 ± 24.6	107 ± 28.3§
% predicted			
MEP, cm H ₂ O	125.3 ± 38.9	107.3 ± 31.2	111.3 ± 37.2
% predicted			

Data is presented as mean±SD. FVC: functional vital Capacity; FEV₁: forced expiratory volume in 1 sec; TLC: total lung capacity; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure.

* p<0.05 between HW and OB; § p<0.05 between OB and OB Post.

Distance achieved during the 6MWT was lower in OB participants (-111.0 m, 95%CI: -160.1 – 62.0, p<0.05) and exertional breathlessness was greater (+0.78 a.u., 95% CI: 0.091 – 3.27, p=0.039) when compared with HW (Table 2).

VO₂ was greater at rest and during the 6MWT in OB compared with HW (Figure 1a). VE and HR were greater in OB at rest but did not differ between groups during submaximal exercise (Figure 1b and Figure 2, respectively).

Table 2. Six minute walk test

	HW (n=20)	OB (n=20)	OB Post (n=20)
Six minute walk test distance (m)	693.6 ± 64.3	582.5 ± 76.1 *	659.3 ± 78.7 §
Exertional breathlessness at end of test (a.u.)	4.1 ± 1.5	5.7 ± 2.3 *	4.1 ± 1.6 §
Expiratory flow limitation at rest, n (% of group)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Expiratory flow limitation during 6MWT, n (% of group)	2 (10%)	7 (35%) *	8 (40%)
Mean expiratory flow limitation during 6MWT (%VT)	5.3 ± 14.6	14.9 ± 21.9 *	7.6 ± 13.2
EELV/TLC, difference from rest to 6-min exercise	-2.2 ± 8.1	-2.1 ± 13.4	-0.9 ± 7.4
EILV/TLC, difference from rest to 6-min exercise	21.7 ± 14.3 *	9.9 ± 13.4	20.0 ± 13.6 §

Data is presented as mean±SD. a.u.: arbitrary units.

* p<0.05 between HW and OB; § p<0.05 between OB and OB Post.

Neither group presented expFL at rest. During the 6MWT, 8 OB participants (40%) and 2 HW participants (10%) (p=0.028). Mean expFL during submaximal exercise was greater in OB (14.9 ± 21.9 vs 5.32 ± 14.6 % VT, p=0.043, in OB and HW respectively).

At rest and during the entire 6MWT, EELV was lower in OB (Figure 3a), indicating that OB breathing at lower lung volumes compared with HW. EILV was lower at the 3rd and 6th minute of the 6MWT in OB.

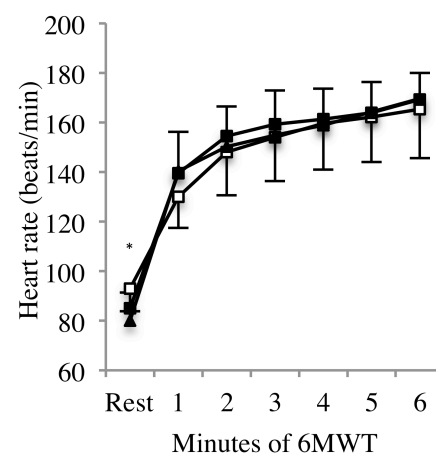


Figure 2. Heart rate responses during the 6MWT in healthy-weight (triangle) and obese (OB) adolescents before (OB pre, empty square) and after (square) exercise training. Values are mean ± SD. * p<0.05 OB vs HW. § p<0.05 OB vs OB post-EXT.

Effects of exercise training in OB

After EXT, body mass and body mass index remained unchanged (Table 1). Pulmonary function improved as evidenced by increased FEV1, FVC and maximal inspiratory pressure (MIP) (Table 1).

Mean increase in the distance achieved during the 6MWT was 64.5 meters (95% CI: 28.1 – 100.9, $p=0.014$) and mean decrease in exertional breathlessness was 1.62 (95% CI: 0.47 – 2.71, $p=0.05$) (Table 2).

After EXT, despite unchanged $\dot{V}^E O_2$, VE and HR (Figure 1 and 2), EELV increased at the 2nd, 3rd and 5th minute and EILV increased at the 1st, 2nd and 5th minute (Figure 3b) indicating that OB participants breathed at higher lung volumes.

We found an association between improvement in 6MWT distance and changes in EILV variation from rest to 6-min exercise after EXT ($r=0.64$; $r^2=0.41$; $p=0.025$).

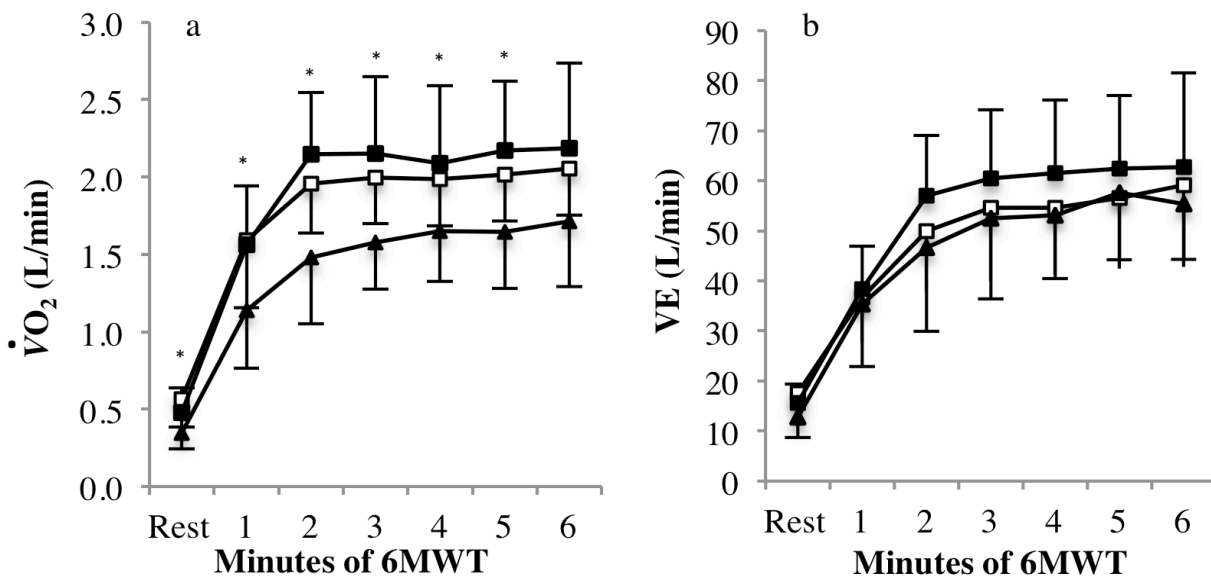


Figure 1. Oxygen consumption ($\dot{V}^E O_2$) and minute ventilation (VE) measured at rest and at each minute during the 6MWT in obese (empty square before EXT; full-square after EXT) and healthy-weight (triangle) adolescents. Values are mean \pm SD. * $p < 0.05$ OB vs HW. § $p < 0.05$ OB vs OB post-EXT.

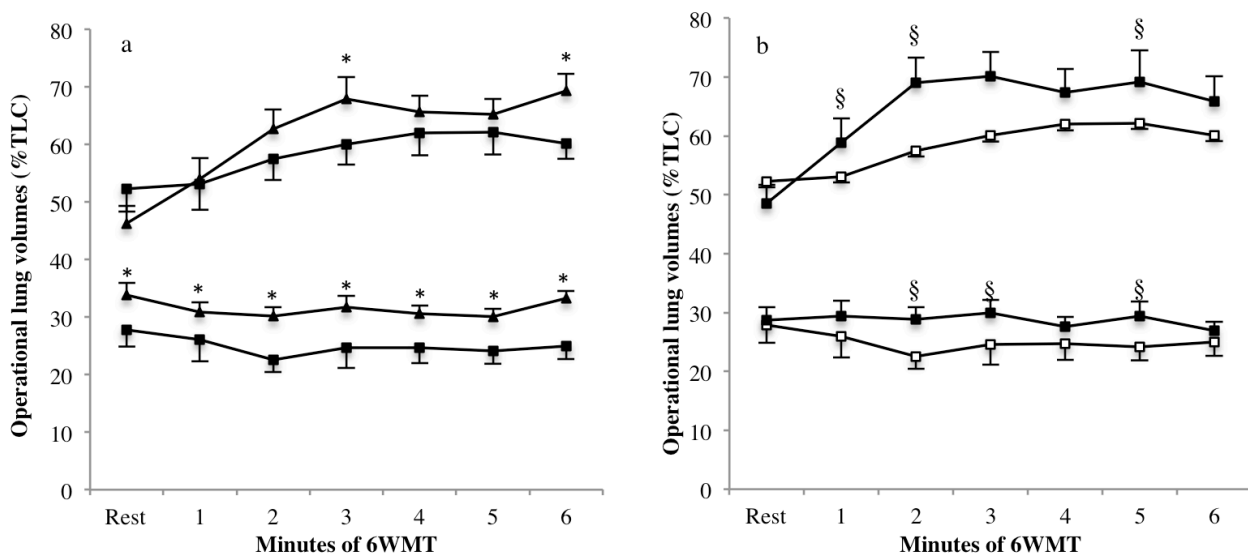


Figure 3. Changes operational lung volumes during 6MWT in healthy-weight (triangle) and obese (OB) adolescents before (OB pre, empty square) and after (square) exercise training. Values are presented with standard error of mean (SEM) for clarity purposes. * $p < 0.05$ OB vs HW. § $p < 0.05$ OB vs OB post-EXT.

DISCUSSION

The main finding of the present study is that a 3-month supervised exercise-training program increases 6MWT performance in obese adolescents. This improved exercise performance was accompanied by a decrease in exertional breathlessness and increased operating lung volumes.

Differences between OB and HW

HW adolescents achieved a greater distance on the 6MWT when compared with OB, which is consistent with previous studies in children and adolescents [11]. Greater $\dot{V}O_2$ at rest and during the 6MWT observed in OB compared with HW reflects the oxygen cost of moving their larger body mass against gravity and is consistent with previous results [20].

We found increased prevalence and severity of expFL in the OB adolescents compared with HW. Our results are consistent with a recent study assessing expFL and breathing strategies in overweight adolescents during a six-minute step [20].

OB adolescents breathed at lower lung volumes during the 6MWT as evidenced by lower EELV (at rest and during submaximal exercise) and EILV (during submaximal exercise), consequently illustrating the impact of excess trunk adiposity on dynamic lung volumes [21]. This is consistent with previous results also observed in obese adolescents during a cycling exercise [22]. We did not observe dynamic hyperinflation in the OB and HW participants who presented expFL, which is consistent with previous studies in overweight and healthy-weight children [18, 20]. Dynamic hyperinflation is a breathing strategy employed by individuals with expFL during which EELV is increased [16]. The reason participants in the present study did not present dynamic hyperinflation is most likely due to the submaximal nature of the test as well as the short time frame (6 minutes).

Physiological effects of exercise training in OB

OB adolescents increased their distance achieved during the 6MWT after EXT. Similar results have been observed in overweight

children and adolescents after a weight-reducing program, including diet and exercise [23].

After EXT, OB adolescents breathed at higher lung volumes (reaching the values of HW), as indicated by increased EELV and EILV. The association we observed between changes in 6MWT distance and variation in EILV from rest to 6 min exercise suggests that breathing at higher lung volumes had a positive impact on exercise performance. One potential mechanism illustrating the beneficial effect of breathing at higher lung volumes could be that ventilation is restored in the more advantageous part of the thoraco-pulmonary compliance curve. This adaptation has been shown to minimize the development of expFL [24, 25].

We did not observe a decrease in the prevalence of expFL or mean expFL after EXT in OB adolescents. However, the expFL we observed in OB participants after EXT was mild to moderate (mean = 7.6 ± 13.2 % VT), thus we believe that it did not limit submaximal exercise performance.

After EXT, OB reported decreased exertional breathlessness at the end of the 6MWT. However, we did not measure the affective dimension of breathlessness (improved self-efficacy related to breathing, reduced anxiety related to breathlessness) therefore we cannot exclude its potential effect on improved exercise tolerance after EXT. Improvement of exertional breathlessness is of notable importance in youth obesity and could contribute to increasing daily free-living physical activity. In fact, we observed increased objectively measured physical activity in OB after EXT (i.e. steps per day: 11837.4 ± 2972.8 vs 8946.5 ± 3589.5 , $p < 0.06$, results presented in an article submitted to *Pediatrics*).

One potential mechanism to explain the improved breathing strategy and exertional dyspnea observed in OB is greater inspiratory muscle strength, as evidenced by increased MIP.

Some limitations should be taken into consideration when interpreting the data of our study. One of them is the lack of a longitudinal OB control group as well as a trained group of HW adolescents. Furthermore, it would be interesting to carry out a maximal exercise to

see if expFL limits exercise performance during a weight-bearing maximal exercise (i.e. treadmill) in obese adolescents.

CONCLUSION

This study confirms the existence of specific exercise ventilatory responses during

submaximal exercise in obese adolescents (i.e. breathing at lower lung volumes and expiratory flow limitation). Exercise training enables obese adolescents to improve performance on the 6MWT, modify their breathing strategy (breathing at higher lung volumes) and experience less exertional breathlessness.

REFERENCES

1. Olds T, Maher C, Zumin S, Peneau S, Lioret S, Castetbon K, et al. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. *Int J Pediatr Obes* 2011; 6: 342-60.
2. Mossberg HO. 40-year follow-up of overweight children. *Lancet* 1989; 2: 491-3.
3. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjostrom M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1-11.
4. Powell KE, Dysinger W. Childhood participation in organized school sports and physical education as precursors of adult physical activity. *Am J Prev Med* 1987; 3: 276-81.
5. Wang LY, Cerny FJ. Ventilatory response to exercise in simulated obesity by chest loading. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 780-6.
6. Marinov B, Kostianev S, Turnovska T. Ventilatory efficiency and rate of perceived exertion in obese and non-obese children performing standardized exercise. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22: 254-60.
7. Lafortuna CL, Agosti F, Galli R, Busti C, Lazzer S, Sartorio A. The energetic and cardiovascular response to treadmill walking and cycle ergometer exercise in obese women. *Eur J Appl Physiol* 2008; 103: 707-17.
8. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003; 48: 783-5.
9. Li AM, Yin J, Yu CC, Tsang T, So HK, Wong E, et al. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J* 2005; 25: 1057-60.
10. Morinder G, Mattsson E, Sollander C, Marcus C, Larsson UE. Six-minute walk test in obese children and adolescents: reproducibility and validity. *Physiother Res Int* 2009; 14: 91-104.
11. Vanhelst J, Fardy PS, Salleron J, Beghin L. The six-minute walk test in obese youth: reproducibility, validity, and prediction equation to assess aerobic power. *Disabil Rehabil* 2013; 35: 479-82.
12. Prado DM, Silva AG, Trombetta IC, Ribeiro MM, Nicolau CM, Guazzelli IC, et al. Weight Loss Associated with Exercise Training Restores Ventilatory Efficiency in Obese Children. *Int J Sports Med* 2009.
13. Kaufman C, Kelly AS, Kaiser DR, Steinberger J, Dengel DR. Aerobic-exercise training improves ventilatory efficiency in overweight children. *Pediatr Exerc Sci* 2007; 19: 82-92.
14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
15. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
16. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999; 116: 488-503.
17. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
18. Nourry C, Deruelle F, Fabre C, Baquet G, Bart F, Grosbois JM, et al. Evidence of ventilatory constraints in healthy exercising prepubescent children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 133-40.
19. Utter AC, Robertson RJ, Nieman DC, Kang J. Children's OMNI Scale of Perceived Exertion: walking/running evaluation. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 139-44.
20. Gibson N, Johnston K, Bear N, Stick S, Logie K, Hall GL. Expiratory flow limitation and breathing strategies in overweight adolescents during submaximal exercise. *Int J Obes (Lond)* 2013.
21. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 2006; 13: 203-10.
22. Mendelson M, Michallet AS, Esteve F, Perrin C, Levy P, Wuyam B, et al. Ventilatory responses to exercise training in obese adolescents. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 184: 73-9.
23. Geiger R, Willeit J, Rummel M, Hogler W, Stubing K, Strasak A, et al. Six-minute walk distance in overweight children and adolescents: effects of a weight-reducing program. *J Pediatr* 2011; 158: 447-51.
24. Babb TG. Mechanical ventilatory constraints in aging, lung disease, and obesity: perspectives and brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: S12-22.
25. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, O'Donnell DE. Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2217-26.

2.4 Impact d'un programme d'exercice seul, sans restriction calorique sur le risque cardiovasculaire et métabolique de l'adolescent obèse

La prévalence de l'insulino-résistance et des anomalies vasculaires précoces prédictives d'accidents cardiovasculaires à l'âge adulte est élevée chez le jeune obèse. L'insulino-résistance, majorée à l'adolescence, est déterminante dans la genèse des anomalies vasculaires. L'inflammation bas-grade est un facteur aggravant voire déclencheur de chacune de ces anomalies. L'adolescent obèse constitue un modèle permettant d'étudier l'installation des anomalies vasculaires et métaboliques ainsi que leur relation avec l'inflammation. Cette dernière n'a pas été explorée de façon exhaustive dans la littérature. Compte tenu des effets bénéfiques de l'activité physique sur la santé cardiovasculaire et métabolique et de la difficulté à maintenir une perte de poids dans la durée, nous avons voulu vérifier l'effet d'un programme d'exercice structuré (sans restriction calorique) sur des marqueurs pré-cliniques de morbidité métabolique et vasculaire, le statut inflammatoire, la composition corporelle (en particulier la masse grasse viscérale) et les niveaux d'activité physique.

- Publication numéro 6 -

Impact of exercise training without caloric restriction on inflammation, insulin resistance, and visceral fat mass in obese adolescents

Monique Mendelson, Anne-Sophie Michallet, Denis Monneret, Claudine Perrin, François Estève, Patrice Faure, Patrick Lévy, Bernard Wuyam, Patrice Flore

En cours de soumission à Pediatric Obesity

Ce travail a été présenté sous forme de communication orale :

XVe Congrès International de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives, Grenoble, octobre 2013, communication orale.

V^e Congrès Commun Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport & Société Française de Traumatologie du Sport, Grenoble, octobre 2012, communication orale.

Prix du jeune chercheur 2012

Résumé

Introduction. L'objectif de cette étude était de rechercher des marqueurs pré-cliniques simples de morbidité métabolique et vasculaire, leur lien avec le statut inflammatoire de l'adolescent obèse et à apprécier l'impact de l'exercice sans restriction calorique sur ces marqueurs. Nous avons fait l'hypothèse qu'un programme d'exercice physique, comme seule modalité de traitement pouvait améliorer les marqueurs pré cliniques des atteintes métaboliques et vasculaires en lien avec l'amélioration du statut anti inflammatoire, indépendamment d'une perte de poids mais grâce à une évolution favorable de la composition corporelle.

Méthodes. Vingt adolescents obèses (OB) (âge : $14,5 \pm 1,7$ années; IMC : $34,0 \pm 4,7$ kg.m⁻²) et vingt adolescents normo-pondérés (C) (âge : $15,1 \pm 1,5$ années ; IMC : $19,9 \pm 1,4$ kg.m⁻²) des deux sexes (10 filles, 10 garçons) ont été inclus dans cette étude. Nous avons déterminé la composition corporelle par IRM, la fonction endothéliale par tonométrie artérielle périphérique, les marqueurs inflammatoires sériques (cytokines pro- et anti-inflammatoires) par multiplex, et la protéine C réactive ultra-sensible (CRP_{us}) ainsi que le profil lipidique et l'équilibre glycémique. Le groupe OB a été réévalué après 12 semaines d'entraînement (OB Post).

Résultats. Les masses grasses totale, abdominale et viscérale étaient plus élevées dans OB ($p < 0,05$). IL-1Ra, sTNF α -rII, TNF α , CRP_{us}, l'insuline et HOMA2-IR étaient augmentés. La fonction endothéliale ne différait pas entre les deux groupes. Les triglycérides étaient plus élevés et le HDL-c plus faible dans OB. Après entraînement, seule la masse grasse totale a diminué, malgré un poids inchangé. Les marqueurs inflammatoires, IL-1Ra et IP-10 ont diminué ainsi que l'insuline et HOMA2-IR. Le sous-groupe de participants ayant perdu le plus de masse grasse viscérale présentait une amélioration plus marquée des marqueurs inflammatoires et de l'insulino-résistance.

Conclusion. Nos résultats confirment la présence d'anomalies métaboliques précoces chez le jeune obèse. Un programme d'exercice structuré, sans restriction calorique, améliore la composition corporelle et corrige en partie les anomalies métaboliques (insulino-résistance notamment) déjà installées mais pourrait aussi influencer favorablement le remodelage vasculaire (diminution de l'adhésion lymphocytaire liée à celle de IP-10), soulignant son intérêt malgré l'absence de perte de poids.

Impact of exercise training without caloric restriction on inflammation, insulin resistance, and visceral fat mass in obese adolescents

Monique Mendelson^{1,2}, Anne-Sophie Michallet^{1,2}, Denis Monneret^{1,3}, Claudine Perrin⁴, François Estève⁵, Pascale Roux Lombard⁶, Patrice Faure^{1,3}, Patrick Lévy^{1,2}, Jean-Louis Pépin^{1,2}, Bernard Wuyam^{1,2}, Patrice Flore^{1,2}

Affiliations

- (1) Univ Grenoble Alpes, HP2 Laboratory, Grenoble, France
- (2) Inserm U1042, Grenoble, France
- (3) Grenoble University Hospital, Grenoble, France
- (4) Grenoble University Hospital, Pediatrics Department, Grenoble, F-38000 France
- (5) CHU de Grenoble, SCRIMM-Sud, Département d'imagerie, Grenoble, 38000, France
- (6) Service d'Immunologie et d'Allergologie, Hôpitaux Universitaires et Université de Genève, Suisse

ABSTRACT

Aims. The aim of this study was to evaluate the impact of a 12-week exercise-training program (without caloric restriction) for improving obese adolescents' cardio-metabolic and vascular risk profiles (including inflammation, oxidative stress, endothelial function, lipid profile).

Methods. We measured systemic markers of oxidation (F2t-isoprostanes, thiols, and total antioxidant status), inflammation (cytokines, leptin, adiponectin), metabolic variables (insulin, glucose, lipid profile, lipid oxidation during exercise) and endothelial function (RH-PAT) in 20 obese adolescents (OB) (age: 14.5±1.5 years; BMI: 34.0±4.7 kg.m⁻²) and 20 age and gender-matched healthy-weight adolescents (HW). Body composition was assessed by magnetic resonance imagery. Peak aerobic capacity and maximal fat oxidation were evaluated during specific incremental exercise tests. OB participated in a 12-week exercise-training program.

Results. When compared with HW, OB presented lower peak aerobic capacity (24.2±5.9 vs 39.8±8.3 mL.kg⁻¹.min⁻¹, p<0.05) and maximal fat oxidation (p<0.05). OB displayed elevated F2t-Isoprostanes (20.5±6.7 vs 13.41±4.25 ng.mmol⁻¹ creatinine), IL-1Ra (1794.8±532.2 vs

835.1±1027.4 pg.mL⁻¹), TNFα (2.05±1.18 vs 1.46±0.97 pg.mL⁻¹) and sTNFα-rII, leptin, insulin, HOMA2-IR, triglycerides and lower adiponectin and high-density-lipoprotein cholesterol (all p<0.05).

After exercise training, despite lack of weight loss, VO_{2peak} and maximal fat oxidation increased (p<0.05). Inflammatory profile improved as evidenced by decreases in IL-1Ra and IP-10 (p<0.05). Insulin and HOMA2-IR decreased (14.8±1.5 vs 10.2±4.2 μUI.mL⁻¹ and 1.92±0.82 vs 1.32±0.56, respectively, p<0.05). Change in visceral fat mass was inversely associated with change in maximal fat oxidation (r=-0.54; p=0.024). The subgroup of participants who lost visceral fat mass showed greater improvements in triglycerides and insulin-resistance (HOMA2-IR, HOMA2-%B and HOMA2-%S).

Conclusion. Our data confirmed the role of exercise training on inflammatory profile and insulin-resistance of obese adolescents in the absence of weight loss. However those who lost a greater amount of visceral fat mass showed greater benefits in terms of decreased insulin profile and triglycerides.

INTRODUCTION

Childhood obesity has reached epidemic proportions despite major efforts to encourage weight loss. Obesity in adolescence predicts a broad range of later health problems including an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality (Srinivasan et al. 1996). The prevalence of insulin-resistance (IR) and cardiovascular abnormalities that are predictive of cardiovascular disease in adulthood are increased in youth obesity (Weiss et al. 2004). Obesity, low-grade inflammation, insulin resistance and oxidative stress often occur in concert, and are potential triggers of early vascular damage in obese children (Tounian et al. 2010).

Endothelial dysfunction (Ribeiro et al. 2005; Aggoun et al. 2008), inflammation (Giordano et al. 2011; Pedrosa et al. 2011) and oxidative stress (Araki et al. 2010; Codoner-Franch et al. 2010; Oliver et al. 2010) have been observed in obese children and adolescents. The association of these risk factors allows better understanding of the initiation and progression of obesity-related arterial diseases in youth.

Obese adolescents provide an interesting model to explore the initiation of cardiovascular and metabolic abnormalities. It is well known that in lean (Hannon et al. 2006) and obese children (Brandou et al. 2005), puberty reduces insulin-sensitivity and triggers hyperinsulinaemia both of which are related to endothelial dysfunction (Kim et al. 2006).

Previous studies have reported beneficial effects of EXT on endothelial function, insulin-resistance and markers of inflammation in children and adolescents (Kelly et al. 2004; Bell et al. 2007). Some authors have shown an association between alteration of body weight and body composition (in adults) and improvements of endothelial function and insulin-resistance (Christiansen et al. 2010; Tryggestad et al. 2012), while as others have found improved insulin sensibility independently of changes of body composition (Bell et al. 2007). These authors did not measure visceral fat, which has been shown to be an independent cardiovascular risk factor (Bjorntorp 1997) particularly in obese

adolescents, in which cardiovascular morbidity is being installed.

The aim of the present study was to characterize obese adolescents' cardio-metabolic and vascular risk profiles (including inflammation, oxidative stress, endothelial function, lipid profile) and to evaluate the effect of exercise training alone (without caloric restriction) on this risk profile. We hypothesized that exercise training alone would improve the cardiovascular and metabolic risk factors in obese adolescents as a result of changes in body composition and particularly a decrease in visceral fat, despite lack of weight loss.

METHODS

Subjects

Twenty obese adolescents (OB) and twenty age and gender-matched normal-weight adolescents (NW) completed this study. A complete clinical examination was carried out by a physician to search for contraindications to exercise in all subjects. All subjects were free of cardiac or respiratory diseases. All participants were only physically active in school-based physical education, which consisted in 3 hours of moderate to high intensity exercises. The experimental protocol was approved by the local Ethics Committee (*Comité de Protection des Personnes Sud Est V: 2007-A00714-49*). All subjects and their parents received a verbal description of the experiment and completed a written informed consent form. The OB group participated in a 12-week exercise-training program and were re-evaluated after ET (Post-ET). Subjects were instructed not to change dietary habits. Dietary habits were evaluated with the REAP-S (Rapid Eating Assessment for Participants-Short Version) (Segal-Isaacson et al. 2004). Sample size was calculated on the basis of a 10% expected increase in VO_{2peak} values after training in obese adolescents (Kaufman et al. 2007).

Body composition

Standard measures of height and weight were made at the initial visit of the subjects.

Fat distribution

Whole body Magnetic Resonance Imagery (MRI) allowing for total fat and lean mass determinations were obtained on a General Electric Signa Advantage 1.5-tesla scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) using a validated protocol (Ross et al. 1992) (Ross 1992). In addition, we developed a standardized protocol for the differentiation of abdominal fat within trunk fat mass. Two sets of 10 images extended from L4-L5 to the diaphragm domes and the other set extended from the diaphragm domes to C6-C7. The images were analyzed manually with homemade software (Matlab R2006, The Math Works, Inc. Natick, MA 01760-2098 USA) allowing adipose tissue identification. Whole body adipose tissue and lean tissue volume was calculated by adding the volumes of truncated pyramids (Ross et al. 1996). Images were obtained and analyzed by the same observer.

Blood Collection/Analysis

After an overnight fast, a blood sample was drawn by vena puncture for analysis of lipids, blood glucose, insulin, CRP, leptin and adiponectin. Blood glucose, cholesterol, and triglycerides were determined by colorimetric reflectance spectrophotometry. Insulin was determined by chemiluminescent immunoassay. Based on the fasting plasma concentrations of glucose and insulin, the level of insulin resistance was calculated using the homeostasis model assessment of insulin resistance, version 2 (HOMA2-IR) of 1998 (software available at <http://www.dtu.ox.ac.uk/>) (Levy et al. 1998). The serum profile of an extensive panel of nine chemokines was measured by multiplex beads immunoassays (Fluorokine MAP Multiplex Human Cytokine Panel and Obesity Panel; R&D Systems) and read by the Bioplex 200 array reader (Bio-Rad Laboratories), which used Luminex xMAP technology (Luminex Corporation). CRP was measured with an ultra-sensitive assay using rate nephelometry. Urinary 15-F_{2t}-isoprostanes concentrations were quantified by liquid chromatography coupled to electrospray source ionization–tandem mass spectrometry (LC–ESI–MS/MS), after immunoextraction as previously described (Monneret et al. 2010).

Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry

Flow mediated arterial vasodilatation was assessed by reactive hyperemia (RH-PAT) with finger plethysmographic methodology using Endo-PAT device (Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel). As previously described (Kuvin et al. 2003), two finger probes were put on the indexes of both hands. The probes were inflated with uniform pressure (near diastolic blood pressure) to the surface of the distal finger throughout the test and they measured pulse volume change and arterial pulse wave amplitude. Patients were comfortably settled in supine position in a quiet room with neutral temperature. A blood pressure cuff was placed above the elbow. The reactive hyperemia test consisted of three stages: baseline pulse amplitude was recorded during five minutes, then brachial arterial flow was interrupted for 5 minutes by inflating the cuff 60mmHg above systolic pressure then the cuff was suddenly deflated for 5 minutes of post-occlusion recording. As previously published, RH-PAT index was calculated as the natural logarithm of the average amplitude of PAT signal after 90 to 120 second deflation divided by average amplitude of the PAT signal during 210 second prior the cuff inflation (Hamburg et al. 2008).

Maximal exercise testing

Subjects performed a maximal progressive exercise test to exhaustion on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoselect, Medisoft, Dinant, Belgium). Exercise began at 30 W and power output was increased by 20 W every 2 minutes until exhaustion.

ECG, heart rate (HR) (ECG, Schiller, CardioLaptop AT-110, Switzerland), ratings of exertional dyspnea and leg discomfort (0-10 on a visual analog scale), and gas exchange (Ergocard, Medisoft, Belgium) were monitored.

Peak VO₂ was defined as the highest VO₂ that could be sustained for at least 30 seconds during the last stage of cycling exercise (CE). It was compared to predicted normal values (Wasserman, 1987) accounting for gender, height and ideal body weight calculated from

the IOTF C-25 centile of the International Obesity Task Force which is the limit beyond overweight is defined (Cole et al., 2000).

Lipid oxidation during submaximal exercise

All subjects completed a submaximal exercise test in the morning, after an overnight fast. A 2-min recording of resting ventilation and respiratory exchange ratio parameters was performed to obtain stable values followed by the submaximal exercise test. The test followed the procedures of Brun et al. (Brun et al. 2007). A 3-min warm-up at 20% was followed by four 6-min steady-state workloads at 30, 40, 50 and 60% of their maximal aerobic power, previously determined during the maximal exercise test. In order to avoid hyperventilation before exercise, subjects were not allowed to start cycling if RER was greater than 0.85.

The Lipoxmax is the exercise intensity at which lipid oxidation induced by increasing intensity reaches a maximum (maximal fat oxidation rate: MFO) and after which it decreases as carbohydrates becomes the predominant fuel. MFO and Lipoxmax were assessed using indirect calorimetry. Calculation of carbohydrate and lipid oxidation rates was assessed from gas exchange measurements during the last 2 min of each workload period and according to the non-protein respiratory quotient technique as described previously (Brun et al. 2007).

Exercise training

Obese adolescents participated in a 12-week supervised exercise-training (EXT) program consisting of two 60-min and one 120-min exercise sessions per week. The 60-min EXT sessions took place after school on Mondays and Fridays and the 120-min exercise session took place on Wednesday afternoon at the Fitness Center in the Grenoble University Hospital. EXT was supervised by a trained exercise physiologist who constructed individualized training programs for each subject based on the results of their maximal incremental cycling exercise. EXT focused mainly on aerobic exercises (cycling, treadmill, rower) and initial aerobic exercise intensity was

set at 60 % of VO_{2peak} and reached 80 % at the end of the EXT protocol. Exercise intensity was monitored by heart rates corresponding to the desired percentage of VO_{2peak} . A short period of resistance training including exercises with resistance bands and adapted squats and push-ups were integrated in each EXT session (approximately 20% of the duration). Compliance was assessed as the percentage of exercise sessions attended. Compliance with this exercise program was acceptable as the adolescents attended more than 85 % of the scheduled EXT sessions.

Statistical analysis

Results are expressed as mean \pm standard deviation (SD). Normality was assessed using tests of Skewness and Kurtosis and equality of variance was assessed by Levene's test. The two subgroups (OB and NW) were compared with the Mann-Whitney test or independent t tests, depending on normality. Comparisons before (OB) and after exercise training (OB post) in obese adolescents were made using paired t tests and Wilcoxon signed-rank tests, depending on normality. A subgroup analysis based on visceral fat mass loss/gain used a similar approach. Relationships between different variables were assessed using Pearson or Spearman's regressions (depending on data distribution). A $p < 0.05$ level of statistical significance was used for all analyses. The statistical analysis was performed using statistical software (StatView version 5, SAS institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Comparison between obese and normal-weight adolescents

Subjects' characteristics are shown in Table 1. As expected, body weight, body mass index, fat mass, abdominal fat mass and visceral fat mass were greater in OB compared with NW. IL-1Ra, sTNFa-rII, TNF- α , hsCRP, leptin and were increased in OB while as adiponectin was decreased (Figure 1 and Table 1). Insulin, HOMA2-IR, HOMA2-%B were increased and HOMA-2%S was decreased in OB compared

with controls. HDL-c was decreased and triglycerides increased (Table 1).

As shown in Figure 2, RHI did not differ between NW and OB.

OB showed signs of oxidative stress, as evidenced by lower thiols, total antioxidant status and greater 15-F_{2t}-isoprostane (Table 1).

Cardiorespiratory fitness and lipid oxidation

Cardiorespiratory fitness (VO_{2peak}), Lipoxmax (watt) and maximal fat oxidation were decreased in OB (Table 2).

Effects of exercise training in obese adolescents

Following exercise training (EXT), total fat mass decreased and total and lower limb lean mass increased while as body weight, abdominal and visceral fat mass remained unchanged (Table 1). IL-1Ra and IP-10 decreased (Figure 1). Insulin and HOMA2-IR, HOMA2-%B decreased and HOMA2-%S increased. Total antioxidant status increased (p=0.032) (Figure 1).

Cardiorespiratory fitness and lipid oxidation

VO_{2peak}, Lipoxmax (watt), maximal fat oxidation (mg/min and mg/kg lean mass/min) were improved after EXT. Modification of visceral fat mass was inversely associated with the change in maximal fat oxidation (r=-0.54; p=0.024).

Effects of modification of visceral fat mass

The subgroup of participants presenting visceral fat gain significantly increased their total cholesterol and LDL-cholesterol (Table 3). On the other hand, those presenting visceral fat loss presented decreased triglycerides and HOMA2-IR, HOMA2-%B and HOMA2-%S.

DISCUSSION

The main result of the present study is that obese adolescents present an inflammatory profile, signs of insulin-resistance but no endothelial dysfunction when compared with normal-weight peers. Exercise training improves the inflammatory profile and insulin-resistance. The subgroup of participants who lose a greater amount of visceral fat mass have

greater benefits on their triglycerides and insulin-profile.

Differences between OB and NW

Inflammation, insulin-resistance, lipid profile, oxidative stress and endothelial function

We found signs of low-grade inflammation in obese adolescents, as evidenced by increased IL-1Ra, sTNF α -rII, TNF α , hsCRP and adiponectin. This result is consistent with previous studies (Kelly et al. 2004; Giordano et al. 2011; Pedrosa et al. 2011; Stoppa-Vaucher et al. 2012). Obese adolescents also displayed signs of oxidative stress as evidenced by greater isoprostanes, thiols and total antioxidant status, which is consistent with previous studies (Araki et al. 2010; Codoner-Franch et al. 2010; Oliver et al. 2010) and present greater low grade inflammation. Lipid profile and insulin-sensitivity was also altered in obese adolescents as evidenced by increased insulin, HOMA2-IR (%B and %S), triglycerides and decreased HDL-c, which confirm previous results (Thivel et al. 2009) and highlight the premature morbidity in this population. On the other hand, no difference in RHI was observed between the OB and NW groups. Studies using flow mediated dilatation in children, which measures the effect of endothelial reactivity on brachial artery diameter, have shown up to 50% reduction in obese children (Aggoun et al., 2008; Tounian et al., 2001)(Farpour-Lambert et al. 2009). However, this method reflects the macrovascular response to occlusion while as the peripheral tonometry approach used in the present study reflects more of a microvasculature response (Dhindsa et al., 2008), which could explain observed differences. A previous study has shown that RHI may begin to decline in OB children after 15 years (Tryggstad et al. 2012) suggesting that cumulative exposure to obesity for numerous years may be necessary before microvascular reactive hyperemia is adversely affected.

Effects of EXT in obese adolescents

Inflammation, insulin-resistance, lipid profile and oxidative stress

Total fat mass decreased and total and lower limb lean mass increased while as body weight, abdominal and visceral fat mass remained unchanged in obese adolescents after EXT (Table 1).

The inflammatory profile of obese adolescents was improved (decrease in IL-1Ra and IP-10). The decrease in IP-10 that we observed suggests that exercise training can contribute to vascular remodelling as this chemokine is involved in angiogenesis. Insulin and HOMA-2IR are decreased, indicating improved insulin-sensitivity. This result is consistent with a study in obese children reporting increased insulin sensitivity independent of measurable changes in body composition (Bell et al. 2007). However, in Bell et al.'s study body composition was assessed by DEXA and this approach did not measure changes in visceral fat. Our study therefore confirms the importance of this measure as we found decreased insulin-resistance in the subgroup of participants who lost visceral fat.

Endothelial function, assessed by RHI, is not modified after EXT. To our knowledge, our study is the first to have examined the effects of EXT on this measure of endothelial function in obese adolescents. A previous study reported decreased BMI and body fat but no improvement in endothelial function in obese children after EXT (Farpour-Lambert et al., 2009). The absence of improvement in endothelial function in the present study can be attributed to the absence of abnormal endothelial function, as discussed previously. Another possible explanation is ineffective targeting of exercise intensity. Though the appropriate exercise intensity required to obtain beneficial effects on endothelial function remains controversial (Murphy et al. 2009; Tjonna et al. 2009), in obese adults, high intensity interval aerobic training has been shown to be more effective at improving endothelial function than continuous moderate intensity aerobic training (Schjerve et al. 2008).

We found decreased oxidative stress in obese adolescents after EXT. To our knowledge, this is the first study in obese adolescents examining the effects of exercise alone, without modification of diet on oxidative stress in obese

adolescents. However, a recent study in obese adults also found decreased oxidative stress, which was independent of weight loss (Samjoo et al. 2013).

Effects of visceral fat mass loss

Visceral fat mass was not modified after EXT; however this absence of difference can be attributed to large variability between participants. The fact that visceral fat mass was gained even though dietary habits were recorded underlines the difficulty of conducting research when participants are in free-living conditions and the potential bias of self-reported data (Livingstone and Robson 2000).

Obese adolescents who gained visceral fat mass after the 3-month EXT showed increased total cholesterol and LDL-cholesterol. On the other hand, those presenting visceral fat loss presented decreased triglycerides and HOMA2-IR, HOMA2-%B and HOMA2-%S.

Past studies have shown that when weight loss is not achieved, EXT fails to decrease oxidative stress or adipocytokine levels (Kelly et al. 2004; Kelly et al. 2007). These results indicate that weight loss alone is not sensitive enough to show improved risk and they also highlight the importance of fat reduction, and particularly visceral fat, as a key mechanism underlying inflammatory and oxidative status improvement after training.

A strength of our study is the use of MRI for quantifying body composition and in particular visceral fat mass. This procedure is quite long and onerous and could be simplified to target visceral fat mass by taking a single slice at L4-L5 and following its evolution after an intervention allowing to assess CDV risk and its evolution.

Limits

Several limitations to the present study are germane. We included adolescents of both sexes and at age where puberty influences insulin resistance. Ideally, separate analysis of males and females using tighter age ranges would be used. To reduce this potential error, pubertal status was assessed and was clinically unchanged for the period of the study in all participants.

Owing to the onerous requirements of our study and the difficulty we encountered when recruiting volunteers, the NW group did not benefit from EXT and we did not include an untrained age and gender-paired group of obese adolescents. Better-designed subsequent studies including untrained OB and trained NW groups should be carried out to better understand precise mechanisms underlying improvement in cardiovascular risk factors and body composition in obese adolescents after EXT.

CONCLUSION

The main result of the present study was that exercise training alone, without a dietary intervention, improves inflammatory profile and insulin-resistance. Furthermore, participants who lose a greater amount of visceral fat further improve their insulin-profile and triglycerides. Thus, regular physical activity should be encouraged in this population and maintained over time.

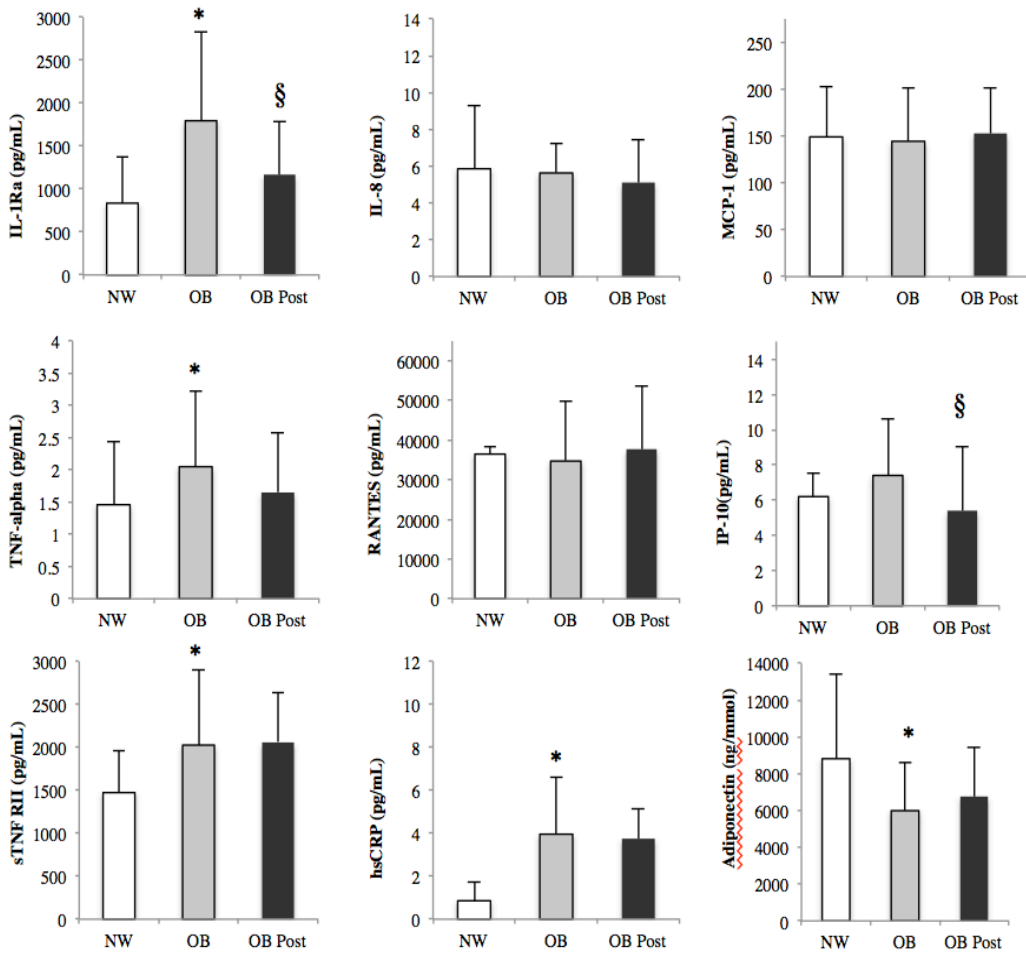


Figure 1. Inflammatory markers before (OB) and after (OB Post) 12 weeks of exercise training. Values are mean ± SD. * $p < 0.05$ OB vs NW. § $p < 0.05$ OB vs OB Post.

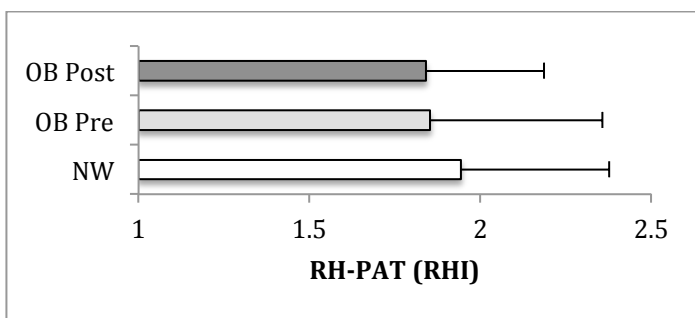


Figure 2. Figure illustrating the absence of change in endothelial function between groups and before and after 12 weeks of EXT.

Table 1. Subjects' clinical characteristics.

	NW (n=20)	OB (n=20)	OB Post (n=20)
Age, yr	15.5 ± 1.5	14.5 ± 1.7	14.9 ± 1.6
Height, cm	167.8 ± 7.5	165.3 ± 8.1	167.5 ± 6.9
Weight, kg	57.5 ± 7.2	93.9 ± 17.9 *	94.1 ± 17.4
Body mass index, kg.m ⁻²	19.9 ± 1.4	34.0 ± 4.7 *	33.6 ± 4.6
Female/male	10/10	10/10	10/10
Tanner stage (breast or genitalia)			
Tanner 2	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)
Tanner 3	4 (20%)	4 (20%)	4 (20%)
Tanner 4	6 (30%)	4 (20%)	4 (20%)
Tanner 5	8 (50%)	10 (50%)	10 (50%)
Body composition			
Fat mass, kg	14.1 ± 5.7	50.8 ± 12.9	46.6 ± 13.7
Fat mass, % weight	24.2 ± 9.3	54.4 ± 10.9	49.4 ± 11.0
Abdominal fat mass, kg	2.7 ± 1.4	12.1 ± 2.9	11.2 ± 2.9
Visceral fat mass, kg	1.0 ± 0.4	3.1 ± 1.5	3.0 ± 1.3
Visceral fat mass, % weight	1.7 ± 0.6	3.4 ± 1.4	3.2 ± 1.2
Lean mass, kg	43.4 ± 6.5	43.2 ± 13.8	47.5 ± 13.3
Lean mass, % weight	75.8 ± 9.3	45.6 ± 10.9	50.6 ± 11.0
Lipid profile			
Total cholesterol, g/L	1.60 ± 0.30	1.70 ± 0.26	1.65 ± 0.25
Triglycerides, g/L	0.64 ± 0.27	1.14 ± 0.39 *	1.02 ± 0.30
HDL, g/L	0.56 ± 0.09	0.44 ± 0.08 *	0.44 ± 0.09
LDL, g/L	0.95 ± 0.23	1.04 ± 0.27	1.00 ± 0.26
Total chol/HDL	2.96 ± 0.47	3.97 ± 0.81 *	3.87 ± 0.89
Insulin-resistance			
Insulin, μ UI/mL	5.09 ± 1.95	14.84 ± 1.5*	10.19 ± 4.21 §
Glucose, mmol	4.84 ± 0.40	5.02 ± 0.91	5.07 ± 0.54
HOMA2-IR	0.67 ± 0.22	1.92 ± 0.82 *	1.32 ± 0.56 §
HOMA2-%B	78.3 ± 25.3	140.5 ± 52.7*	112.9 ± 32.3 §
HOMA2-%S	165.8 ± 52.1	62.8 ± 29.4 *	88.5 ± 37.0 §
Oxidative stress			
15-F _{2t} -isoprostane, ng/mmol creatinine	13.41 ± 4.25	20.5 ± 6.7 *	18.8 ± 5.6
Total thiols, μ mol/L	508.3 ± 44.3	483.8 ± 49.2 *	498.1 ± 41.5
Total antioxidant status, mM	1.61 ± 0.13	1.51 ± 0.09 *	1.57 ± 0.14 §

Values are mean ± SD; n: no. of subjects. * $p < 0.05$ OB vs NW. § $p < 0.05$ OB vs OB Post.

Table 2. Fat oxidation and maximal exercise data

	NW (n=20)	OB (n=20)	OB Post (n=20)
VO _{2peak} (L.min ⁻¹)			
VO _{2peak} (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	39.8 ± 8.3	24.2 ± 5.9 *	26.8 ± 5.6 §
VO _{2peak} (% predicted)			
Lipoxmax, watt	68.9 ± 16.8	52.4 ± 19.9*	68.8 ± 28.5 §
Lipoxmax, %Wmax	41.6 ± 12.2	34.9 ± 7.8	39.3 ± 10.2
Maximal fat oxidation, mg/min	220.6 ± 98.9	163.4 ± 95.4	261.4 ± 111.4 §
Maximal fat oxidation, mg/kg LM/min	5.03 ± 2.13	3.39 ± 1.21 *	5.14 ± 2.31 §

Table 3. Changes in inflammation, metabolic parameters, insulin-profile and oxidative stress based on visceral fat gain or loss. § p<0.05 between pre and post.

	Visceral fat gain (kg) (n=9)		Visceral fat loss (kg) (n=11)	
	Pre-EXT	Post-EXT	Pre-EXT	Post-EXT
Visceral fat mass, kg	3.3 ± 1.0	3.6 ± 0.8	3.4 ± 1.9	2.9 ± 1.7
Inflammation				
IL-1RA, pg/mL	1868.9 ± 1162.3	1607.1 ± 633.1	1638.0 ± 1162.0	1629.3 ± 1099.7
IL-8, pg/mL	6.48 ± 7.2	5.85 ± 2.5	4.56 ± 1.65	4.86 ± 1.80
MCP-1, pg/mL	175.3 ± 85.7	177.0 ± 58.6	4.56 ± 1.65	4.86 ± 1.80
TNF-α, pg/mL	1.78 ± 1.7	1.22 ± 1.0	1.78 ± 0.8	1.38 ± 0.86
Rantes, pg/mL	33232.1 ± 12860.5	36250.4 ± 12824.4	39285.6 ± 18263.7	43443.4 ± 17641.0
IP-10, pg/mL	7.75 ± 5.5	6.31 ± 4.9	5.89 ± 3.49	5.30 ± 3.1
sTNF RII, pg/mL	1870.4 ± 723.8	1883.6 ± 493.0	1738.4 ± 647.4	2037.1 ± 502.1 §
CRPus, mg/L	3.26 ± 3.1	2.47 ± 1.9	2.13 ± 1.6	2.68 ± 1.8
Adiponectin, ng/mL	6062.1 ± 3320.4	6851.6 ± 2937.7	6524.8 ± 2378.7	6795.8 ± 2709.1
Metabolic parameters				
Total cholesterol, g/L	1.75 ± 0.2	1.88 ± 0.1 §	1.63 ± 0.34	1.50 ± 0.42
Triglycerides, g/L	0.89 ± 0.2	1.01 ± 0.3	1.28 ± 0.42	1.05 ± 0.36 §
HDL, g/L	0.46 ± 0.1	0.47 ± 0.1	0.45 ± 0.06	0.46 ± 0.09
LDL, g/L	1.11 ± 0.2	1.21 ± 0.1 §	0.93 ± 0.23	0.89 ± 0.23
Total chol/HDL	4.0 ± 0.8	4.19 ± 0.9	3.70 ± 0.64	3.83 ± 0.90
Insulin-profile				
Insulin, μUI/mL	13.7 ± 5.8	12.1 ± 4.9	16.2 ± 7.1	9.8 ± 3.2
Glucose, mmol	5.5 ± 0.7	5.3 ± 0.5	4.6 ± 0.6	4.9 ± 0.6
HOMA2-IR	1.8 ± 0.8	1.59 ± 0.7	2.06 ± 0.83	1.26 ± 0.44 §
HOMA2-%B	120.1 ± 35.0	114.3 ± 26.2	167.8 ± 64.8	112.6 ± 34.8 §
HOMA2-%S	67.8 ± 37.6	69.4 ± 18.2	51.7 ± 17.9	89.8 ± 40.2 §
Oxidative stress				
15-F _{2t} -isoprostane, ng/mmol creatinine	19.8 ± 8.2	19.9 ± 5.2	20.9 ± 7.7	17.2 ± 6.7

REFERENCES

- Aggoun, Y, Farpour-Lambert, NJ, Marchand, LM, Golay, E, Maggio, AB and Beghetti, M (2008) Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J.* 29: 6: 792-799.
- Araki, S, Dobashi, K, Yamamoto, Y, Asayama, K and Kusahara, K (2010) Increased plasma isoprostane is associated with visceral fat, high molecular weight adiponectin, and metabolic complications in obese children. *Eur J Pediatr.* 169: 8: 965-970.
- Bell, LM, Watts, K, Siafarikas, A, Thompson, A, Ratnam, N, Bulsara, M, Finn, J, O'Driscoll, G, Green, DJ, Jones, TW and Davis, EA (2007) Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 11: 4230-4235.
- Bjorntorp, P (1997) Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition.* 13: 9: 795-803.
- Brandou, F, Brun, JF and Mercier, J (2005) Limited accuracy of surrogates of insulin resistance during puberty in obese and lean children at risk for altered glucoregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 2: 761-767.
- Brun, JF, Jean, E, Ghanassia, E, Flavier, S and Mercier, J (2007) Metabolic training: new paradigms of exercise training for metabolic diseases with exercise calorimetry targeting individuals. *Ann Readapt Med Phys.* 50: 6: 528-534, 520-527.
- Christiansen, T, Paulsen, SK, Bruun, JM, Pedersen, SB and Richelsen, B (2010) Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 298: 4: E824-831.
- Codoner-Franch, P, Boix-Garcia, L, Simo-Jorda, R, Del Castillo-Villaescusa, C, Maset-Maldonado, J and Valls-Belles, V (2010) Is obesity associated with oxidative stress in children? *Int J Pediatr Obes.* 5: 1: 56-63.
- Farpour-Lambert, NJ, Aggoun, Y, Marchand, LM, Martin, XE, Herrmann, FR and Beghetti, M (2009) Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol.* 54: 25: 2396-2406.
- Giordano, P, Del Vecchio, GC, Cecinati, V, Delvecchio, M, Altomare, M, De Palma, F, De Mattia, D, Cavallo, L and Faienza, MF (2011) Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 170: 7: 845-850.
- Hamburg, NM, Keyes, MJ, Larson, MG, Vasan, RS, Schnabel, R, Pryde, MM, Mitchell, GF, Sheffy, J, Vita, JA and Benjamin, EJ (2008) Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 117: 19: 2467-2474.
- Hannon, TS, Janosky, J and Arslanian, SA (2006) Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res.* 60: 6: 759-763.
- Kaufman, C, Kelly, AS, Kaiser, DR, Steinberger, J and Dengel, DR (2007) Aerobic-exercise training improves ventilatory efficiency in overweight children. *Pediatr Exerc Sci.* 19: 1: 82-92.
- Kelly, AS, Steinberger, J, Olson, TP and Dengel, DR (2007) In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism.* 56: 7: 1005-1009.
- Kelly, AS, Wetzsteon, RJ, Kaiser, DR, Steinberger, J, Bank, AJ and Dengel, DR (2004) Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J Pediatr.* 145: 6: 731-736.
- Kim, JA, Montagnani, M, Koh, KK and Quon, MJ (2006) Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 113: 15: 1888-1904.
- Kuvin, JT, Patel, AR, Sliney, KA, Pandian, NG, Sheffy, J, Schnall, RP, Karas, RH and Udelson, JE (2003) Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 146: 1: 168-174.
- Levy, JC, Matthews, DR and Hermans, MP (1998) Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes care.* 21: 12: 2191-2192.
- Livingstone, MB and Robson, PJ (2000) Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc.* 59: 2: 279-293.
- Monneret, D, Pepin, JL, Godin-Ribuot, D, Ducros, V, Bagnuet, JP, Levy, P and Faure, P (2010) Association of urinary 15-F2t-isoprostane level with oxygen desaturation and carotid intima-media thickness in nonobese sleep apnea patients. *Free Radic Biol Med.* 48: 4: 619-625.
- Murphy, EC, Carson, L, Neal, W, Baylis, C, Donley, D and Yeater, R (2009) Effects of an exercise intervention using Dance Dance Revolution on endothelial function and other risk factors in overweight children. *Int J Pediatr Obes.* 4: 4: 205-214.
- Oliver, SR, Rosa, JS, Milne, GL, Pontello, AM, Borntager, HL, Heydari, S and Galassetti, PR (2010) Increased oxidative stress and altered substrate metabolism in obese children. *Int J Pediatr Obes.* 5: 5: 436-444.
- Pedrosa, C, Oliveira, BM, Albuquerque, I, Simoes-Pereira, C, Vaz-de-Almeida, MD and Correia, F (2011) Metabolic syndrome, adipokines and ghrelin in overweight and obese schoolchildren: results of a 1-year lifestyle intervention programme. *Eur J Pediatr.* 170: 4: 483-492.
- Ribeiro, MM, Silva, AG, Santos, NS, Guazzelle, I, Matos, LN, Trombetta, IC, Halpern, A, Negrao, CE and Villares, SM (2005) Diet and exercise training restore blood pressure and vasodilatory responses during physiological maneuvers in obese children. *Circulation.* 111: 15: 1915-1923.

- Ross, R, Leger, L, Morris, D, de Guise, J and Guardo, R (1992) Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol.* 72: 2: 787-795.
- Ross, R, Rissanen, J, Pedwell, H, Clifford, J and Shragge, P (1996) Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. *J Appl Physiol.* 81: 6: 2445-2455.
- Samjoo, IA, Safdar, A, Hamadeh, MJ, Raha, S and Tarnopolsky, MA (2013) The effect of endurance exercise on both skeletal muscle and systemic oxidative stress in previously sedentary obese men. *Nutr Diabetes.* 3: e88.
- Schjerve, IE, Tyldum, GA, Tjonna, AE, Stolen, T, Loennechen, JP, Hansen, HE, Haram, PM, Heinrich, G, Bye, A, Najjar, SM, Smith, GL, Slordahl, SA, Kemi, OJ and Wisloff, U (2008) Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci (Lond).* 115: 9: 283-293.
- Segal-Isaacson, CJ, Wylie-Rosett, J and Gans, KM (2004) Validation of a short dietary assessment questionnaire: the Rapid Eating and Activity Assessment for Participants short version (REAP-S). *Diabetes Educ.* 30: 5: 774, 776, 778 passim.
- Srinivasan, SR, Bao, W, Wattigney, WA and Berenson, GS (1996) Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism.* 45: 2: 235-240.
- Stoppa-Vaucher, S, Dirlwanger, MA, Meier, CA, de Moerloose, P, Reber, G, Roux-Lombard, P, Combescure, C, Saudan, S and Schwitzgebel, VM (2012) Inflammatory and prothrombotic states in obese children of European descent. *Obesity (Silver Spring).* 20: 8: 1662-1668.
- Thivel, D, Malina, RM, Isacco, L, Aucouturier, J, Meyer, M and Duche, P (2009) Metabolic syndrome in obese children and adolescents: dichotomous or continuous? *Metab Syndr Relat Disord.* 7: 6: 549-555.
- Tjonna, AE, Stolen, TO, Bye, A, Volden, M, Slordahl, SA, Odegard, R, Skogvoll, E and Wisloff, U (2009) Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. *Clin Sci (Lond).* 116: 4: 317-326.
- Tounian, A, Aggoun, Y, Lacorte, JM, Dubern, B, Clement, K, Bonnet, D and Tounian, P (2010) Influence of polymorphisms in candidate genes on early vascular alterations in obese children. *Arch Cardiovasc Dis.* 103: 1: 10-18.
- Tryggestad, JB, Thompson, DM, Copeland, KC and Short, KR (2012) Obese children have higher arterial elasticity without a difference in endothelial function: the role of body composition. *Obesity (Silver Spring).* 20: 1: 165-171.
- Weiss, R, Dziura, J, Burgert, TS, Tamborlane, WV, Taksali, SE, Yeckel, CW, Allen, K, Lopes, M, Savoye, M, Morrison, J, Sherwin, RS and Caprio, S (2004) Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 350: 23: 2362-2374.

2.5 Impact d'un programme d'exercice seul, sans restriction calorique sur la quantité et qualité de sommeil et les niveaux d'activité physique de l'adolescent obèse

Comme chez l'adulte, il existe une relation inverse entre le risque d'obésité et de morbidité cardio-métabolique et la qualité/quantité de sommeil chez l'enfant (Chaput, Brunet, & Tremblay, 2006). Les anomalies respiratoires du sommeil fréquemment associées à l'obésité aggravent cette morbidité. L'exercice régulier peut au contraire la diminuer et modifier favorablement la qualité/quantité de sommeil (Kubitz, Landers, Petruzzello, & Han, 1996).

Du fait des altérations de sommeil fréquemment rencontrées dans l'obésité, et de ses effets potentiellement négatifs sur l'AP spontanée, nous avons dans un premier temps vérifié l'existence d'un SAOS dans une population d'adolescents obèses. Ensuite nous avons évalué les effets d'un programme d'exercice sur la quantité et qualité du sommeil ainsi que les niveaux d'activité physique.

- Publication numéro 7 -

Exercise training improves sleep quality and duration and physical activity in obese adolescents

Monique Mendelson, Anne-Sophie Michallet, Anna Borowik, Claudine Perrin, François Estève, Denis Monneret, Patrice Faure, Patrick Levy, Jean-Louis Pépin, Bernard Wuyam, Patrice Flore

Soumis à *Pediatrics*, 14 novembre 2013.

Ce travail a été présenté sous forme de communication orale :

XV^e Congrès International de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives, Grenoble, octobre 2013, communication orale.

V^e Congrès Commun Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport & Société Française de Traumatologie du Sport, Grenoble, octobre 2012, communication orale.

Résumé

Introduction. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer les effets d'un programme d'exercice sur la quantité/qualité du sommeil de l'adolescent obèse. Nous avons fait l'hypothèse que l'entraînement améliorerait la quantité et qualité du sommeil et que cette amélioration serait liée à une augmentation du niveau d'activité physique spontanée.

Méthodes. Vingt adolescents obèses (OB) (âge : $14,5 \pm 1,7$ années ; IMC : $34,0 \pm 4,7$ kg.m⁻²) et vingt adolescents normo-pondérés (C) (âge : $15,1 \pm 1,5$ années ; IMC : $19,9 \pm 1,4$ kg.m⁻²) des deux sexes (10 filles, 10 garçons) ont été inclus dans cette étude. La composition corporelle a été évaluée par IRM et le sommeil par polysomnographie. Les adolescents obèses ont participé à un programme d'exercice structuré de 12 semaines.

Résultats. Les masses grasses totale, abdominale et viscérale étaient plus élevées dans OB ($p < 0,05$). La durée de sommeil était abaissée et les indices d'apnée-hypopnée (IAH), d'évènements respiratoires, de limitations de débit et de micro-éveils respiratoires étaient plus élevés dans OB (Tableau 1). L'architecture du sommeil était altérée (diminution de la durée du sommeil paradoxal ou REM, et augmentation de la durée du sommeil lent profond) dans OB. La masse grasse viscérale était positivement corrélée à l'IAH ($r = 0,37$; $p < 0,05$).

Après entraînement, la masse grasse totale a diminué, malgré un poids qui n'a pas changé. L'architecture du sommeil s'est améliorée avec une diminution du temps de sommeil lent léger et lent profond et une augmentation de la durée du sommeil paradoxal (Tableau 1). De plus, la durée de sommeil s'est allongée et les indices d'efficacité et de continuité se sont améliorés.

Conclusion. Nos résultats confirment l'altération de la durée et de la structure du sommeil du jeune obèse. Cette altération est ponctuée d'anomalies respiratoires nocturnes potentiellement responsables d'une aggravation des anomalies cardio-métaboliques associées à l'obésité. Bien que l'entraînement ne corrige pas les évènements respiratoires nocturnes du groupe OB, il améliore la quantité/qualité du sommeil qui pourrait compenser cette absence d'effet. Cette amélioration pourrait potentialiser les effets bénéfiques de l'exercice sur l'obésité et participer à l'amélioration de l'état de santé des adolescents obèses.

Exercise training improves sleep quality and duration and physical activity in obese adolescents

Monique Mendelson^{a,b,c}, Anne-Sophie Michallet^{a,b,c}, Anna Borowik^{a,b,c}, Claudine Perrin^d, François Estève^{a,b,c}, Denis Monneret^{a,b,c}, Patrice Faure^{a,b,c}, Patrick Levy^{a,b,c}, Jean-Louis Pépin^{a,b,c}, Bernard Wuyam^{a,b,c}, Patrice Flore^{a,b,c}

Affiliations

(a) Univ Grenoble Alps, HP2 laboratory, F-38000, Grenoble, France

(b) Inserm U1042, Grenoble, F-38000, France

(c) CHU Grenoble, EFCR and Sleep Laboratory, Grenoble, F-38000, France

(d) Grenoble University Hospital, Pediatrics Department, Grenoble, F-38000 France

ABSTRACT

Background. Decreased sleep duration and altered sleep quality are important factors to consider in the prevention of adolescent obesity. Structured exercise training has been shown to improve sleep duration and quality. This is a case-control study evaluating the impact of a 12-week exercise-training program for increasing sleep duration, sleep quality and physical activity in obese adolescents.

Methods. Twenty obese adolescents (OB) (age: 14.5±1.5 years; BMI: 34.0±4.7 kg/m²) and 20 age and gender-matched healthy-weight adolescents (HW) completed an overnight polysomnography and wore an actigraph monitor for 7 days. OB participated in a 12-week exercise-training program.

Results. Sleep duration was greater in HW compared with OB ($p<0.05$). OB presented higher apnea-hypopnea index, respiratory

events and micro-arousals than HW. Physical activity (time spent physically active and average daily METs), sleep duration and sleep efficiency measured by accelerometer was greater in HW ($p<0.05$). After exercise training, sleep duration and sleep quality increased in OB. Levels of physical activity increased as evidenced by increased steps per day, METs and time spent physically active ($p<0.05$). Improved sleep duration was associated with improved average daily METs ($r=0.48$, $p=0.04$).

Conclusion. The present study confirms altered sleep duration and quality in obese adolescents. Exercise training improves sleep duration, sleep quality and physical activity. The relation between increased physical activity and sleep duration emphasizes the potential role of physical activity on improving sleep in obese adolescents.

INTRODUCTION

Achieving recommended levels of physical activity and sleep should be considered central components to maintaining a healthy lifestyle in youth. Accumulating evidence supports the relation between short sleep duration and the risk of weight gain in youth.¹⁻³ A recent cross-sectional study showed that shorter sleep was associated with increases in body mass index from 14 to 18 years old.⁴

Recent studies have examined the relation between sleep architecture and obesity. Sleep is divided into rapid-eye-movement (REM) and non-rapid-eye-movement (NREM) stages. NREM is further divided into 3 stages: N1, a brief transition between wake and sleep, N2 and N3, or slow-wave sleep. Increase in sleeping metabolic rate has been shown in REM sleep and more specifically glucose utilization during REM sleep is greater than during NREM sleep.⁵⁻⁷ Studies in obese youth have shown a positive relation between inadequate sleep duration and insulin

resistance^{8,9} suggesting that inadequate sleep duration and altered sleep architecture may play a role in the development of type 2 diabetes in obese adolescents.

It has been shown that physical activity is associated with longer sleep duration and better sleep quality in adolescents.¹⁰⁻¹² For instance, Brand et al. found that adolescents engaging in more than 3.5 hours of physical activity per week had greater sleep efficiency, increased slow-wave-sleep and less REM sleep than those engaging in less than 3.5 hours.¹⁰ On the contrary, short-term sleep loss has been shown to reduce daytime overall spontaneous physical activity and shifts the intensity of physical activity toward lower levels under free-living conditions.¹³ Thus, it is possible that alterations in sleep quantity and quality and the associated daytime sleepiness and fatigue may be reasons for reduced physical activity in obese adolescents.

A consistent epidemiologic association between exercise and sleep quality has been shown and experimental studies have found that exercise training significantly improves sleep¹⁴; in particular, exercise training has been shown to increase slow-wave-sleep.¹⁵ However, to our knowledge, no studies have examined the effects of exercise training on improvements in sleep quality measured by polysomnography in obese adolescents.

This case-control study aimed at evaluating the efficacy of a 12-week exercise-training program for improving sleep duration, sleep quality (including sleep architecture) and spontaneous physical activity levels in obese adolescents. We hypothesized that exercise training would improve sleep quality and duration and that these improvements would be associated with increased spontaneous physical activity

METHODS

Subjects

Twenty obese adolescents (OB) and twenty age and gender-matched healthy-weight adolescents (HW) were included in this study. A complete clinical examination was carried out by a physician to search for

contraindications to exercise in all subjects. All subjects were free of cardiac or respiratory diseases. All participants were only physically active in school-based physical education, which consisted in 3 hours of moderate to high intensity exercises. The experimental protocol was approved by the local Ethics Committee (*Comité de Protection des Personnes Sud Est V: 2007-A00714-49*). Participants and their parents received a verbal description of the experiment and completed a written informed consent form. The OB group participated in a 12-week exercise-training program and were re-evaluated after exercise training. Participants were instructed not to change dietary habits. The primary aim of this case-control study was to evaluate the influence of cardio-ventilatory factors on exercise tolerance in obese adolescents before and after exercise training (Clinical Trials NCT01411605). A secondary aim was to explore the potential existence of obstructive sleep apnea (OSA) and its effects on cardiovascular adaptations during exercise. Sample size was calculated on the basis of a 10 % variation in VO_{2peak} values between a group of obese adolescents and healthy-weight healthy control subjects.

Body composition

Standard measures of height and weight were made at the initial visit of the subjects. Whole body Magnetic Resonance Imagery allowing for total fat and lean mass determinations were obtained on a General Electric Signa Advantage 1.5-tesla scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) using a validated protocol¹⁶, as described previously.¹⁷

Sleep studies

Full-night polysomnography (PSG) was performed in a sleep laboratory. PSG used continuous acquisition of the following recordings: electro-oculogram (EOG; 3 channels), electro-encephalogram (EEG; 3 channels), electromyogram (EMG; 1 channel) and electrocardiogram (ECG; 1 channel). Airflow was measured using nasal pressure associated with the sum of oral and nasal thermistor signals. Sleep stage and respiratory

events were scored according to the standard of the American Academy of Sleep Medicine.¹⁸ Respiratory effort was monitored with abdominal and thoracic bands. An apnea was defined as a complete cessation of airflow for at least 10 s and a hypopnea as a reduction of at least 50% in the nasal pressure signal or a decrease between 30% and 50% associated with either oxygen desaturation of at least 4% or EEG arousal. Apneas were classified as obstructive, central or mixed according to the presence or the absence of respiratory effort.

Accelerometer data collection and analysis

Daily physical activity was assessed using an activity monitor (Sensewear Pro2 armband, SWA; Body Media, Pittsburgh, PA, USA).¹⁹ The Sensewear Pro2 armband contains accelerometers that sense movement in two planes, a galvanic skin sensor, a temperature sensor, and a near-patient temperature sensor. The data from the sensors, together with gender, age, height, weight and handedness are incorporated into proprietary algorithms to estimate energy expenditure and physical activity duration, but also to discriminate wake from sleep. Subjects wore the activity monitor for 7 days immediately before and after the intervention. Participants were instructed to wear the activity armbands around-the-clock except for showering or engaging in any activity that could make the activity monitor wet. The intensity of activity for each minute of wear time was calculated and expressed using metabolic equivalents (METs) to determine average daily time (min/d) spent active (> 3 METs).

Maximal exercise testing

Subjects performed a maximal progressive exercise test to exhaustion on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoselect, Medisoft, Dinant, Belgium). Exercise began at 30 W and power output was increased by 20 W every 2 minutes until exhaustion. ECG, heart rate (HR) (ECG, Schiller, CardioLaptop AT-110, Switzerland), ratings of exertional dyspnea and leg discomfort (0-10 on a visual analog scale), and gas exchange (Ergocard, Medisoft, Belgium) were monitored. Peak oxygen consumption (VO_2) was defined as

the highest VO_2 that could be sustained for at least 30 seconds during the last stage of cycling exercise.

Exercise training

Obese adolescents participated in a 12-week supervised exercise-training (EXT) program consisting of two 60-min and one 120-min exercise sessions per week. The 60-min EXT sessions took place after school on Mondays and Fridays and the 120-min exercise session took place on Wednesday afternoon at the Fitness Center in the Grenoble University Hospital. EXT was supervised by a trained exercise physiologist who constructed individualized training programs for each subject based on the results of their maximal incremental cycling exercise. EXT focused mainly on aerobic exercises (cycling, treadmill, rower) and initial aerobic exercise intensity was set at 60 % of $\text{VO}_{2\text{peak}}$ and reached 80 % at the end of the EXT protocol. Exercise intensity was monitored by heart rates corresponding to the desired percentage of $\text{VO}_{2\text{peak}}$. A short period of resistance training including exercises with resistance bands and adapted squats and push-ups were integrated in each EXT session (approximately 20% of the duration). Compliance was assessed as the percentage of exercise sessions attended. Compliance with this exercise program was acceptable as the adolescents attended more than 85 % of the scheduled EXT sessions.

Statistical Analysis

Results are expressed as mean \pm standard deviation (SD). The statistical analysis was performed using statistical software (StatView version 5, SAS institute Inc., Cary, NC, USA). The two subgroups (OB and HW) were compared with the Mann-Whitney test. The OB group was compared before and after exercise training with the non-parametric Wilcoxon test. Relationships between different variables were assessed using Pearson or Spearman regressions (depending on data distribution). A $p < 0.05$ level of statistical significance was used for all analyses.

RESULTS**Comparison between obese and healthy-weight adolescents**

Subjects' characteristics are shown in Table 1. As expected, body weight, body mass index and fat mass were greater in OB compared with HW. Leptin, insulin and HOMA2-IR were greater in OB ($p < 0.05$). Data obtained from polysomnography are presented in Table 2.

Table 1. *Participants' clinical characteristics.*

	HW (n=20)	OB (n=20)	OB Post (n=20)
Age, yr	15.5 ± 1.5	14.5 ± 1.7	14.9 ± 1.6
Height, cm	167.8 ± 7.5	165.3 ± 8.1	167.5 ± 6.9
Weight, kg	57.5 ± 7.2	93.9 ± 17.9 *	94.1 ± 17.4
BMI, kg.m ⁻²	19.9 ± 1.4	34.0 ± 4.7 *	33.6 ± 4.6
Female/male	10/10	10/10	10/10
Tanner stage			
Tanner 2	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)
Tanner 3	4 (20%)	4 (20%)	4 (20%)
Tanner 4	6 (30%)	4 (20%)	4 (20%)
Tanner 5	8 (50%)	10 (50%)	10 (50%)
Body composition			
Fat mass, kg	14.1 ± 5.7	50.8 ± 12.9 *	46.6 ± 13.7
Fat mass, % weight	24.2 ± 9.3	54.4 ± 10.9 *	49.4 ± 11.0
Biological measures			
Insulin	5.1 ± 1.9	14.8 ± 1.5*	10.2 ± 4.2 §
Glucose	4.8 ± 0.4	5.0 ± 0.9	5.1 ± 0.5
HOMA2-IR	0.7 ± 0.2	1.9 ± 0.8 *	1.3 ± 0.6 §
Leptin	5.5 ± 4.5	26.8 ± 10.8 *	24.7 ± 8.9
VO _{2peak} (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	39.8 ± 8.3	24.2 ± 5.9 *	26.8 ± 5.6 §

Values are mean ± SD or number (%); n: no. of subjects. * $p < 0.05$ OB vs HW. § $p < 0.05$ OB vs OB Post.

Table 2. *Polysomnography data.*

	HW (n=20)	OB (n=20)	OB Post (n=20)
TST (min)	406.1 ± 28.9	355.3 ± 66.7 *	419.7 ± 62.8§
Stage N1 sleep (% TST)	8.1 ± 3.0	10.6 ± 4.3	7.7 ± 2.3 §
Stage N2 sleep (% TST)	52.9 ± 7.3	48.7 ± 7.8	49.5 ± 8.5
Stage N1+N2 sleep (%TST)	59.4 ± 5.3	59.4 ± 5.9	59.4 ± 5.9
Stage N3 sleep (% TST)	18.3 ± 4.7	21.0 ± 6.5	19.3 ± 7.1
Non-REM sleep (% TST)	76.5 ± 3.8	80.4 ± 5.1 *	76.6 ± 4.2 §
REM sleep (% TST)	23.2 ± 3.9	19.4 ± 5.1 *	23.3 ± 4.2 §
Sleep efficiency index (%)	84.2 ± 7.8	80.4 ± 11.1	88.0 ± 8.6 §
Sleep continuity index (%)	91.2 ± 7.7	85.4 ± 10.4	93.6 ± 2.9 §
Apnea index	0.38 ± 0.63	1.1 ± 2.4	1.3 ± 4.2
Apnea-hypopnea index (nb/hour of sleep)	1.41 ± 0.9	4.2 ± 4.2 *	2.9 ± 2.1
Respiratory events index (nb/hour of sleep)	1.73 ± 1.25	7.6 ± 6.6 *	7.1 ± 8.5
Mean SaO ₂ (%)	97.0 ± 0.96	96.9 ± 0.8	97.0 ± 0.8
Min SaO ₂ (%)	91.2 ± 4.5	88.0 ± 7.2	87.6 ± 7.9
%TST < SaO ₂ 90 % (%TST)	0.036 ± 0.06	0.05 ± 0.1	0.09 ± 0.16
Micro-arousals index (nb/hour of sleep)	0.961 ± 0.88	4.0 ± 3.8 *	3.8 ± 4.1
Sleep onset latency	18.0 ± 9.6	13.5 ± 11.5	10.3 ± 9.0

TST, total sleep time; N1-N3, NREM sleep stages 1-3, respectively; SaO₂, arterial oxygen saturation; SE, sleep efficiency.

Values are mean ± SD; n: no. of subjects. * $p < 0.05$ OB vs HW. § $p < 0.05$ OB vs OB Post.

Total sleep time and REM sleep were lower and NREM sleep was greater in OB compared with HW ($p<0.05$). AHI, respiratory events and micro-arousals were greater in OB ($p<0.05$). Glucose (mM) was inversely associated with REM sleep ($r=-0.54$; $p=0.0030$).

Objectively measured physical activity was greater in HW compared with OB as evidenced by greater time spent physically active (>3 METs) and average daily METs (Table 3). Sleep duration and sleep efficiency assessed by accelerometer were also greater in HW compared with OB ($p<0.05$).

Effects of exercise training in obese adolescents

Following exercise training, total fat mass decreased while as body weight and BMI remained unchanged (Table 1). Insulin and HOMA2-IR decreased ($p<0.05$).

Sleep duration (TST) and sleep quality (sleep efficiency and continuity indexes) increased after exercise training (Table 2). Furthermore, REM sleep increased while as NREM sleep and stage N1 sleep decreased ($p<0.05$).

Sleep duration measured by accelerometer increased after exercise training ($p<0.05$) while sleep efficiency remained unchanged (Table 3). Objectively measured physical activity improved as evidenced by increased time spent physically active (>3 METs), steps per day and average daily METs ($p<0.05$). Improvement in sleep duration was associated with improved average daily METs ($r=0.48$; $p=0.04$).

Table 3. *Physical activity measurements (actigraphy).*

	HW (n=20)	OB (n=20)	OB Post (n=20)
Total energy expenditure (kcal)	2391.5 ± 469.1	2843.1 ± 425.8*	3059.4 ± 567.3
Active energy expenditure (>3 METs)	763.3 ± 376.6	659.9 ± 404.7	951.8 ± 457.8§
Time spent active (>3 METs)	171.5 ± 72.2	100.0 ± 47.5*	142.5 ± 107.7
Steps per day	10154.7 ± 1955.3	8946.5 ± 3589.5	11837.4 ± 2972.8§
Average daily METs	1.8 ± 0.2	1.3 ± 0.3*	1.5 ± 0.2§
Total sleep time	427.7 ± 39.1	403.2 ± 38.2*	442.6 ± 51.6§
Time spent lying down	516. ± 39.0	538.5 ± 45.9	526.9 ± 50.6
Sleep efficiency (%)	83.2 ± 8.3	75.3 ± 8.3*	81.6 ± 9.3

METs: metabolic equivalent.

DISCUSSION

The main results of the present study are: (1) obese adolescents present decreased sleep duration and altered sleep quality compared with healthy-weight peers; (2) structured exercise-training improves sleep duration, quality and spontaneous physical activity in obese adolescents and (3) improved sleep duration is associated with increased physical activity levels.

Comparison of OB and HW

Sleep duration

Our subjects' mean sleep duration measured by accelerometer (HW: 7.1-hr and OB: 6.7-hr) was similar to the mean 7.2 hours sleep

duration reported in the 2006 National Sleep Foundation poll.²⁰ Lower objectively measured sleep duration in obese adolescents has been previously reported.^{21, 22} A large body of evidence suggests that short sleep duration may contribute to weight gain^{1, 2, 23} and a potential mechanism for this relation is a hormonal and metabolic shift.²⁴ However, the short sleep duration and obesity relation has been challenged^{25, 26} suggesting that other environmental factors such as sedentary time and reduced physical activity may play a greater role than sleep duration. Nevertheless, population-based studies²³ and experimental studies of sleep deprivation²⁴ have consistently shown a relation between short

sleep and increased ghrelin and decreased leptin. In the present study, we found increased leptin in OB, which is consistent with the heterogeneity in the leptin system in obese individuals²⁷ and the possibility of resistance to the biological actions of leptin in obese subjects.²⁸ However, the design of the present study does not allow us to conclude regarding the consequences of altered sleep duration on leptin.

Sleep quality

Even though OB presented signs of sleep disturbance (increased AHI, micro-arousals), we did not find an association between these variables and spontaneous physical activity. Gupta et al.²² found that sleep disturbance or wakefulness during sleep was mildly associated with lower daytime physical activity in obese adolescents. However, these authors measured sleep disturbance and physical activity using accelerometer over a 24-hr period, which does not allow for a very accurate estimation of habitual sleep and physical activity patterns.

Effects of EXT in obese adolescents

Physical activity

We showed increased physical activity after exercise-training in obese adolescents. A recent systematic review and meta-analysis showed that physical activity interventions have had only a small effect on children's overall activity levels.²⁹ We measured physical activity levels immediately after the intervention. Thus, a limitation of our study is that it does not provide insight concerning the long-term effects of exercise training on sustaining physical activity levels. Also, we may have measured physical activity levels too close to the end of the intervention. This might also explain differences between our study and other interventional studies in children. Finally, the exercise program lasted 3 months, with subjects being included at different periods of the school year (n=10 september-december; n=10 march-june), therefore we cannot exclude a potential seasonal effect on sleep and physical activity patterns³⁰ for some participants.

Sleep duration

We found increased total sleep time measured by polysomnography and accelerometer following 12-weeks of exercise training. Improvements in accelerometer-measured sleep may be the result of increased levels of spontaneous physical activity, as evidenced by the association found between the improved sleep duration and METs. This association is consistent with a cross-sectional study in adolescents showing an association between objectively measured physical activity and sleep duration.³¹ Nixon et al.'s study supports these findings as they demonstrated that physical activity was associated with shorter sleep latency in children.³² Thus, it is possible that increased levels of physical activity in the OB participants after exercise training enabled them to fall asleep quicker and maintain healthier sleep habits.

Sleep quality

Concerning sleep quality measured by polysomnography, after exercise training NREM sleep and stage N1 decreased and REM sleep, sleep continuity and sleep efficiency increased. Improvements in sleep architecture have been observed following exercise training in adult populations with or without OSA.³³⁻³⁵ However, to our knowledge, this is the first study reporting changes in sleep architecture following exercise-training in OB adolescents. Exercise training has been shown to increase slow-wave-sleep (i.e. in particular stage N3)^{14, 15} and to decrease REM sleep.³⁶ Our results contrast with the expected decrease in REM sleep and increase in SWS previously reported in healthy adults. To our knowledge, no studies have examined the effects of exercise training on sleep architecture in obese adolescents thus it is difficult to compare these results. A study examining the effects of acute exercise in healthy children on sleep patterns concluded that changes in sleep architecture and continuity depended on exercise intensity and only high intensity exercise resulted in increased SWS.³⁷ Furthermore, a study in obese children (n=40) showed that children with shorter sleep

duration have greater insulin resistance than children with normal sleep duration and that they spend less time proportionally in REM sleep.⁸ Studies have shown that glucose utilization during REM sleep is higher than during non-REM sleep.⁷ The inverse association between glucose and REM sleep observed in the present study supports this finding. Thus, it is possible that the increased REM duration contributed to improved insulin-resistance in OB participants after exercise training. However, the design of our study does not allow us to conclude concerning the respective roles of improved sleep or the well known effect of exercise training on insulin-resistance.³⁸

In the present study, sleep disturbance indices were not improved following exercise training (i.e. AHI, index of micro-arousals) in OB. A recent meta-analysis examining the effects of exercise training on OSA in adults showed a significant effect of exercise in reducing the severity of OSA, with minimal changes in body weight.³⁹ The reason we did not observe a statistically significant effect in these indices is likely due to heterogeneity in the OB participants with OSA symptomology and/or the limited sample size. Nevertheless, after exercise-training, AHI tended to decrease in the entire group ($p=0.096$). Different mechanisms have been suggested as contributory to improved OSA symptoms following exercise training³⁹, one of which is improved strength of respiratory muscles³³, which we observed in our subjects (data not shown). Another potential mechanism is decreased leg fluid accumulation preventing the nocturnal rostral fluid shift that may be implicated in upper airway collapse.^{40, 41}

Strengths & limits

Polysomnography is the preferred method for sleep evaluation however it presents several drawbacks. Firstly, overnight PSG sleep in the laboratory may not reflect real and stable sleep in the natural home environment. Furthermore, a potential problem of laboratory polysomnography in young children is the inability to sleep well in an unfamiliar environment, surrounded by

strangers and monitoring equipment. Thus, accelerometers have been commonly used for assessing sleep in a free-living environment. A study examining the validity of the SenseWear Pro Armband for assessing sleep in children and adolescents and showed poor agreement for assessing sleep duration, sleep onset latency, sleep efficiency and wake after sleep onset when compared with polysomnography.⁴² While the limitations of accelerometers prevent them from being a diagnostic tool for sleep disordered breathing in children and adolescents, they still has a role in evaluating sleep/wake schedules in in the home setting over several nights. Thus, a strength of the present study is combining both of these measures of objective sleep.

There are several limitations to the present study. Firstly, due to the onerous requirements of our study, we did not include an untrained age and gender-paired group of obese adolescents. Second, the exercise program was over a 3-month period, therefore we cannot exclude a potential seasonal effect on sleep and physical activity patterns³⁰ even though participants were included in two different periods over the school year. Third, the design of our study does not allow insight as to whether sleep increases physical activity and/or physical activity increases sleep. Better-designed subsequent studies should address these relations.

Conclusion

We found an association between increased sleep duration and higher levels of spontaneous physical activity after exercise training. This is of particular interest because it has been suggested that the adverse consequences of obesity can be countered by increasing physical activity, in particular fitness.⁴³ Furthermore, adequate sleep is a critical factor for adolescent's health.⁴⁴ Education programs aimed at improving sleep hygiene practices in adolescents have been unsuccessful in increasing sleep duration.⁴⁵ Thus, our results emphasize the potential role of increased daily physical activity on sleep duration in obese adolescents.

REFERENCES

1. Magee L, Hale L. Longitudinal associations between sleep duration and subsequent weight gain: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2012;16(3):231-241.
2. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(3):643-653.
3. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008;31(5):619-626.
4. Mitchell JA, Rodriguez D, Schmitz KH, Audrain-McGovern J. Sleep duration and adolescent obesity. *Pediatrics* 2013;131(5):e1428-1434.
5. Boyle PJ, Scott JC, Krentz AJ, Nagy RJ, Comstock E, Hoffman C. Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J Clin Invest* 1994;93(2):529-535.
6. Fontvieille AM, Rising R, Spraul M, Larson DE, Ravussin E. Relationship between sleep stages and metabolic rate in humans. *Am J Physiol* 1994;267(5 Pt 1):E732-737.
7. Maquet P, Dive D, Salmon E, Sadzot B, Franco G, Poirrier R, et al. Cerebral glucose utilization during stage 2 sleep in man. *Brain Res* 1992;571(1):149-153.
8. Flint J, Kothare SV, Zihlif M, Suarez E, Adams R, Legido A, et al. Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children. *J Pediatr* 2007;150(4):364-369.
9. Koren D, Levitt Katz LE, Brar PC, Gallagher PR, Berkowitz RI, Brooks LJ. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. *Diabetes care* 2011;34(11):2442-2447.
10. Brand S, Gerber M, Beck J, Hatzinger M, Puhse U, Holsboer-Trachsler E. High exercise levels are related to favorable sleep patterns and psychological functioning in adolescents: a comparison of athletes and controls. *J Adolesc Health* 2010;46(2):133-141.
11. Liu X, Forbes EE, Ryan ND, Rofey D, Hannon TS, Dahl RE. Rapid eye movement sleep in relation to overweight in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(8):924-932.
12. Nelson MC, Gordon-Larsen P. Physical activity and sedentary behavior patterns are associated with selected adolescent health risk behaviors. *Pediatrics* 2006;117(4):1281-1290.
13. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2009;90(6):1476-1482.
14. Youngstedt SD. Effects of exercise on sleep. *Clin Sports Med* 2005;24(2):355-365, xi.
15. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga AM, Mathias W, Jr., et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep* 2009;32(5):637-647.
16. Ross R, Leger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992;72(2):787-795.
17. Mendelson M, Michallet AS, Esteve F, Perrin C, Levy P, Wuyam B, et al. Ventilatory responses to exercise training in obese adolescents. *Respir Physiol Neurobiol* 2012;184(1):73-79.
18. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):597-619.
19. Mignault D, St-Onge M, Karelis AD, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of the Portable HealthWear Armband: a device to measure total daily energy expenditure in free-living type 2 diabetic individuals. *Diabetes care* 2005;28:225-227.
20. Carskadon MA, Mindell J, Drake C. Contemporary sleep patterns of adolescents in the USA: results of the 2006 National Sleep Foundation Sleep in America Poll. Presented at the Annual Meeting of the European Sleep Research Society, Innsbruck, Switzerland, 14 September 2006. 2006.
21. Beebe DW, Lewin D, Zeller M, McCabe M, MacLeod K, Daniels SR, et al. Sleep in overweight adolescents: shorter sleep, poorer sleep quality, sleepiness, and sleep-disordered breathing. *J Pediatr Psychol* 2007;32(1):69-79.
22. Gupta NK, Mueller WH, Chan W, Meininger JC. Is obesity associated with poor sleep quality in adolescents? *Am J Hum Biol* 2002;14(6):762-768.
23. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(1):253-261.
24. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5762-5771.
25. Calamaro CJ, Park S, Mason TB, Marcus CL, Weaver TE, Pack A, et al. Shortened sleep duration does not predict obesity in adolescents. *J Sleep Res* 2010;19(4):559-566.

26. Horne J. Obesity and short sleep: unlikely bedfellows? *Obes Rev* 2011;12(5):e84-94.
27. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):2904-2910.
28. Kalra SP. Central leptin insufficiency syndrome: an interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions. *Peptides* 2008;29(1):127-138.
29. Metcalf B, Henley W, Wilkin T. Effectiveness of intervention on physical activity of children: systematic review and meta-analysis of controlled trials with objectively measured outcomes (EarlyBird 54). *BMJ* 2012;345:e5888.
30. Hjorth MF, Chaput JP, Michaelsen K, Astrup A, Tetens I, Sjodin A. Seasonal variation in objectively measured physical activity, sedentary time, cardio-respiratory fitness and sleep duration among 8--11 year-old Danish children: a repeated-measures study. *BMC public health* 2013;13(1):808.
31. Stone MR, Stevens D, Faulkner GE. Maintaining recommended sleep throughout the week is associated with increased physical activity in children. *Prev Med* 2013;56(2):112-117.
32. Nixon GM, Thompson JM, Han DY, Becroft DM, Clark PM, Robinson E, et al. Falling asleep: the determinants of sleep latency. *Arch Dis Child* 2009;94(9):686-689.
33. Norman JF, Von Essen SG, Fuchs RH, McElligott M. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res Online* 2000;3(3):121-129.
34. King AC, Pruitt LA, Woo S, Castro CM, Ahn DK, Vitiello MV, et al. Effects of moderate-intensity exercise on polysomnographic and subjective sleep quality in older adults with mild to moderate sleep complaints. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(9):997-1004.
35. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep* 2011;34(12):1631-1640.
36. Kubitz KA, Landers DM, Petruzzello SJ, Han M. The effects of acute and chronic exercise on sleep. A meta-analytic review. *Sports Med* 1996;21(4):277-291.
37. Dworak M, Wiater A, Alfer D, Stephan E, Hollmann W, Struder HK. Increased slow wave sleep and reduced stage 2 sleep in children depending on exercise intensity. *Sleep Med* 2008;9(3):266-272.
38. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes care* 2010;33(12):2692-2696.
39. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of Exercise Training on Sleep Apnea: A Meta-analysis. *Lung* 2013.
40. Mirrakhimov AE. Physical exercise related improvement in obstructive sleep apnea. Look for the rostral fluid shift. *Med Hypotheses* 2013;80(2):125-128.
41. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol* 2013;591(Pt 5):1179-1193.
42. Soric M, Turkalj M, Kucic D, Marusic I, Plavec D, Misigoj-Durakovic M. Validation of a multi-sensor activity monitor for assessing sleep in children and adolescents. *Sleep Med* 2013;14(2):201-205.
43. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjostrom M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(1):1-11.
44. Chen MY, Wang EK, Jeng YJ. Adequate sleep among adolescents is positively associated with health status and health-related behaviors. *BMC public health* 2006;6:59.
45. Blunden SL, Chapman J, Rigney GA. Are sleep education programs successful? The case for improved and consistent research efforts. *Sleep Med Rev* 2012;16(4):355-370.

2.6 Aspects méthodologiques de la mesure des indicateurs métaboliques d'effort et applicabilité dans le cadre des APA

Dans cette section, nous nous sommes intéressés à l'intensité d'exercice pour laquelle l'oxydation des lipides est maximale, dénommée ci-après le Lipoxmax et en particulier les aspects méthodologiques de cette mesure et les conditions d'application pour les personnes atteintes de pathologies métaboliques. Cette thématique a fait l'objet d'une revue de question dans le journal *Movement & Sport Science – Science & Motricité* (cf. Annexes).

Les indicateurs métaboliques (Lipoxmax et point de croisement glucido-lipidique) sont déterminés par calorimétrie d'effort sur ergocycle dans un cadre clinique. Toutefois, lors de la prescription d'Activités Physiques Adaptées (APA), il est essentiel de tenir compte des préférences en matière d'activité physique des individus afin de faciliter leur adhésion à long terme. Un enjeu important dans la période post-réentraînement est de pérenniser l'AP dans la durée et encourager la participation à des AP à l'extérieur du contexte clinique. Ainsi, des activités plus ludiques incluant la marche/course, telles que proposées dans la maladie respiratoire (Moullec et al. 2008) pourraient être mieux appréciées qu'une activité physique dans un cadre clinique (ergocycle). Afin de répondre à cette problématique, nous avons voulu vérifier si l'intensité d'exercice au Lixpomax déterminée en laboratoire sur ergocycle était transférable à la marche/course dans le but de prescrire des APA sur le terrain (*publication 8*).

- Publication numéro 8 -

Can crossover and maximal fat oxidation rate points be used equally for ergocycling and walking/running on a track?

Le lipoxmax et le point de croisement glucido-lipidique déterminés sur ergocycle en laboratoire sont-ils transférables sur le terrain ?

Monique Mendelson, Krutika Jinwala, Bernard Wuyam, Patrick Levy, Patrice Flore

Diabetes & Metabolism 2012; 38(3):264-270; doi: 10.1016/j.diabet.2012.02.001

Ce travail a été présenté sous forme de communication orale :

XVI^e Journées d'Études Francophones en Activités Physiques Adaptées. Orsay, France, mars 2012.

Congrès de la Société Française de Médecine du Sport, Caen, France, septembre 2011.



ELSEVIER
MASSON

Available online at
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com/en

Diabetes
 & *Metabolism*

Diabetes & Metabolism 38 (2012) 264–270

Original article

Can crossover and maximal fat oxidation rate points be used equally for ergocycling and walking/running on a track?

M. Mendelson^{a,b,c}, K. Jinwala^{a,b,c}, B. Wuyam^{a,b,c}, P. Levy^{a,b,c}, P. Flore^{a,b,c,*}

^a Joseph-Fourier University, Hypoxia Physiopathology Laboratory, 38000 Grenoble, France

^b Inserm U1042, 38000 Grenoble, France

^c Grenoble University Hospital, Medical Unit of Sports Medicine, University Clinic of Physiology, Sleep and Exercise, Rehabilitation and Physiology Department, South Hospital, 38000 Grenoble, France

Received 21 November 2011; received in revised form 30 January 2012; accepted 1st February 2012

Abstract

Aim. – To verify whether exercise intensities at the crossover point (COP) and maximal lipid oxidation (Lipox_{\max}) can be used interchangeably regardless of exercise mode, this study compared COP, Lipox_{\max} and maximal fat oxidation rate (MFO) obtained during two modes of submaximal metabolic exercise tests: stationary cycling under laboratory conditions and walking/running on a track.

Methods. – After preliminary indirect maximal progressive tests, 15 healthy subjects randomly performed submaximal exercise tests on a stationary cycle ergometer (E) and on a track (T), during which gas exchanges and substrate oxidation rates were measured.

Results. – There were no significant mean differences in COP [heart rate (HR): 149 ± 23 beats.min⁻¹ (T), 145 ± 28 beats.min⁻¹ (E); VO_2 : 2168 ± 896 mL.min⁻¹ (T), 2052 ± 714 mL.min⁻¹ (E)], Lipox_{\max} [HR: 127 ± 27 beats.min⁻¹ (T), 126 ± 23 beats.min⁻¹ (E); VO_2 : 1638 ± 839 mL.min⁻¹ (T), 1696 ± 656 mL.min⁻¹ (E)] or MFO [498.3 ± 192.0 mg.min⁻¹ (T), 477.7 ± 221.5 mg.min⁻¹ (E)] between the two modes of exercise. However, Bland–Altman analysis showed a clear disagreement between the two exercise modes and, in particular, a large random error [bias \pm random error: for COP, -3.5 ± 53.2 beats.min⁻¹ (HR), -116.8 ± 1556.4 mL.min⁻¹ (VO_2); for Lipox_{\max} , -0.4 ± 43.3 beats.min⁻¹ (HR), -5.7 ± 1286.4 mL.min⁻¹ (VO_2); and for MFO, -20.6 ± 384.9 mg.min⁻¹].

Conclusion. – This study showed that, in young, healthy, reasonably fit subjects, exercise mode can affect intensities at the COP and the Lipox_{\max} . These results, which now have to be confirmed in patients with metabolic defects, suggest the need to perform specific tests to make individualized adaptations to physical activity outside of clinical settings.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Crossover point; Maximal fat oxidation rate; Lipox_{\max} ; Cycling; Running; Walking

Résumé

Le point d'oxydation lipidique maximal (Lipox_{\max}) et le point de croisement glucidolipidique déterminés sur ergocycle en laboratoire sont-ils transférables à la marche/course sur le terrain ?

Objetifs. – Vérifier si les intensités d'exercice au point de croisement glucidolipidique (PCGL) et d'oxydation lipidique maximale (Lipox_{\max}) peuvent être interchangeables en fonction du mode d'exercice. Nous avons donc comparé PCGL, Lipox_{\max} et le taux d'oxydation maximale lipidique (OLM) obtenus sur ergocycle dans des conditions de laboratoire à ceux obtenus lors d'un test de marche/course sur piste.

Méthodes. – Après la réalisation de tests indirects permettant de déterminer la puissance ou la vitesse maximale aérobie, 15 sujets sains ont effectué deux tests sous-maximaux sur ergocycle (E) ou sur piste (P) durant lesquels les échanges gazeux et l'oxydation des substrats ont été mesurés.

Résultats. – En moyenne, PCGL (fréquence cardiaque [FC]: 149 ± 23 [P] et 145 ± 28 battements par minute [E] et VO_2 : 2168 ± 896 [P] et 2052 ± 714 mL/min [E]), Lipox_{\max} (FC: 127 ± 27 [P] et 126 ± 23 battements par minute [E]; VO_2 : 1638 ± 839 [P] et 1696 ± 656 mL/min [E]) et OLM ($498,3 \pm 192,0$ mg/min/ [P] et $477,7 \pm 221,5$ mg/min [E]) ne différaient pas entre les deux modalités d'exercice. Toutefois, une analyse en Bland et Altman a montré une grande variabilité individuelle (biais \pm erreur aléatoire: pour PCGL, $-3,5 \pm 53,2$ battements

* Corresponding author. Unité d'exploration-recherche sur exercice, pôle rééducation et physiologie, clinique universitaire de physiologie, sommeil et exercice, hôpital Sud, BP 338, 38434 Échirolles cedex, France. Tel.: +33 4 76 76 72 26; fax: +33 4 76 76 89 21.

E-mail address: PFlore@chu-grenoble.fr (P. Flore).

par minute [FC] et $-116,8 \pm 1556,4$ mL/min [VO₂]; Lipox_{max}, $-0,4 \pm 43,3$ battements par minute [FC] et $-5,7 \pm 1286,4$ mL/min [VO₂]; OLM, $-20,6 \pm 384,9$ mg/min).

Conclusion. – Les indicateurs métaboliques déterminés en laboratoire chez le sujet sain sur ergocycle ne sont pas applicables sur le terrain lors d'un exercice de marche/course. Ces résultats sont à confirmer chez des patients atteints de troubles métaboliques. Ils suggèrent que l'utilisation de ces indicateurs sur le terrain nécessite une détermination spécifique de l'activité physique adaptée envisagée.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Point de croisement glucidolipidique ; Taux d'oxydation maximal lipidique ; Lipox_{max} ; Exercice sur ergocycle ; Course ; Marche

1. Introduction

Regular exercise is a key part of the treatment for individuals with metabolic defects such as obesity and type 2 diabetes [1]. Nonetheless, the usual exercise recommendations for these individuals do not fully take into account the physiological mechanisms that underlie training effectiveness at an individual level [2]. Exercise training induces metabolic changes in muscle that can restore some of the defects associated with obesity [3] and type 2 diabetes, such as muscle insulin resistance [4,5]. Accordingly, healthcare clinicians have been recommending regular physical activity to their patients [6].

Exercise intensity is one of the main factors influencing substrate utilization during exercise. During steady-state exercise performed at low intensity, a significant amount of lipids is usually oxidized. Moreover, there is an intensity of exercise that elicits the maximal oxidation of lipids (Lipox_{max}) [7]. Measurement of Lipox_{max} by graded exercise calorimetry is reproducible, but also modifiable by several physiological conditions (training, previous exercise and diet) [7]. Its measurement closely predicts what will be oxidized during 45–60 min of low- to medium-intensity training performed at the corresponding intensity. Brooks and Mercier's 'crossover concept' [8] explains the balance of substrate utilization during exercise. This concept implies that, although increasing exercise intensity results in a preferential use of carbohydrate, endurance training shifts the balance of substrates during exercise towards a stronger reliance on lipids.

A recent review of studies with triathletes showed that several physiological differences are found between cycling and running, as heart rates differ between these two activities at both maximal and submaximal intensities [9]. One recent study showed a 28% higher fat oxidation rate when walking/running compared with cycling, even though the intensity eliciting the Lipox_{max} was similar between the two exercise modes [10]. However, such comparisons have been performed in particularly physically fit cyclists, but not in patients with metabolic defects or in less-fit subjects.

Recently, healthcare professionals have begun training patients with metabolic diseases (obesity and/or type 2 diabetes) at their Lipox_{max}. This exercise intensity is usually determined during exercise calorimetry on a stationary cycle ergometer in a medical setting. However, when prescribing physical activity, it is crucial to take the individual's interests into account to facilitate long-term compliance with the activity. For this reason, exercise programs that include more enjoyable and more varied outdoor physical activities (involving walking/running), as proposed for other chronic diseases [11],

compared with exercising in a clinical setting could favour long-term maintenance of exercise training.

For this reason, the aim of the present study was to verify whether metabolic indicators such as the crossover point (COP), Lipox_{max} and maximal fat oxidation rate (MFO), which are determined in a laboratory setting, can be applied to a wider range of activities such as walking and jogging. Thus, the present study assessed the influence of the mode of exercise on these metabolic indicators (cycling on a stationary cycle ergometer vs running/walking on a track).

2. Methods

2.1. Subjects

Fifteen healthy subjects (aged 22–29 years) volunteered to participate in the study (10 men and five women). The study was conducted according to the Declaration of Helsinki and after approval from the local Committee on Human Research. Written informed consent was obtained from all subjects, none of whom presented with any contraindications to prolonged or heavy exercise, or any diseases. The subjects, whose characteristics are presented in Table 1, were physical education students who were relatively physically fit and mostly recreational athletes, except for two competitive cyclists.

Table 1
Subjects' characteristics.

	Females (n = 5)	Males (n = 10)
General information, anthropometric measurements		
Age (years)	22 ± 1	24 ± 2
Height (cm)	165 ± 7	181 ± 6
Weight (kg)	62 ± 8	73 ± 9
Body mass index (kg/m ²)	22.7 ± 1.7	22.4 ± 2.4
Maximal progressive exercise tests		
Maximal aerobic speed (MAS; km.h ⁻¹)	13.4 ± 2.7	14.9 ± 2.4
VO ₂ max (mL.min ⁻¹ ; estimated from MAS)	2927 ± 856	3515 ± 832
Maximal aerobic power (MAP; W)	196 ± 47	270 ± 78
VO ₂ max (mL.min ⁻¹ ; estimated from MAP)	2454 ± 519	3278 ± 859
VO ₂ max (% predicted)	145 ± 35	126 ± 21

Data are expressed as means ± SD.

The 13 recreational athletes trained for an average of 2.7 ± 0.5 h/week, while the two competitive cyclists trained for 6.2 ± 0.6 h/week at the time of the study.

2.2. Experimental design

Within the same week, all subjects underwent two indirect maximal progressive tests (3 days apart), one on the track and the other on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoselect, Medisoft, Dinant, Belgium), to assess their maximal aerobic speed (MAS) and maximal aerobic power (MAP), and to estimate their $\text{VO}_{2\text{max}}$. Subjects' MAS was estimated using a modified version of the University of Montreal track test, as previously described [12]. During the test, the subjects had to run at a speed set by audible cues. By the time each cue sounded, the participant had to have reached the next cone; the cones were placed every 25 m along the edge of the track. After a 5-min warm-up, the test began at a running speed of $7 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$, which was increased by $0.5 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ every min until exhaustion. The test ended when the subject could no longer maintain the pace imposed and/or fell behind and was unable to catch up. When the participant was farther than 5 m from a cone at the time of the cue, the test was ended. The MAS was determined as the speed maintained during the final completed stage.

The maximal progressive test performed on the electromagnetic cycle ergometer began at 40 W, and the power output increased by 20 W/min until exhaustion. MAP was determined as the power output associated with the last completed stage and when the maximal heart rate (HR_{max}) was close to the theoretical HR_{max} ($220 - \text{age}$).

$\text{VO}_{2\text{max}}$ was estimated, using the MAS reached on the track [13] and the MAP achieved on the cycle ergometer [14] at the end of the maximal progressive tests, according to the following formulas: $\text{VO}_{2\text{max}} (\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}) = \text{MAS} \times 3.5 \times \text{body weight}$ (on the track); and $\text{VO}_{2\text{max}} (\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}) = \text{MAP} \times 9.96 + 331$ (on the cycle ergometer). Predicted $\text{VO}_{2\text{max}}$ values were calculated using a formula developed on a cycle ergometer [15].

The MAP and MAS values determined during these maximal progressive tests served as the maximal references on which to base protocols for the submaximal exercise tests designed to assess metabolic indices. The order in which the subjects did the submaximal exercise tests on the electromagnetic cycle ergometer (the same machine as used for MAP determination) and the track was assigned randomly.

Before the evaluations, the subjects were familiarized with the procedures and equipment. Exercise tests were always performed at the same time (between 8:00 and 10:00 AM) after at least 12 h of fasting and under similar ambient conditions ($15 - 20^\circ\text{C}$ on the track and 20°C in the laboratory). Subjects were instructed to record what they ate 24 h prior to the exercise tests and to repeat the exact same dietary pattern for all subsequent tests.

All exercise tests were conducted within 3 days and during the week following the two maximal progressive tests. The tests consisted of five 6-min workloads, as proposed by Brooks and Mercier's crossover concept [16,17]. Gas exchanges and heart rates were continuously recorded with a portable ergospirometer

(MetaMax 3B, Cortex Biophysik, Leipzig, Germany). After a 3-min rest period and an initial 3-min warm-up at 20% of MAS or MAP, four 6-min workloads, set at 30%, 40%, 50% and 60% of the MAS or MAP, were performed.

2.3. Calorimetry

Calculation of carbohydrate (CHO) and lipid oxidation rates was assessed from gas exchange measurements according to the non-protein respiratory quotient technique [18]: CHO rate of oxidation ($\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$) = $4.585 \text{ VCO}_2 - 3.2255 \text{ VO}_2$; and lipid rate of oxidation ($\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$) = $-1.7012 \text{ VCO}_2 + 1.6946 \text{ VO}_2$ (with VO_2 and VCO_2 in $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$).

As recommended elsewhere [7,16], VO_2 and VCO_2 were averaged over the last 2 min of each exercise stage to ensure that a steady state was reached and because, at this time, CO_2 production from bicarbonate buffers to compensate for the production of lactic acid becomes negligible. This technique provided CHO and lipid-oxidation rates for different levels of exercise, using the assumption that the urinary nitrogen excretion rate was negligible. These values were then converted into Kcal, with 1 g of lipids providing approximately 9 Kcal and the oxidation of 1 g of carbohydrates providing only 4 Kcal. Thus, the percentage CHO or lipids participating in total energy expenditure could be determined.

According to the crossover concept proposed by Brooks and Mercier [8], the COP of substrate utilization is defined as the intensity at which energy from CHO-derived fuels predominates over energy derived from lipids. This point can be identified when approximately 70% of energy is derived from CHO and 30% from lipids. To assess this specific point, the curve between the % oxidized CHO and power output over four points was smoothed to dampen any variations that eventually may have been linked to a point departing from the general curve fit. The MFO point is the exercise intensity at which the increase in lipid oxidation induced by the increasing intensity reaches a peak, which is then followed by a decrease as CHO becomes the predominant fuel. This was calculated from the above equations using the following empirical formula: $\text{fat} = 1.6946 \text{ VO}_2 - 1.7012 \text{ VCO}_2$, simplified as $\text{fat} = 1.7 (1 - \text{RER}) \text{ VO}_2$. MFO corresponds to the maximum point of the curve associated with this equation. At this point, the derived equation is equal to zero. As for COP determination, the relationship between RER (respiratory exchange ratio) and power output was smoothed. All smoothing procedures were performed with custom-made software developed by Brun et al. [19].

2.4. Statistical analysis

All parameters were expressed as means \pm SD unless otherwise specified. According to their distribution, variables obtained during the track test were compared with those obtained by the cycle ergometer test using Wilcoxon's test.

Relationships between the metabolic indices (VO_2 and HR at COP, $\text{Lipox}_{\text{max}}$, MFO) obtained from the track and cycle ergometer tests were analyzed using Spearman's correlation coefficients. Significance was set at $P < 0.05$. Also,

Table 2
Heart rate and oxygen uptake during the cycle ergometer and track-walking/running tests.

	Mean comparison			Correlation	
	Track-walking/running	Cycle ergometer	<i>P</i> value (Wilcoxon's test)	<i>r</i>	<i>P</i>
COP					
HR (beats.min ⁻¹)	149 ± 23	145 ± 28	0.99	0.44	0.10
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	2168 ± 896	2051 ± 714	0.98	0.53	0.041
VO ₂ (% estimated $\dot{V}O_{2\max}$) ^a	63.3 ± 19.8	64.1 ± 17.3	0.47	0.23	0.43
Lipox _{max}					
HR (beats.min ⁻¹)	127 ± 27	126 ± 23	0.95	0.61	0.015
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	1638 ± 839	1696 ± 656	0.82	0.64	0.0095
VO ₂ (% estimated $\dot{V}O_{2\max}$) ^a	48.5 ± 20.9	50.5 ± 15.0	0.78	0.02	0.96
MFO (mg.min ⁻¹)	498.3 ± 192	477.7 ± 221.5	0.46	0.56	0.03

Data are expressed as means ± SD. COP: crossover point; HR: heart rate; $\dot{V}O_2$: oxygen consumption; Lipox_{max}: exercise intensity at maximal oxidation rate; MFO: maximal fat oxidation rate.

^a Specific to exercise mode.

Bland–Altman analysis was performed to assess, at an individual level, the agreement between the two modes of exercise.

3. Results

3.1. Subjects' characteristics

As presented in Table 1, our study subjects had heterogeneous levels of fitness; nonetheless, on the basis of their VO_{2max}, they were all reasonably physically fit. The heterogeneity of the subjects' aerobic aptitudes can be explained by their varied athletic backgrounds (gymnastics, basketball, cycling and track and field). However, two subjects were competitive-level cyclists, and presented MAP of 380 W and 400 W, respectively. Nevertheless, the physical fitness of all our subjects depended on exercise mode. As expected, for 11 subjects, the estimated VO_{2max} was greater for the track test whereas, in the remaining four, their estimated VO_{2max} was greater for the cycle ergometer test.

3.2. Influence of exercise mode on metabolic indices

All subjects began the track test by walking (2.0–5.0 km.h⁻¹). Fig. S1 (see supplementary material associated with this article online) shows the kinetics of oxygen consumption during the walk–run test for two subjects who had different body weights (A was lighter than B). Weight was found to be a determinant of the metabolic cost during the walk–run transition. The walk–run transition speed varied between subjects (5.0–7.0 km.h⁻¹) and was 6.2 ± 0.5 km.h⁻¹ overall.

Values for the COP, Lipox_{max} and MFO obtained during the track and cycle ergometer tests are presented in Table 2. There was no significant difference between the HR and VO₂ at which COP and Lipox_{max} occurred during both exercise modes. However, the values of COP and Lipox_{max} obtained on the track were moderately correlated with values obtained on the cycle ergometer (Table 2). As for MFO, there was no significant difference between exercise modes, and a fair relationship was observed between MFO obtained on the track and cycle ergometer. Similarly, substrate oxidation (CHO and lipid oxidation rates) and

RER did not differ between the two exercise modes (Fig. S2; see supplementary material associated with this article online).

However, Bland–Altman analysis for COP revealed a large random error (HR: 53.2 beats.min⁻¹ and VO₂: 1556.4 mL.min⁻¹) despite a small bias (HR: –3.5 beat.min⁻¹ and VO₂: –116.8 mL.min⁻¹; Fig. S3; see supplementary material associated with this article online). As for Lipox_{max}, a very small bias (HR: –0.4 beats.min⁻¹ and VO₂: –5.7 mL.min⁻¹) with a large random error for HR and VO₂ measurements (43.3 beats.min⁻¹ and 1286.4 mL.min⁻¹, respectively) were observed (Fig. 1). Furthermore, this analysis showed a major random error with a small bias (384.9 and –20.6 mg.kg⁻¹, respectively) for MFO (Fig. S4; see supplementary material associated with this article online).

For all parameters, no proportional systematic errors were observed, as slopes did not differ significantly from zero (Lipox_{max}: HR, *P* = 0.95 and VO₂, *P* = 0.68; COP: HR, *P* = 0.67 and VO₂, *P* = 0.38; MFO: *P* = 0.077). Examination of the individual data showed clear inconsistencies between both exercise modes, with a maximal difference of 63 beats.min⁻¹ for HR and 2003 mL.min⁻¹ for VO₂. The difference in VO₂ for the metabolic indices between exercise modes did not correlate with the walk–run transition speed (COP: *r* = 0.07, *P* = 0.36; Lipox_{max}: *r* = 0.10; *P* = 0.73).

Subjects presented with COP values that were higher on the cycle ergometer (*n* = 7), or lower (*n* = 8) when compared with the same exercise on the track in terms of both HR and VO₂. Similarly, Lipox_{max} values on the cycle ergometer were either higher (*n* = 8) or lower (*n* = 7), and the values for MFO were either higher (*n* = 6) or lower (*n* = 9) compared with the same exercise on the track.

4. Discussion

The main finding of the present study was that the intensities at Lipox_{max} and at the COP were indeed affected by exercise mode. Despite the lack of difference between the mean exercise intensities (assessed by HR and VO₂) at different metabolic indices (Lipox_{max} and COP), marked disagreement

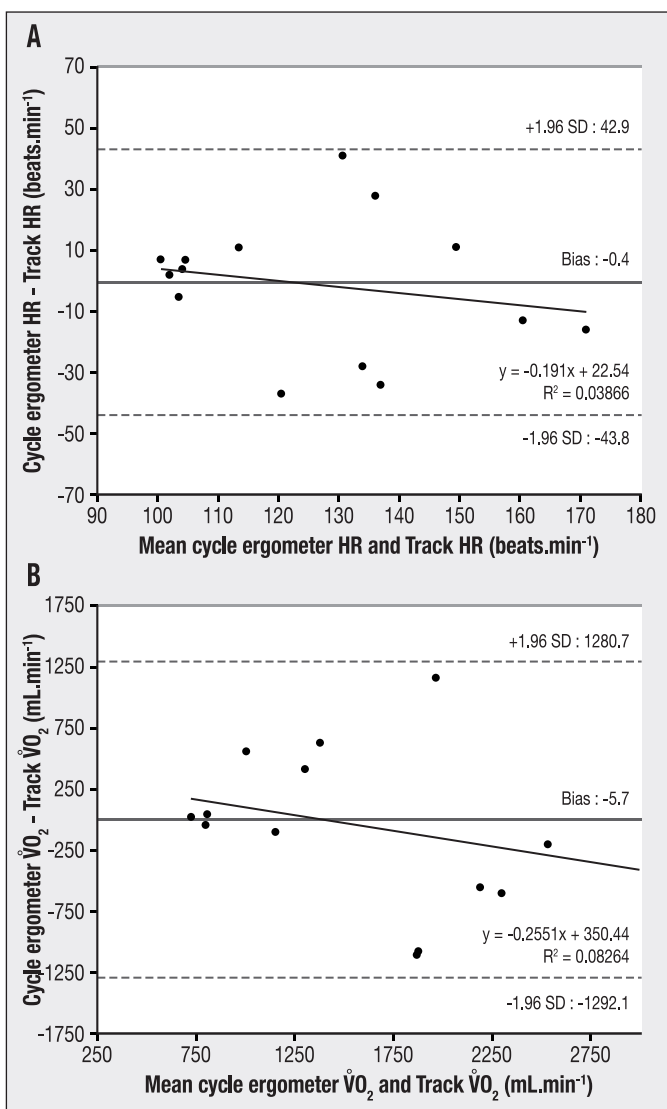


Fig. 1. Bland–Altman plot agreement between heart rate (HR, A) and $\dot{V}O_2$ (B) at $Lipox_{max}$ obtained by cycling on a cycle ergometer and walking/running on a track.

was observed between walking/running and cycling at an individual level.

4.1. Determination of substrate oxidation during exercise

Carbohydrate (CHO) and fatty acids are the dominant fuels oxidized by the muscle for energy production during exercise, and the absolute and relative contributions of these fuels can be influenced by diet [20], muscle glycogen content [21], exercise intensity [22], duration [23] and training status [24].

In the present study, diet was controlled, as subjects were instructed to control and record their food intake 24 h prior to exercise testing (whether cycling or walking/running) and to repeat the exact same dietary pattern for the subsequent exercise test. Thus, although an effect of different muscle glycogen reserves cannot be excluded (a control of diet over a longer period would have been necessary), diet does not appear to account for the discrepancy between the two exercise modalities observed in some subjects.

Also, as ambient temperature can alter substrate oxidation [25], the different exercise modes were carried out under similar ambient temperatures, thus controlling potential bias induced by temperature variations.

One of the most important regulators of substrate oxidation is exercise intensity, as it has been demonstrated that increases in glycolytic flux can inhibit long-chain fatty-acid transport to mitochondria and so reduce long-chain fatty-acid oxidation [26].

In addition, to compare substrate oxidation rates between exercise modes, we selected values at similar levels of absolute oxygen uptake, as others have done previously [10]. This appears to be more relevant, as it takes into account the differences in $\dot{V}O_{2max}$ between exercise modes. Also, it reinforces the lack of difference between metabolic indices despite greater (but not significant) fat oxidation during the track test. This also confirmed the results obtained by Achten et al. in trained cyclists [10].

Our protocols were standardized to obtain similar durations and metabolic stimulations for both exercise modes. COP and $Lipox_{max}$ are altered when theoretical values for MAP are used to plan submaximal metabolic tests [27,28], and especially when the true MAP is lower than the theoretical MAP [28]. However, as our protocols for the submaximal metabolic tests were based on true MAP or MAS values, the metabolic indices determined by each of the exercise modes appear to be valid. Nevertheless, the alteration in the linearity of metabolic cost for the submaximal metabolic progressive track protocol remains questionable. For the track test, all subjects began walking. As the energy cost is greater for running compared with walking [29], the transition between walking and running sharply increases the energy cost (Fig. S1; see supplementary material associated with this article online), impairing either more or less the linearity between oxygen uptake and exercise intensity compared with the relationship obtained on the cycle ergometer. It could be argued that a greater increment in intensity during the walk–run transition may have induced earlier reliance on CHO, thus disturbing calculation of the metabolic indices (earlier occurrence of COP and $Lipox_{max}$). Indeed, $Lipox_{max}$ (in seven subjects) and COP (in eight subjects) occurred at a lower metabolic cost on track walking/running vs cycling. Nonetheless, as only two subjects presented RER values close to 0.91 at the end of the first stage of running, it is unlikely that a protocol bias (the walk–run transition) was responsible for the individual disagreement observed between exercise modes. Indeed, such a pattern appears to reflect a glucose-dependent profile, as previously reported in healthy subjects by Brun et al. [16]. In addition, no correlation was observed between the differences in $\dot{V}O_2$ in the two exercise modes for COP or $Lipox_{max}$ and the transition speed. This suggests that the increased metabolic cost during the transition does not explain the disagreement between exercise modes. It would be interesting to verify this aspect in overweight individuals in whom the metabolic cost associated with locomotion is increased compared with their normal-weight peers.

Furthermore, as the different exercise mode tests were progressive and the protocols used were based on a specific maximal intensity (running or cycling) reference, the individual discrepancies cannot be explained by sudden blood lactate and

H⁺ increases, shown to restrict carnitine palmitoyltransferase-I activity [30], a key enzyme in fatty-acid transport and, thus, fat oxidation.

Training status can be partially reflected by the level of VO_{2max}, although it may have limited power for predicting endurance performance [31,32]. Previous studies have shown a relationship between VO_{2max} and Lipox_{max} levels [33–36]. Exercise involving a larger muscle mass (such as running) generally produces higher VO_{2max} values in untrained individuals [9]. However, cyclists tested on a cycle ergometer can either exceed or equal the VO_{2max} obtained by running [37]. In previous studies, a relationship between metabolic indices (Lipox_{max}, MFO) and the VO_{2max} has been found [33,34,36]. We therefore hypothesized that differences in VO_{2max}, due to each subject's individual preferences/specializations (running vs cycling), could be partly responsible for the differences in Lipox_{max} and COP in the two exercise modes. Indeed, there was a discrepancy in estimated VO_{2max} for the majority of subjects involved in the present study. In contrast to the above-mentioned studies, several subjects (*n* = 4) in the present study presented with a greater estimated VO_{2max} during cycling vs running, implying that cycling was the easier and preferred exercise mode for these subjects. This observation suggests that the preferred exercise mode may have influenced substrate oxidation in some subjects.

A recent study by Achten et al. [10] comparing the intensity that elicits MFO, using cycle ergometer- and treadmill-based protocols, revealed that fat oxidation was higher during walking compared with cycling, although the intensity eliciting MFO did not differ between the two exercise modes. Similarly, our present study could find no significant mean difference between the two exercise modes in terms of intensities (expressed as HR or oxygen consumption) eliciting Lipox_{max} and COP. However, our Bland–Altman analysis showed a large random error and, consequently, a clear disagreement between the two exercise modes. Unfortunately, as Achten et al. did not perform such an analysis, no insight was offered concerning the interindividual differences in their study.

We expected fat oxidation to be dependent on exercise mode due to the physiological differences between cycling and walking/running [9]. During running, a larger muscle mass is involved whereas, due to the stabilization of the trunk and arms while cycling, a smaller muscle mass is recruited. Nonetheless, as already mentioned, no significant mean difference was found between the two exercise modes for Lipox_{max}, COP or MFO. Moreover, at an individual level, six out of 10 subjects showed greater COP, Lipox_{max} and MFO during cycling compared with running. Thus, our results from a group of non-specialized athletes, with a somewhat heterogeneous aerobic capacity, challenge the current literature and suggest the need to analyze metabolic outcomes on an individual basis before opting for a specific exercise mode.

4.2. Practical implication in patients with metabolic defects

It has been clearly shown that individuals with metabolic defects have a decreased ability to oxidize fat. However, previous studies have also suggested that fat oxidation

can be improved over time by regular endurance training [16].

At present in patients with metabolic diseases, however, the idea of individualized training is still not widespread. The usual exercise recommendations for type 2 diabetes do not take into account the individual patient's metabolic background, and only indicate a broad exercise-intensity zone (% VO_{2max} or % HR_{max}) that is assumed to be effective. Yet, according to Brun et al. [7], patients with type 2 diabetes have values of Lipox_{max} that are markedly shifted to lower power intensities, thereby lowering the MFO. For this reason, individual evaluations of Lipox_{max} have been suggested to devise an exercise program at MFO. Nevertheless, in individuals with glucose-dependent profiles, it remains a challenge to identify the precise exercise intensity that targets maximal lipid oxidation. In this case, a flattened lipid-oxidation curve should lead to a broader intensity zone, provided that the recommended exercise duration is fulfilled [38].

To prepare a personalized exercise programme, the individual's physiological characteristics should be assessed and taken into account. However, changing physical activity behaviours in inactive individuals remains a key challenge. Many patients with metabolic disease find it difficult to undertake and adhere to an effective exercise programme, which highlights the importance of adapting the appropriate physical activity according to the patients' interests and capabilities. For many people, outdoor walking- and running-based activities are more enjoyable and accessible than exercising in a closed environment. Together with improvements in metabolic health, adapted physical activities are more enjoyable and encourage exercise adherence [11]. This highlights the importance of verifying whether the metabolic indicators evaluated under laboratory conditions can be applied to a wider range of activities in 'real life'.

Based on the results of our present study, Lipox_{max} and COP should be evaluated under the same conditions in which the patient intends to either continue or begin an individualized exercise programme to optimize the effects on metabolic health.

4.3. Limitations

The present study did not directly assess VO_{2max} but, instead, estimated it in both exercise modes. It would have been interesting to evaluate VO_{2max} directly on the cycle ergometer and on the track. Had we carried out such analyses, we might have been able to directly identify the subjects' preferred exercise mode and acquired some insight into this parameter's effect on the metabolic indicators being evaluated.

5. Conclusion

The present study showed that the mode of exercise (cycling vs running/walking on a track) can affect the intensities at the COP and Lipox_{max} in a young, healthy and relatively fit population. Consequently, the metabolic indices determined on cycle ergometry under laboratory conditions are not necessarily applicable in the field. This suggests that designing an individualized training programme of walking or running requires testing

specific to the exercise mode. Finally, the results of the present study need to be confirmed in patients with metabolic diseases.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data (Figs. S1–S4) associated with this article can be found, in the online version, at <http://www.sciencedirect.com> at doi:10.1016/j.diabet.2012.02.001.

References

- [1] Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1433–8.
- [2] Perez-Martin A, Raynaud E, Mercier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise. *Obes Rev* 2001;2:47–59.
- [3] Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA, Bezaire V, Chabowski A, Heigenhauser GJ, et al. Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E99–107.
- [4] Bordenave S, Metz L, Flavier S, Lambert K, Ghanassia E, Dupuy AM, et al. Training-induced improvement in lipid oxidation in type 2 diabetes mellitus is related to alterations in muscle mitochondrial activity. Effect of endurance training in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:162–8.
- [5] Toledo FG, Menshikova EV, Ritov VB, Azuma K, Radikova Z, DeLany J, et al. Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56:2142–7.
- [6] Basdevant A, Laville M, Ziegler O. Practice guideline for the diagnosis, prevention, treatment of obesity in France [Groupe de travail charge de la mise au point des recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités en France]. *Diabetes Metab* 1998;24(Suppl. 2):10–42.
- [7] Brun JF, Romain AJ, Mercier J. Maximal lipid oxidation during exercise (Lipoxmax): from physiological measurements to clinical applications. Facts and uncertainties. *Sci Sports* 2011;26:57–71.
- [8] Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the crossover concept. *J Appl Physiol* 1994;76:2253–61.
- [9] Millet GP, Vleck VE, Bentley DJ. Physiological differences between cycling and running: lessons from triathletes. *Sports Med* 2009;39:179–206.
- [10] Achten J, Venables MC, Jeukendrup AE. Fat oxidation rates are higher during running compared with cycling over a wide range of intensities. *Metabolism* 2003;52:747–52.
- [11] Moullec G, Ninot G, Varray A, Desplan J, Hayot M, Prefaut C. An innovative maintenance follow-up program after a first inpatient pulmonary rehabilitation. *Respir Med* 2008;102:556–66.
- [12] Cazorla G, Léger L. Comment évaluer et développer vos capacités aérobies. Épreuves de course navette et épreuve VAM-Eval. Eds AREAPS. 1993. p. 123.
- [13] Leger L, Mercier D. Gross energy cost of horizontal treadmill and track running. *Sports Med* 1984;1:270–7.
- [14] Brasseur LA, Mairiaux P, Kandouci AB, Detry JM. Normal values in adults ergometry according to age, sex, and training. *European Society of Cardiology. 1983; Meeting of the Working Group on Physiology, Pathophysiology and Electrocardiography of Exercise: 3–7.*
- [15] Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation. Lea and Febiger ed. USA: Philadelphia, PA; 1987.
- [16] Brun JF, Jean E, Ghanassia E, Flavier S, Mercier J. Metabolic training: new paradigms of exercise training for metabolic diseases with exercise calorimetry targeting individuals. *Ann Readapt Med Phys* 2007;50:528–34.
- [17] Michallet AS, Tonini J, Regnier J, Guinot M, Favre-Juvin A, Bricout V, et al. Methodological aspects of crossover and maximal fat-oxidation rate point determination. *Diabetes Metab* 2008;34:514–23.
- [18] Peronnet F, Massicotte D. Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci* 1991;16:23–9.
- [19] Perez-Martin A, Dumortier M, Raynaud E, Brun JF, Fedou C, Bringer J, et al. Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people. *Diabetes Metab* 2001;27(4 Pt 1):466–74.
- [20] Coyle EF, Jeukendrup AE, Oseto MC, Hodgkinson BJ, Zderic TW. Low-fat diet alters intramuscular substrates and reduces lipolysis and fat oxidation during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E391–8.
- [21] Weltan SM, Bosch AN, Dennis SC, Noakes TD. Influence of muscle glycogen content on metabolic regulation. *Am J Physiol* 1998;274(1 Pt 1):E72–82.
- [22] Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Rosenblatt J, Wolfe RR. Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *J Appl Physiol* 2000;88:1707–14.
- [23] Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol* 1993;265(3 Pt 1):E380–91.
- [24] van Loon LJ, Jeukendrup AE, Saris WH, Wagenmakers AJ. Effect of training status on fuel selection during submaximal exercise with glucose ingestion. *J Appl Physiol* 1999;87:1413–20.
- [25] Flore P, Therminarias A, Oddou-Chirpaz MF, Quirion A. Influence of moderate cold exposure on blood lactate during incremental exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992;64:213–7.
- [26] Coyle EF, Jeukendrup AE, Wagenmakers AJ, Saris WH. Fatty acid oxidation is directly regulated by carbohydrate metabolism during exercise. *Am J Physiol* 1997;273(2 Pt 1):E268–75.
- [27] Aucouturier J, Rance M, Meyer M, Isacco L, Thivel D, Fellmann N, et al. Determination of the maximal fat oxidation point in obese children and adolescents: validity of methods to assess maximal aerobic power. *Eur J Appl Physiol* 2009;105:325–31.
- [28] Gmada N, Marzouki H, Haboubi M, Tabka Z, Shephard RJ, Bouhlef E. Crossover and maximal fat-oxidation points in sedentary healthy subjects: Methodological issues. *Diabetes Metab* 2011;23(1):40–5.
- [29] Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(9 Suppl.):S498–504.
- [30] Starritt EC, Howlett RA, Heigenhauser GJ, Spriet LL. Sensitivity of CPT I to malonyl-CoA in trained and untrained human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E462–8.
- [31] Morgan DW, Baldini FD, Martin PE, Kohrt WM. Ten kilometer performance and predicted velocity at VO₂max among well-trained male runners. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21:78–83.
- [32] Noakes TD, Myburgh KH, Schall R. Peak treadmill running velocity during the VO₂ max test predicts running performance. *J Sports Sci* 1990;8:35–45.
- [33] Flore P, Bricout VA, van Biesen D, Guinot M, Laporte F, Pepin JL, et al. Oxidative stress and metabolism at rest and during exercise in persons with Down syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:35–42.
- [34] Lima-Silva AE, Bertuzzi R, Pires FO, Gagliardi JF, Barros RV, Hammond J, et al. Relationship between training status and maximal fat oxidation rate. *J Sports Sci Med* 2010;9:31–5.
- [35] Nordby P, Saltin B, Helge JW. Whole-body fat oxidation determined by graded exercise and indirect calorimetry: a role for muscle oxidative capacity. *Scand J Med Sci Sports* 2006;16:209–14.
- [36] Venables MC, Achten J, Jeukendrup AE. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol* 2005;98:160–7.
- [37] Stromme SB, Ingjer F, Meen HD. Assessment of maximal aerobic power in specifically trained athletes. *J Appl Physiol* 1977;42:833–7.
- [38] Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:459–71.

TROISIEME PARTIE
SYNTHESE GENERALE & PERSPECTIVES

Cette thèse s'inscrit dans l'étude de la relation entre l'activité physique, l'obésité, le sommeil et les facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique associés.

Place de l'AP spontanée et des anomalies du sommeil dans le risque cardiovasculaire et métabolique de la personne en surpoids ou obèse

Les anomalies du sommeil, fréquemment rapportées dans l'obésité, constituent un facteur aggravant de la morbi-mortalité cardiovasculaire associée à l'obésité. Nous avons d'abord étudié les facteurs prédictifs de la morbidité vasculaire chez des patients porteurs d'un SAOS sévère et d'un risque cardiovasculaire élevé, et notamment parmi ceux-ci la place de l'activité physique et des comportements sédentaires. Cette étude nous a permis de montrer que l'activité physique était un déterminant de la pression artérielle vespérale. Par la suite, en vue de vérifier l'aptitude des personnes présentant un SAOS à faire de l'activité physique et donc à prévenir la morbidité cardiovasculaire inhérente au SAOS, nous avons caractérisé les anomalies cardio-métaboliques et vasculaires de repos, la capacité à l'exercice maximal et l'oxydation des substrats énergétiques dans une population d'individus porteurs d'un SAOS récemment diagnostiqué. Nous avons montré que ces participants ne présentaient pas d'altération de la condition physique ou de l'utilisation des substrats énergétiques à l'exercice. Néanmoins, ces derniers présentaient des signes de morbidité cardiovasculaire, en particulier une épaisseur intima-média augmentée ainsi que des taux d'acides gras libres et de CRPus élevés et pourraient donc bénéficier des effets thérapeutiques d'un programme d'exercice.

La pression positive continue (PPC) est le traitement de référence du SAOS. Toutefois, les études menées sur l'efficacité du traitement par PPC mettent en évidence que le bénéfice sur la morbidité cardio-vasculaire et métabolique reste faible (Sanders et al. 2008; Hoyos et al. 2012), et dépend de la durée d'utilisation (Barbé et al. 2010; Pépin et al. 2010). D'autre part, 46 à 83 % des patients porteurs d'un SAOS n'adhèrent pas à l'utilisation de la PPC (Gay et al. 2006). Ainsi, des traitements complémentaires à la PPC, pour prendre en charge et traiter la morbidité cardiovasculaire et métabolique associée au SAOS sont nécessaires. Parmi ceux-ci, l'exercice fait l'objet d'études récentes. Ces études ne se focalisent que sur l'effet d'un entraînement sur l'IAH et la qualité du

sommeil (Iftikhar et al. 2013). En effet, les effets bénéfiques de l'activité physique sur la fonction cardio-vasculaire sont largement démontrés tant sur l'hypertension artérielle, que sur la fonction endothéliale et la coronaropathie (INSERM 2008; Mendelson et al. 2012) et pourraient donc participer à corriger les anomalies cardiovasculaires associées au SAOS en plus de l'effet bénéfique sur la diminution de l'IAH.

Les mécanismes sous-jacents à l'amélioration de l'IAH par l'exercice ne sont pas clairement élucidés. Des observations récentes montrent que l'accumulation de fluide dans les membres inférieurs et le déplacement de ce fluide vers la partie supérieure du corps lors du passage en position couchée contribuent à la pathogenèse du SAOS et du syndrome d'apnées du sommeil central (Redolfi et al. 2009; White and Bradley 2013). Le port de bas de contention la journée diminue le volume de fluide dans les jambes ainsi que le déplacement nocturne de ce fluide vers le cou et réduit l'IAH (Redolfi et al. 2011). Une hypothèse sur les effets bénéfiques de l'exercice dans le SAOS concerne ce *fluid shift*. L'activation de la pompe musculaire du mollet permettrait de diminuer l'accumulation diurne de fluide dans les membres inférieurs et ainsi, pourrait prévenir le déplacement de ce fluide vers les voies aériennes supérieures lors du changement de position au moment du couché (White and Bradley 2013). L'exploration de cette hypothèse fera l'objet d'un post-doctorat qui portera sur les effets de l'exercice chez des patients coronariens atteints d'un SAOS.

Impact des facteurs ventilatoires sur la tolérance à l'effort du jeune obèse

La littérature abonde de données au sujet des effets bénéfiques de l'activité physique dans l'obésité. Or, une étude récente dans la revue *Lancet* estime que 80 % des adolescents entre 13 et 15 ans n'atteignent pas les niveaux d'AP requis pour la santé (Lee et al. 2012). Les barrières face à la pratique d'activité physique font l'objet de nombreuses recherches, en particulier chez les adolescents puisque cette période est particulièrement vulnérable pour le développement de l'obésité (Daniels 2006). Parmi les barrières fréquemment citées par les adolescents obèses figurent les facteurs physiques tels que l'inconfort physique, la fatigue et le déconditionnement (Stankov et al. 2012) qui sont le reflet d'une intolérance à l'effort. Ainsi, dans la suite de ce travail, nous nous sommes focalisés sur la contribution des facteurs ventilatoires à l'intolérance

à l'effort de l'adolescent obèse. Ces études ont permis de mettre en évidence une respiration à plus faible niveau de volume pulmonaire accompagnée d'une contrainte ventilatoire majorée particulièrement lors de la marche. Nous avons également exploré l'impact d'un programme d'exercice structuré sur cette stratégie ventilatoire et nous avons observé une amélioration de la condition physique accompagnée d'une respiration à plus haut niveau de volume pulmonaire.

A l'issue de ce travail, plusieurs questions demeurent en suspens. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence une contrainte ventilatoire franche chez l'adolescent obèse lors de l'exercice sur ergocycle. Toutefois, l'épreuve d'effort maximale ne durait qu'en moyenne dix minutes et ne nous permettait donc pas de conclure sur les effets d'un exercice prolongé sur la contrainte ventilatoire. Ainsi, il aurait été intéressant d'évaluer les deux groupes (obèse et contrôle) lors d'un exercice à charge constante prolongé, par exemple un exercice à faible intensité (Lipoxmax) de 30 à 45 minutes. Ce type d'exercice correspond par ailleurs aux recommandations françaises en matière d'AP et mérite donc d'être exploré. Dans ce type d'exercice, une fatigue ventilatoire pourrait s'installer induisant une modification de la stratégie ventilatoire ainsi qu'une contrainte ventilatoire plus importante.

Une autre perspective concerne les modalités de réentraînement. Compte tenue de la majoration de la dyspnée chez les adolescents obèses, un entraînement spécifique des muscles respiratoires en amont du réentraînement sur ergocycle, tel que proposé chez l'adulte obèse (Villiot-Danger et al. 2010), pourrait permettre de limiter la dyspnée en début de programme et ainsi augmenter l'adhésion des participants à l'activité physique.

Une revue de la littérature évaluant l'intérêt de l'exercice intermittent à haute intensité (EIHI) dans l'insuffisance cardiaque montre une sollicitation ventilatoire moins importante lors d'un exercice intermittent intense (i.e. 15 secondes à 100 % puissance maximale aérobie suivie de 15 secondes de récupération) par rapport à un exercice modéré (Guiraud et al. 2012). Ainsi, la comparaison de deux types de séance d'entraînement sur cette limitation pourrait s'avérer intéressante. Par la suite, la proposition d'un réentraînement à cette intensité pourrait permettre de limiter la sollicitation ventilatoire et ainsi diminuer la contrainte associée.

Exercice et risque cardiovasculaire et métabolique de l'adolescent obèse

La littérature fait état de l'installation d'anomalies vasculaires et métaboliques précoces dans l'obésité. Nous avons donc recherché des marqueurs pré-cliniques de cette morbidité et leur lien avec le statut inflammatoire dans une population de jeunes obèses. Les sociétés savantes recommandent une prise en charge combinant éducation alimentaire et exercice. Compte tenu des difficultés à perdre du poids dans la durée, nous avons étudié l'effet d'un programme d'exercice seul, sans restriction calorique, sur ces marqueurs pré-cliniques de morbidité métabolique et vasculaire. D'autre part, d'après la Haute Autorité de Santé (HAS), les régimes à visée amaigrissante sont déconseillés chez l'enfant et l'adolescent (HAS, 2011). Nous avons observé une amélioration de la composition corporelle, une correction des anomalies métaboliques (insulino-résistance notamment) et une amélioration du stress oxydant. De plus, nous avons également montré que l'exercice pouvait influencer favorablement le remodelage vasculaire (diminution de l'adhésion lymphocytaire liée à celle de IP-10), soulignant son intérêt malgré l'absence d'une perte de poids. Enfin, cette étude a permis d'illustrer l'importance de la masse grasse viscérale, puisque que le sous-groupe de participants qui perdait de la masse grasse viscérale bénéficiait d'une amélioration plus importante de l'inflammation et de l'insulino-résistance.

Les résultats issus de ce travail montrent des effets encourageant de l'exercice, comme seule modalité de prise en charge, sur le traitement de la morbidité métabolique et vasculaire associée à l'obésité chez l'adolescent. Néanmoins, nous n'avons mis en évidence qu'une modification de seulement deux cytokines inflammatoires (sur un total de 10 dosées) et nous n'avons pas observé de modification de la masse grasse viscérale ou de la fonction endothéliale. Une explication possible de cette absence d'effet pourrait s'expliquer par le fait que l'intensité d'exercice n'était pas suffisamment élevée. A titre d'exemple, une étude chez l'adulte obèse a montré des effets plus importants sur l'amélioration de la fonction endothéliale par un entraînement intermittent à haute intensité (EIHI) que par un entraînement à intensité modérée (Schjerve et al. 2008). Ces résultats nous conduiraient donc à explorer d'avantage les effets de l'EIHI sur les marqueurs de risque cardiovasculaire chez l'adolescent obèse. Par ailleurs, la littérature récente explorant l'efficacité de l'EIHI comme une alternative à l'exercice d'intensité modérée chez des individus en bonne santé ou présentant différentes pathologies (i.e.

diabète de type 2, syndrome métabolique) illustre clairement que l'EIHI peut induire des adaptations physiologiques similaires ou même supérieures sur l'inflammation (Sloan et al. 2007), le profil lipidique (Rashid and Genest 2007), l'insulino-sensibilité (Whyte et al. 2010), la composition corporelle (Trapp et al. 2008) et le stress oxydant (Parker et al. 2013) (pour revue voir (Gibala et al. 2012)). Ces adaptations sont particulièrement intéressantes car elles semblent préserver l'efficacité de l'entraînement en limitant l'implication temporelle par rapport aux recommandations classiques, d'autant que le manque de temps est une des barrières à la pratique régulière d'AP les plus citées (Gibala et al. 2012).

Une étude récente s'est intéressée aux effets de trois modalités d'exercice différentes (incluant un exercice aérobic et un exercice de force) sur la réduction de la masse grasse viscérale et du risque cardiovasculaire chez des adultes présentant un syndrome métabolique (Dutheil et al. 2013). Ce type d'étude est particulièrement intéressant et permettrait à terme de proposer dans un cadre clinique des programmes d'exercice optimaux individualisés qui prendraient en compte les caractéristiques des individus. Pour ce qui concerne l'obésité, on peut imaginer bâtir des protocoles pour traiter spécifiquement les anomalies de réactivité vasculaire ou les anomalies de l'oxydation lipidique ou encore viser l'allongement de la durée et de l'efficacité du sommeil. Les modalités optimales des programmes d'exercice mis en œuvre (notamment l'intensité ou le type) pourraient différer considérablement. Ainsi, la comparaison chez la personne obèse de plusieurs modalités d'exercice d'intensité différente (modérée versus élevée), notamment sur la morbidité métabolique et vasculaire permettrait à terme, d'optimiser et d'individualiser la prise en charge par l'activité physique de ces populations.

Exercice, quantité et qualité de sommeil et niveaux d'activité physique de l'adolescent obèse

Les données récentes de la littérature soulignent le rôle essentiel du sommeil dans la prise en charge et prévention de l'obésité, en particulier chez l'adolescent. En effet, les études épidémiologiques confirment une relation inverse entre la durée de sommeil et le risque d'obésité (Chaput et al. 2007). De plus, des diminutions de durée et

de qualité de sommeil peuvent contribuer au développement de la morbidité cardiovasculaire et métabolique liée à l'obésité. Ainsi, dans la suite de ce travail, nous avons vérifié l'existence d'anomalies du sommeil dans une population d'adolescents obèses. Nous avons également évalué les effets d'un programme d'exercice sur la quantité et la qualité du sommeil ainsi que sur les niveaux d'activité physique spontanée. Nous avons montré une amélioration de la quantité et de la qualité du sommeil ainsi qu'une association entre l'augmentation de la durée du sommeil et du niveau d'activité physique spontanée.

D'après une enquête récente sur le sommeil des adolescents français, 40,5 % des 15 ans présenterait une dette de sommeil (la dette de sommeil correspond à une différence entre le temps de sommeil total les jours sans classe et le temps de sommeil total les jours avec classe le lendemain supérieure à 2 heures) (Leger et al. 2012). De plus, un quart des jeunes de 15 ans présente un sommeil de courte durée en période scolaire (moins de 7 heures). Nos données concernant la durée de sommeil chez les adolescents obèses et chez les adolescents normo-pondérés, confirment la présence de cette dette de sommeil. En effet, la durée moyenne de sommeil mesurée par actimétrie s'élève à $6h43\pm38min$ et $7h08\pm39$ chez l'adolescent obèse et normo-pondéré, respectivement.

La relation entre durée de sommeil et risque d'obésité chez l'enfant est bien documentée par des études longitudinales (Chaput et al. 2007) et transversales (Mitchell et al. 2013). Notre étude suggère que l'augmentation des niveaux d'AP était liée à un allongement de la durée de sommeil. Ceci confirme l'association entre durée et qualité de sommeil chez l'adolescent rapportée précédemment (Nelson and Gordon-Larsen 2006; Liu et al. 2008; Brand et al. 2010).

Étant donnée la durée de sommeil insuffisante observée et de ses effets potentiels néfastes sur la santé métabolique, des interventions visant à augmenter le temps de sommeil semblent nécessaires. A ce jour, ce type d'intervention chez l'adolescent rapporte des résultats décevants (Blunden et al. 2012). Nos résultats suggèrent qu'une augmentation du niveau d'activité physique pourrait impacter positivement la durée de sommeil dans cette population et pourrait ainsi participer à prévenir/traiter le risque métabolique associé à une dette de sommeil. De plus, en l'absence d'anomalies du sommeil, l'AP pourrait être une stratégie préventive de l'apparition de celles-ci.

Nos résultats soulignent aussi la nécessité de mesurer le sommeil objectivement (par actimétrie) et d'en tenir compte dans la prise en charge de l'adolescent obèse. Par ailleurs, même si cet outil n'est pas validé pour le diagnostic du SAOS en pédiatrie (Soric et al. 2013), il permet tout de même une mesure objective du sommeil en dehors du contexte clinique ainsi qu'une première approche avant l'examen polysomnographique.

Plusieurs études expérimentales illustrent des effets bénéfiques de l'exercice aigu et chronique sur le sommeil, en particulier un allongement de la durée de sommeil lent-profond, une diminution du sommeil paraxodal et un allongement de la durée de sommeil total (Kubitz et al. 1996; Youngstedt et al. 1997). Toutefois, ces études n'ont pas examiné l'effet de l'exercice aigu ou chronique à différentes intensités d'exercice sur le sommeil et cette piste mérite d'être explorée.

Des études récentes montrent les effets d'une privation de sommeil sur les hormones leptine et ghréline, qui sont impliquées dans la prise alimentaire et la satiété (Spiegel et al. 2009). Mais, il semblerait que l'activité physique puisse avoir un effet sur ces hormones. Une méta-analyse récente rapporte un effet faible-moderé de l'exercice sur la diminution de la ghréline et l'augmentation des hormones qui inhibent la prise alimentaire (dont le peptide YY (PYY), le polypeptide pancréatique (PP) et glucagon-like peptide 1 (GLP-1)) (Schubert et al. 2013). Toutefois, à ce jour, la majorité des études s'intéresse aux effets aigus de l'exercice. Les effets d'un programme d'exercice sur les altérations à long terme de ces hormones et l'influence sur la prise alimentaire et la satiété restent une piste à explorer davantage.

Enfin, nos résultats suggèrent l'importance d'une prise en charge combinée dans l'obésité aggravée par un SAOS. Un traitement des anomalies du sommeil par PPC pourrait être associée à une prise en charge par l'AP afin de compléter le traitement de la morbidité vasculaire et métabolique.

Aspects méthodologiques de la mesure des indicateurs métaboliques et transférabilité sur le terrain

Un enjeu important dans la période post-réentraînement est de pérenniser l'AP dans la durée et d'encourager la participation à des AP en dehors d'un contexte clinique. Ainsi, afin d'apporter une dimension appliquée à ce travail, nous avons réalisé une étude

méthodologique concernant l'applicabilité sur le terrain dans le cadre des Activités Physiques Adaptées (post-réhabilitation) de pratiques de réentraînement de laboratoire recommandées (PNNS). Dans ce cadre, nous avons vérifié si les indicateurs métaboliques (Lipoxmax et point de croisement glucido-lipidique) déterminés sur ergocycle étaient transférables à la marche/course. Cette étude nous a permis de conclure que pour l'utilisation de ces modalités d'exercice, une détermination spécifique à l'activité envisagée est nécessaire. Ainsi, une étude de validation de la mesure de ces indicateurs métaboliques sur le terrain pourrait permettre leur utilisation dans un environnement extérieur au cadre clinique.

Limiter les comportements sédentaires et augmenter les niveaux d'activité physique : un enjeu de taille

L'impact des comportements sédentaires sur la santé est devenu une thématique d'intérêt croissant. En effet, de nombreuses études suggèrent qu'un comportement largement sédentaire peut augmenter le risque de morbidité et de mortalité, et ce, indépendamment de la participation aux AP d'intensité modérée à intense (Dunstan et al. 2010; Thorp et al. 2011). Par ailleurs, la contribution des comportements sédentaires sur le risque cardio-métabolique a été largement documentée ces dernières années que ce soit chez l'enfant/adolescent (Tremblay et al. 2011) ou chez l'adulte (Thorp et al. 2011). Ces données suggèrent donc que le fait de rester en position assise de façon prolongée et d'avoir une AP insuffisante représentent des facteurs de risque distincts pour plusieurs maladies chroniques non transmissibles dont les maladies cardiovasculaires, le diabète et le cancer.

Ainsi, un enjeu majeur dans les années à venir est d'identifier les stratégies permettant à la fois de limiter les comportements sédentaires et d'augmenter les niveaux d'AP dans la population générale.

Plusieurs méta-analyses récentes se sont intéressées aux différents types d'interventions mis en place au niveau mondial (pour revue voir (Heath et al. 2012)). La télémédecine apparaît comme un moyen novateur d'augmenter les niveaux d'AP et de limiter les comportements sédentaires. Nous avons réalisé une étude randomisée contrôlée dans la cohorte de patients de l'étude TélésAS (publication 1) dans laquelle

nous avons évalué l'impact d'un système de télémédecine en complément du traitement conventionnel par PPC sur le contrôle de la pression artérielle, les niveaux d'AP et de comportements sédentaires, la compliance au traitement et le risque cardiovasculaire (*publication soumis à BMC Medicine, en annexe*). Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence une augmentation des niveaux d'AP dans le groupe bénéficiant de la télémédecine mais cette étude a permis d'être le point de départ d'une suivante où le système a été optimisé (étude OptiSAS). Par ailleurs, des revues récentes soulignent le rôle potentiel de ces technologies dans la modification des niveaux d'AP (Norman et al. 2007).

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail de thèse, nous avons d'abord confirmé l'importance de l'AP dans la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire, notamment la pression artérielle, dans une population d'adultes présentant un SAOS et un risque cardiovasculaire élevé. Nos résultats confortent également la présence de marqueurs pré-cliniques de morbidité métabolique et vasculaire ainsi qu'une altération de la quantité et qualité de sommeil dans une population d'adolescents obèses.

L'activité physique joue un rôle central dans la prévention du surpoids et la prise en charge de l'obésité, aggravé ou non par un SAOS. Par ailleurs, il a récemment été suggéré que 6 à 10 % des décès liés aux maladies chroniques non transmissibles (dont les maladies cardiovasculaires et le diabète) sont attribuables à un manque d'AP (Lee et al. 2012). Ainsi, un enjeu majeur actuel est l'augmentation des niveaux d'activité physique afin de prévenir le risque cardiovasculaire et métabolique associé au surpoids et à l'obésité.

Cependant, les faibles niveaux d'activité physique rapportés dans l'obésité peuvent refléter au moins en partie, une intolérance à l'effort. Cette intolérance est un facteur possible de non engagement des personnes obèses à l'AP sur le long terme. Nous avons mis en évidence une respiration à faible niveau de volume pulmonaire, une contrainte ventilatoire et un niveau d'essoufflement majorés lors de la marche chez l'adolescent obèse, réversibles par un programme d'exercice de 12 semaines. Ces résultats suggèrent l'importance de prendre en compte une éventuelle contrainte ventilatoire et d'y remédier avant la mise en place d'un programme d'activité physique, par un entraînement spécifique des muscles respiratoires par exemple, ou alors par la prescription d'une activité physique où le poids du participant est porté. Nous avons également montré l'impact de l'activité physique, sans restriction calorique, sur les marqueurs pré-cliniques de morbidité cardiovasculaire et métabolique de l'adolescent obèse. Par ailleurs, les participants perdant le plus de masse grasse viscérale présentaient des améliorations plus marquées de l'inflammation et de l'insulino-résistance. Nos résultats ont également permis d'illustrer le rôle de l'activité physique dans l'amélioration de la quantité et qualité de sommeil de l'adolescent obèse. Ces résultats pris dans leur globalité soulignent l'intérêt majeur de l'activité physique y compris comme seule modalité de traitement dans cette population. En effet, une perte de poids dans la durée semble difficile hormis dans le cadre d'une chirurgie bariatrique et la mise en place de régimes à visée amaigrissante est déconseillée chez le jeune.

Enfin, la partie méthodologique de cette thèse montre la difficulté dans l'application des indicateurs métaboliques mesurés en laboratoire sur le terrain dans le cadre des Activités Physiques Adaptées et souligne le besoin des études pratiques de terrain en post réhabilitation.

BIBLIOGRAPHIE

(2009) Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. *Nutr Rev.* 67: 2: 114-120.

-A-

- Abdul-Ghani, MA and DeFronzo, RA (2010) Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010: 476279.
- Alonso-Fernandez, A, Garcia-Rio, F, Arias, MA, Mediano, O, Pino, JM, Martinez, I and Villamor, J (2006) Obstructive sleep apnoea-hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J.* 27: 2: 207-215.
- Antic, V, Dulloo, A and Montani, JP (2003) Multiple mechanisms involved in obesity-induced hypertension. *Heart Lung Circ.* 12: 2: 84-93.
- Ardevol, A, Adan, C, Franco, L, Garcia-Lorda, P, Rubio, F, Remesar, X, Fernandez-Lopez, JA, Salas-Salvado, J and Alemany, M (1998) During intense exercise, obese women rely more than lean women on aerobic energy. *Pflugers Arch.* 435: 4: 495-502.
- Aygun, AD, Gungor, S, Ustundag, B, Gurgoze, MK and Sen, Y (2005) Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm.* 2005: 3: 180-183.

-B-

- Babb, TG, Korzick, D, Meador, M, Hodgson, JL and Buskirk, ER (1991) Ventilatory response of moderately obese women to submaximal exercise. *Int J Obes.* 15: 1: 59-65.
- Babb, TG, Ranasinghe, KG, Comeau, LA, Semon, TL and Schwartz, B (2008) Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 178: 2: 116-123.
- Babb, TG, Wyrick, BL, Delorey, DS, Chase, PJ and Feng, MY (2008) Fat Distribution and End-Expiratory Lung Volume in Lean and Obese Men and Women. *Chest.*
- Baguet, JP, Hammer, L, Levy, P, Pierre, H, Launois, S, Mallion, JM and Pepin, JL (2005) The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest.* 128: 5: 3407-3412.
- Baguet, JP, Levy, P, Barone-Rochette, G, Tamisier, R, Pierre, H, Peeters, M, Mallion, JM and Pepin, JL (2008) Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens.* 26: 5: 885-892.
- Bakker, W, Eringa, EC, Sipkema, P and van Hinsbergh, VW (2009) Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res.* 335: 1: 165-189.
- Ballor, DL and Poehlman, ET (1994) Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 18: 1: 35-40.
- Barbé, F, Durán-Cantolla, J, Capote, F, de la Peña, M, Chiner, E, Masa, JF, Gonzalez, M, Marín, JM, Garcia-Rio, F, de Atauri, JD, Terán, J, Mayos, M, Monasterio, C, del Campo, F, Gomez, S, de la Torre, MS, Martinez, M and Montserrat, JM (2010) Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 181: 718-726.
- Basta, M, Lin, HM, Pejovic, S, Sarrigiannidis, A, Bixler, E and Vgontzas, AN (2008) Lack of regular exercise, depression, and degree of apnea are predictors of excessive daytime sleepiness in patients with sleep apnea: sex differences. *J Clin Sleep Med.* 4: 1: 19-25.

- Bell, LM, Watts, K, Siafarikas, A, Thompson, A, Ratnam, N, Bulsara, M, Finn, J, O'Driscoll, G, Green, DJ, Jones, TW and Davis, EA (2007) Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 11: 4230-4235.
- Black, LF and Hyatt, RE (1969) Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 99: 5: 696-702.
- Blunden, SL, Chapman, J and Rigney, GA (2012) Are sleep education programs successful? The case for improved and consistent research efforts. *Sleep Med Rev.* 16: 4: 355-370.
- Bonanni, E, Pasquali, L, Manca, ML, Maestri, M, Prontera, C, Fabbrini, M, Berrettini, S, Zucchelli, G, Siciliano, G and Murri, L (2004) Lactate production and catecholamine profile during aerobic exercise in normotensive OSAS patients. *Sleep Med.* 5: 2: 137-145.
- Boutcher, SH and Dunn, SL (2009) Factors that may impede the weight loss response to exercise-based interventions. *Obes Rev.* 10: 6: 671-680.
- Brand, S, Gerber, M, Beck, J, Hatzinger, M, Puhse, U and Holsboer-Trachsler, E (2010) High exercise levels are related to favorable sleep patterns and psychological functioning in adolescents: a comparison of athletes and controls. *J Adolesc Health.* 46: 2: 133-141.
- Brandou, F, Brun, JF and Mercier, J (2005) Limited accuracy of surrogates of insulin resistance during puberty in obese and lean children at risk for altered glucoregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 2: 761-767.
- Brooks, GA and Mercier, J (1994) Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. *J Appl Physiol.* 76: 6: 2253-2261.
- Brown, LK (2002) A waist is a terrible thing to mind: central obesity, the metabolic syndrome, and sleep apnea hypopnea syndrome. *Chest.* 122: 3: 774-778.
- Bruce, CR, Thrush, AB, Mertz, VA, Bezaire, V, Chabowski, A, Heigenhauser, GJ and Dyck, DJ (2006) Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 291: 1: E99-E107.
- Brun, JF, Jean, E, Ghanassia, E, Flavier, S and Mercier, J (2007) Metabolic training: new paradigms of exercise training for metabolic diseases with exercise calorimetry targeting individuals. *Ann Readapt Med Phys.* 50: 6: 528-534, 520-527.

-C-

- Chaput, JP, Despres, JP, Bouchard, C and Tremblay, A (2007) Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring).* 15: 1: 253-261.
- Chen, Z, Sakuma, M, Zago, AC, Zhang, X, Shi, C, Leng, L, Mizue, Y, Bucala, R and Simon, D (2004) Evidence for a role of macrophage migration inhibitory factor in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24: 4: 709-714.
- Chinn, S (2003) Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J Asthma.* 40: 1: 1-16.
- Clark, MG (2008) Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 295: 4: E732-750.
- Cole, TJ, Bellizzi, MC, Flegal, KM and Dietz, WH (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 320: 7244: 1240-1243.

- Cole, TJ and Lobstein, T (2012) Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.* 7: 4: 284-294.
- Collins, LC, Hoberty, PD, Walker, JF, Fletcher, EC and Peiris, AN (1995) The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest.* 107: 5: 1298-1302.
- Cooper, SA, Whaley-Connell, A, Habibi, J, Wei, Y, Lastra, G, Manrique, C, Stas, S and Sowers, JR (2007) Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 293: 4: H2009-2023.
- Coughlin, SR, Mawdsley, L, Mugarza, JA, Calverley, PM and Wilding, JP (2004) Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 25: 9: 735-741.

-D-

- Daniels, RS (2006) From Critical Periods for Abnormal Weight Gain in Children and Adolescents. In *Handbook of Pediatric Obesity: Etiology, Pathophysiology & Prevention.* Goran SMI, Sothorn MS. Florida: Taylor & Francis Group. 67-75.
- Davila-Cervantes, A, Dominguez-Cherit, G, Borunda, D, Gamino, R, Vargas-Vorackova, F, Gonzalez-Barranco, J and Herrera, MF (2004) Impact of surgically-induced weight loss on respiratory function: a prospective analysis. *Obes Surg.* 14: 10: 1389-1392.
- DeFronzo, RA, Gunnarsson, R, Bjorkman, O, Olsson, M and Wahren, J (1985) Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 76: 1: 149-155.
- DeLorey, DS, Wyrick, BL and Babb, TG (2005) Mild-to-moderate obesity: implications for respiratory mechanics at rest and during exercise in young men. *Int J Obes (Lond).* 29: 9: 1039-1047.
- Dematteis, M, Godin-Ribuot, D, Arnaud, C, Ribuot, C, Stanke-Labesque, F, Pepin, JL and Levy, P (2009) Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: contribution of animal models to understanding the human disease. *ILAR J.* 50: 3: 262-281.
- Dempsey, JA, Reddan, W, Balke, B and Rankin, J (1966) Work capacity determinants and physiologic cost of weight-supported work in obesity. *J Appl Physiol.* 21: 6: 1815-1820.
- Desplan, M, Brun, JF, Pillard, F, Fedou, C, Prefaut, C, Mercier, J, Dauvilliers, Y and Avignon, A (2012) Decreased fat oxidation during exercise in severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes Metab.* 38: 3: 236-242.
- Despres, JP, Lemieux, I and Prud'homme, D (2001) Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 322: 7288: 716-720.
- Devries, MC, Samjoo, IA, Hamadeh, MJ and Tarnopolsky, MA (2008) Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. *Obesity (Silver Spring).* 16: 10: 2281-2288.
- Donnelly, JE, Blair, SN, Jakicic, JM, Manore, MM, Rankin, JW and Smith, BK (2009) American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 41: 2: 459-471.
- Ducimetiere, P and Richard, JL (1989) The relationship between subsets of anthropometric upper versus lower body measurements and coronary heart disease risk in middle-aged men. The Paris Prospective Study. I. *Int J Obes.* 13: 1: 111-121.

- Dunstan, D, Healy, G, Sugiyama, T and Owen, N (2010) ' Too Much Sitting ' and Metabolic Risk – Has Modern Technology Caught Up with Us ? *European Endocrinology*. 6: 19-23.
- Duprez, DA, Somasundaram, PE, Sigurdsson, G, Hoke, L, Florea, N and Cohn, JN (2005) Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens*. 19: 7: 515-519.
- Dutheil, F, Lac, G, Lesourd, B, Chapier, R, Walther, G, Vinet, A, Sapin, V, Verney, J, Ouchchane, L, Duclos, M, Obert, P and Courteix, D (2013) Different modalities of exercise to reduce visceral fat mass and cardiovascular risk in metabolic syndrome: the RESOLVE randomized trial. *Int J Cardiol*. 168: 4: 3634-3642.

-F-

- Fenster, CP, Weinsier, RL, Darley-Usmar, VM and Patel, RP (2002) Obesity, aerobic exercise, and vascular disease: the role of oxidant stress. *Obes Res*. 10: 9: 964-968.
- Ferini-Strambi, LJ, Smirne, S, Moz, U, Sferrazza, B and Iannaccone, S (1998) Muscle fibre type and obstructive sleep apnea. *Sleep Res Online*. 1: 1: 24-27.
- Fisher, D, Pillar, G, Malhotra, A, Peled, N and Lavie, P (2002) Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med*. 96: 5: 337-343.
- Formiguera, X and Canton, A (2004) Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 18: 6: 1125-1146.
- Frisbee, JC (2005) Reduced nitric oxide bioavailability contributes to skeletal muscle microvessel rarefaction in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 289: 2: R307-R316.
- Frisbee, JC (2007) Obesity, insulin resistance, and microvessel density. *Microcirculation*. 14: 4-5: 289-298.
- Frisbee, JC, Samora, JB, Peterson, J and Bryner, R (2006) Exercise training blunts microvascular rarefaction in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 291: 5: H2483-2492.
- Furukawa, S, Fujita, T, Shimabukuro, M, Iwaki, M, Yamada, Y, Nakajima, Y, Nakayama, O, Makishima, M, Matsuda, M and Shimomura, I (2004) Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 114: 12: 1752-1761.

-G-

- Gami, AS, Caples, SM and Somers, VK (2003) Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 32: 4: 869-894.
- Gavin, TP, Stallings, HW, 3rd, Zwetsloot, KA, Westerkamp, LM, Ryan, NA, Moore, RA, Pofahl, WE and Hickner, RC (2005) Lower capillary density but no difference in VEGF expression in obese vs. lean young skeletal muscle in humans. *J Appl Physiol*. 98: 1: 315-321.
- Gay, P, Weaver, T, Loube, D and Iber, C (2006) Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 29: 3: 381-401.
- Ghanassia, E, Brun, JF, Fedou, C, Raynaud, E and Mercier, J (2006) Substrate oxidation during exercise: type 2 diabetes is associated with a decrease in lipid oxidation and an earlier shift towards carbohydrate utilization. *Diabetes Metab*. 32: 6: 604-610.
- Gibala, MJ, Little, JP, Macdonald, MJ and Hawley, JA (2012) Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. 590: Pt 5: 1077-1084.

- Gibson, GJ (2000) Obesity, respiratory function and breathlessness. *Thorax*. 55 Suppl 1: S41-44.
- Gidding, SS, Nehgme, R, Heise, C, Muscar, C, Linton, A and Hassink, S (2004) Severe obesity associated with cardiovascular deconditioning, high prevalence of cardiovascular risk factors, diabetes mellitus/hyperinsulinemia, and respiratory compromise. *J Pediatr*. 144: 6: 766-769.
- Grote, L, Hedner, J and Peter, JH (2004) The heart rate response to exercise is blunted in patients with sleep-related breathing disorder. *Cardiology*. 102: 2: 93-99.
- Guardiano, SA, Scott, JA, Ware, JC and Schechner, SA (2003) The long-term results of gastric bypass on indexes of sleep apnea. *Chest*. 124: 4: 1615-1619.
- Guillermo, LQ, Gal, TJ and Mair, EA (2006) Does obstructive sleep apnea affect aerobic fitness? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 115: 10: 715-720.
- Guiraud, T, Nigam, A, Gremeaux, V, Meyer, P, Juneau, M and Bosquet, L (2012) High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med*. 42: 7: 587-605.

-H-

- Halliwell, B (1999) Establishing the significance and optimal intake of dietary antioxidants: the biomarker concept. *Nutr Rev*. 57: 4: 104-113.
- Hannon, TS, Janosky, J and Arslanian, SA (2006) Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res*. 60: 6: 759-763.
- Hargens, TA, Guill, SG, Zedalis, D, Gregg, JM, Nickols-Richardson, SM and Herbert, WG (2008) Attenuated heart rate recovery following exercise testing in overweight young men with untreated obstructive sleep apnea. *Sleep*. 31: 1: 104-110.
- Harms, CA, Babcock, MA, McClaran, SR, Pegelow, DF, Nিকেle, GA, Nelson, WB and Dempsey, JA (1997) Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol*. 82: 5: 1573-1583.
- Haxhiu, MA, van Lunteren, E, Mitra, J, Cherniack, NS and Strohl, KP (1984) Comparison of the responses of the diaphragm and upper airway muscles to central stimulation of the sciatic nerve. *Respir Physiol*. 58: 1: 65-76.
- Heath, GW, Parra, DC, Sarmiento, OL, Andersen, LB, Owen, N, Goenka, S, Montes, F and Brownson, RC (2012) Evidence-based intervention in physical activity: lessons from around the world. *Lancet*. 380: 9838: 272-281.
- Henriksen, EJ (2006) Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 40: 1: 3-12.
- Hickman, IJ, Jonsson, JR, Prins, JB, Ash, S, Purdie, DM, Clouston, AD and Powell, EE (2004) Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. 53: 3: 413-419.
- Hills, AP and Byrne, NM (2004) Physical activity in the management of obesity. *Clin Dermatol*. 22: 4: 315-318.
- Hodnett, BL and Hester, RL (2007) Regulation of muscle blood flow in obesity. *Microcirculation*. 14: 4-5: 273-288.
- Hong, S and Dimsdale, JE (2003) Physical activity and perception of energy and fatigue in obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc*. 35: 7: 1088-1092.
- Hoyos, CM, Killick, R, Yee, BJ, Phillips, CL, Grunstein, RR and Liu, PY (2012) Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax*. 67: 12: 1081-1089.

Hulens, M, Vansant, G, Lysens, R, Claessens, AL and Muls, E (2001) Exercise capacity in lean versus obese women. *Scand J Med Sci Sports*. 11: 5: 305-309.

-I-

Iftikhar, IH, Kline, CE and Youngstedt, SD (2013) Effects of Exercise Training on Sleep Apnea: A Meta-analysis. *Lung*.

Inselma, LS, Milanese, A and Deurloo, A (1993) Effect of obesity on pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol*. 16: 2: 130-137.

INSERM, Ec (2008) *Activité physique. Contextes et effets sur la santé*.

Ip, MS, Lam, B, Ng, MM, Lam, WK, Tsang, KW and Lam, KS (2002) Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 165: 5: 670-676.

-J-

Johnson, BD, Weisman, IM, Zeballos, RJ and Beck, KC (1999) Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 116: 2: 488-503.

Jones, RL and Nzekwu, MM (2006) The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 130: 3: 827-833.

Jubber, AS (2004) Respiratory complications of obesity. *Int J Clin Pract*. 58: 6: 573-580.

-K-

Kajaste, S, Brander, PE, Telakivi, T, Partinen, M and Mustajoki, P (2004) A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med*. 5: 2: 125-131.

Kaleth, AS, Chittenden, TW, Hawkins, BJ, Hargens, TA, Guill, SG, Zedalis, D, Gregg, JM and Herbert, WG (2007) Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 8: 2: 160-168.

Kay, SJ and Fiatarone Singh, MA (2006) The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 7: 2: 183-200.

Keaney, JF, Jr., Larson, MG, Vasani, RS, Wilson, PW, Lipinska, I, Corey, D, Massaro, JM, Sutherland, P, Vita, JA and Benjamin, EJ (2003) Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 23: 3: 434-439.

Kim, JA, Montagnani, M, Koh, KK and Quon, MJ (2006) Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 113: 15: 1888-1904.

Kline, CE, Ewing, GB, Burch, JB, Blair, SN, Durstine, JL, Davis, JM and Youngstedt, SD (2012) Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 8: 4: 357-365.

Koskenvuo, M, Kaprio, J, Partinen, M, Langinvainio, H, Sarna, S and Heikkila, K (1985) Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet*. 1: 8434: 893-896.

Kraemer, WJ, Volek, JS, Clark, KL, Gordon, SE, Puhl, SM, Koziris, LP, McBride, JM, Triplett-McBride, NT, Putukian, M, Newton, RU, Hakkinen, K, Bush, JA and Sebastianelli, WJ (1999) Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Med Sci Sports Exerc*. 31: 9: 1320-1329.

- Kraus, WE, Houmard, JA, Duscha, BD, Knetzger, KJ, Wharton, MB, McCartney, JS, Bales, CW, Henes, S, Samsa, GP, Otvos, JD, Kulkarni, KR and Slentz, CA (2002) Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 347: 19: 1483-1492.
- Kroncke, KD, Fehsel, K and Kolb-Bachofen, V (1995) Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 376: 6: 327-343.
- Kubitz, KA, Landers, DM, Petruzzello, SJ and Han, M (1996) The effects of acute and chronic exercise on sleep. A meta-analytic review. *Sports Med.* 21: 4: 277-291.
- Kuk, JL, Katzmarzyk, PT, Nichaman, MZ, Church, TS, Blair, SN and Ross, R (2006) Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity (Silver Spring).* 14: 2: 336-341.

-L-

- Lafontan, M and Berlan, M (2003) Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci.* 24: 6: 276-283.
- Lala, PK and Chakraborty, C (2001) Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *Lancet Oncol.* 2: 3: 149-156.
- Lambert, CP, Wright, NR, Finck, BN and Villareal, DT (2008) Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. *J Appl Physiol.* 105: 2: 473-478.
- Lee, CD, Blair, SN and Jackson, AS (1999) Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr.* 69: 3: 373-380.
- Lee, DC, Sui, X, Church, TS, Lavie, CJ, Jackson, AS and Blair, SN (2012) Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 59: 7: 665-672.
- Lee, IM, Shiroma, EJ, Lobelo, F, Puska, P, Blair, SN and Katzmarzyk, PT (2012) Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 380: 9838: 219-229.
- Lee, IM and Skerrett, PJ (2001) Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc.* 33: 6 Suppl: S459-471; discussion S493-454.
- Lee, S, Janssen, I and Ross, R (2004) Interindividual variation in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue: influence of measurement site. *J Appl Physiol.* 97: 3: 948-954.
- Leger, D, Beck, F, Richard, JB and Godeau, E (2012) Total sleep time severely drops during adolescence. *PLoS One.* 7: 10: e45204.
- Levy, P, Bonsignore, MR and Eckel, J (2009) Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J.* 34: 1: 243-260.
- Lévy, P, Pépin, J-L, Arnaud, C, Baguet, J-P, Dematteis, M and Mach, F (2009) Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 51: 400-410.
- Levy, P, Tamisier, R and Pepin, JL (2007) [Obstructive sleep apnea syndrome]. *Rev Prat.* 57: 14: 1569-1580.
- Libby, P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 420: 6917: 868-874.
- Lin, CC, Hsieh, WY, Chou, CS and Liaw, SF (2006) Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol.* 150: 1: 27-34.

- Lioret, S, Touvier, M, Dubuisson, C, Dufour, A, Calamassi-Tran, G, Lafay, L, Volatier, JL and Maire, B (2009) Trends in child overweight rates and energy intake in France from 1999 to 2007: relationships with socioeconomic status. *Obesity* (Silver Spring). 17: 5: 1092-1100.
- Liu, X, Forbes, EE, Ryan, ND, Rofey, D, Hannon, TS and Dahl, RE (2008) Rapid eye movement sleep in relation to overweight in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 65: 8: 924-932.

-M-

- Macey, PM, Henderson, LA, Macey, KE, Alger, JR, Frysinger, RC, Woo, MA, Harper, RK, Yan-Go, FL and Harper, RM (2002) Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 166: 10: 1382-1387.
- Maffeis, C, Schena, F, Zaffanello, M, Zocante, L, Schutz, Y and Pinelli, L (1994) Maximal aerobic power during running and cycling in obese and non-obese children. *Acta Paediatr*. 83: 1: 113-116.
- Maffeis, C, Silvagni, D, Bonadonna, R, Grezzani, A, Banzato, C and Tato, L (2007) Fat cell size, insulin sensitivity, and inflammation in obese children. *J Pediatr*. 151: 6: 647-652.
- Marin, JM, Carrizo, SJ, Vicente, E and Agusti, AG (2005) Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 365: 9464: 1046-1053.
- Mazza, S, Pepin, JL, Naegele, B, Rauch, E, Deschaux, C, Ficheux, P and Levy, P (2006) Driving ability in sleep apnoea patients before and after CPAP treatment: evaluation on a road safety platform. *Eur Respir J*. 28: 5: 1020-1028.
- McGee, DL (2005) Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*. 15: 2: 87-97.
- Mead, J (1980) Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. *Am Rev Respir Dis*. 121: 2: 339-342.
- Meigs, JB, Larson, MG, Fox, CS, Keaney, JF, Jr., Vasan, RS and Benjamin, EJ (2007) Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes care*. 30: 10: 2529-2535.
- Mendelson, M, Michallet, AS, Tonini, J, Guinot, M, Bricout, V and Flore, P (2012) Activité physique dans la prise en charge de l'obésité : effets bénéfiques et modalités pratiques. *Obésité*. 4: 3: 142-146.
- Michallet, AS, Tonini, J, Regnier, J, Guinot, M, Favre-Juvin, A, Bricout, V, Halimi, S, Wuyam, B and Flore, P (2008) Methodological aspects of crossover and maximum fat-oxidation rate point determination. *Diabetes Metab*. 34: 5: 514-523.
- Miller, MR, Hankinson, J, Brusasco, V, Burgos, F, Casaburi, R, Coates, A, Crapo, R, Enright, P, van der Grinten, CP, Gustafsson, P, Jensen, R, Johnson, DC, MacIntyre, N, McKay, R, Navajas, D, Pedersen, OF, Pellegrino, R, Viegi, G and Wanger, J (2005) Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 26: 2: 319-338.
- Miller, WC, Koceja, DM and Hamilton, EJ (1997) A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 21: 10: 941-947.
- Mitchell, JA, Rodriguez, D, Schmitz, KH and Audrain-McGovern, J (2013) Sleep duration and adolescent obesity. *Pediatrics*. 131: 5: e1428-1434.

- Moien-Afshari, F, Ghosh, S, Elmi, S, Rahman, MM, Sallam, N, Khazaei, M, Kieffer, TJ, Brownsey, RW and Laher, I (2008) Exercise restores endothelial function independently of weight loss or hyperglycaemic status in db/db mice. *Diabetologia*. 51: 7: 1327-1337.
- Mokdad, AH, Ford, ES, Bowman, BA, Nelson, DE, Engelgau, MM, Vinicor, F and Marks, JS (2000) Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes care*. 23: 9: 1278-1283.
- Montero, D, Walther, G, Perez-Martin, A, Roche, E and Vinet, A (2012) Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obes Rev*. 13: 5: 441-455.
- Moullec, G, Ninot, G, Varray, A, Desplan, J, Hayot, M and Prefaut, C (2008) An innovative maintenance follow-up program after a first inpatient pulmonary rehabilitation. *Respir Med*. 102: 4: 556-566.

-N-

- Nabel, EG (2003) Cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 349: 1: 60-72.
- Naimark, A and Cherniack, RM (1960) Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol*. 15: 377-382.
- Nelson, MC and Gordon-Larsen, P (2006) Physical activity and sedentary behavior patterns are associated with selected adolescent health risk behaviors. *Pediatrics*. 117: 4: 1281-1290.
- Ness, AR, Leary, SD, Mattocks, C, Blair, SN, Reilly, JJ, Wells, J, Ingle, S, Tilling, K, Smith, GD and Riddoch, C (2007) Objectively measured physical activity and fat mass in a large cohort of children. *PLoS Med*. 4: 3: e97.
- Nieto, FJ, Young, TB, Lind, BK, Shahar, E, Samet, JM, Redline, S, D'Agostino, RB, Newman, AB, Lebowitz, MD and Pickering, TG (2000) Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 283: 14: 1829-1836.
- Norman, AC, Drinkard, B, McDuffie, JR, Ghorbani, S, Yanoff, LB and Yanovski, JA (2005) Influence of excess adiposity on exercise fitness and performance in overweight children and adolescents. *Pediatrics*. 115: 6: e690-696.
- Norman, GJ, Zabinski, MF, Adams, MA, Rosenberg, DE, Yaroch, AL and Atienza, AA (2007) A review of eHealth interventions for physical activity and dietary behavior change. *Am J Prev Med*. 33: 4: 336-345.
- Norman, JF, Von Essen, SG, Fuchs, RH and McElligott, M (2000) Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res Online*. 3: 3: 121-129.

-O-

- O'Donnell, DE, McGuire, M, Samis, L and Webb, KA (1998) General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 157: 5 Pt 1: 1489-1497.
- Ochs-Balcom, HM, Grant, BJ, Muti, P, Sempos, CT, Freudenheim, JL, Trevisan, M, Cassano, PA, Iacoviello, L and Schunemann, HJ (2006) Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest*. 129: 4: 853-862.
- Ofir, D, Laveneziana, P, Webb, KA and O'Donnell, DE (2007) Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women. *J Appl Physiol*. 102: 6: 2217-2226.
- Olds, T, Maher, C, Zumin, S, Peneau, S, Lioret, S, Castetbon, K, Bellisle, de Wilde, J, Hohepa, M, Maddison, R, Lissner, L, Sjoberg, A, Zimmermann, M, Aeberli, I, Ogden, C, Flegal, K and Summerbell, C (2011) Evidence that the prevalence of childhood

- overweight is plateauing: data from nine countries. *Int J Pediatr Obes.* 6: 5-6: 342-360.
- Ouchi, N, Kihara, S, Arita, Y, Nishida, M, Matsuyama, A, Okamoto, Y, Ishigami, M, Kuriyama, H, Kishida, K, Nishizawa, H, Hotta, K, Muraguchi, M, Ohmoto, Y, Yamashita, S, Funahashi, T and Matsuzawa, Y (2001) Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 103: 8: 1057-1063.
- Ozturk, LM, Metin, G, Cuhadaroglu, C, Utkusavas, A and Tutluoglu, B (2005) Cardiopulmonary responses to exercise in moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Tuberk Toraks.* 53: 1: 10-19.

-P-

- Pankow, W, Hijeh, N, Schuttler, F, Penzel, T, Becker, HF, Peter, JH and von Wichert, P (1997) Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *Eur Respir J.* 10: 12: 2847-2852.
- Parameswaran, K, Todd, DC and Soth, M (2006) Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J.* 13: 4: 203-210.
- Parker, L, McGuckin, TA and Leicht, AS (2013) Influence of exercise intensity on systemic oxidative stress and antioxidant capacity. *Clin Physiol Funct Imaging.*
- Pedersen, BK (2009) Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *J Appl Physiol.* 107: 4: 1006-1014.
- Peker, Y, Hedner, J, Kraiczi, H and Loth, S (2000) Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 1: 81-86.
- Pelosi, P, Croci, M, Ravagnan, I, Tredici, S, Pedoto, A, Lissoni, A and Gattinoni, L (1998) The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg.* 87: 3: 654-660.
- Pépin, J-L, Tamisier, R, Barone-Rochette, G, Launois, SH, Lévy, P and Baguet, J-P (2010) Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 182: 954-960.
- Peppard, PE and Young, T (2004) Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep.* 27: 3: 480-484.
- Peppard, PE, Young, T, Palta, M and Skatrud, J (2000) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 342: 1378-1384.
- Perez-Martin, A, Dumortier, M, Raynaud, E, Brun, JF, Fedou, C, Bringer, J and Mercier, J (2001) Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people. *Diabetes Metab.* 27: 4 Pt 1: 466-474.
- Petersen, AM and Pedersen, BK (2005) The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 98: 4: 1154-1162.
- Peterson, LR, Waggoner, AD, Schechtman, KB, Meyer, T, Gropler, RJ, Barzilai, B and Davila-Roman, VG (2004) Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 43: 8: 1399-1404.
- Pillar, G, Peled, N, Katz, N and Lavie, P (1994) Predictive value of specific risk factors, symptoms and signs, in diagnosing obstructive sleep apnoea and its severity. *J Sleep Res.* 3: 4: 241-244.

- Pillar, G, Peled, R and Lavie, P (1994) Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest*. 106: 6: 1702-1704.
- Pillar, G, Schnall, R, Peled, R and Lavie, P (1996) Surgical treatment of sleep apnea syndrome. *Isr J Med Sci*. 32: 9: 710-715.
- Pillar, G and Shehadeh, N (2008) Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes care*. 31 Suppl 2: S303-309.

-R-

- Rashid, S and Genest, J (2007) Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 15: 12: 2875-2888.
- Rask-Madsen, C and King, GL (2007) Mechanisms of Disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 3: 1: 46-56.
- Rasouli, N and Kern, PA (2008) Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 93: 11 Suppl 1: S64-73.
- Reaven, GM (1988) Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37: 12: 1595-1607.
- Redolfi, S, Arnulf, I, Pottier, M, Bradley, TD and Similowski, T (2011) Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 175: 3: 390-393.
- Redolfi, S, Yumino, D, Ruttanaumpawan, P, Yau, B, Su, MC, Lam, J and Bradley, TD (2009) Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 179: 3: 241-246.
- Resta, O, Foschino-Barbaro, MP, Legari, G, Talamo, S, Bonfitto, P, Palumbo, A, Minenna, A, Giorgino, R and De Pergola, G (2001) Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 25: 5: 669-675.
- Reybrouck, T, Weymans, M, Vinckx, J, Stijns, H and Vanderschueren-Lodeweyckx, M (1987) Cardiorespiratory function during exercise in obese children. *Acta Paediatr Scand*. 76: 2: 342-348.
- Rizzi, CF, Cintra, F, Mello-Fujita, L, Rios, LF, Mendonca, ET, Feres, MC, Tufik, S and Poyares, D (2013) Does obstructive sleep apnea impair the cardiopulmonary response to exercise? *Sleep*. 36: 4: 547-553.
- Romagnoli, I, Laveneziana, P, Clini, EM, Palange, P, Valli, G, de Blasio, F, Gigliotti, F and Scano, G (2008) Role of hyperinflation vs. deflation on dyspnoea in severely to extremely obese subjects. *Acta Physiol (Oxf)*. 193: 4: 393-402.
- Romero-Corral, A, Sert-Kuniyoshi, FH, Sierra-Johnson, J, Orban, M, Gami, A, Davison, D, Singh, P, Pusalavidyasagar, S, Huyber, C, Votruba, S, Lopez-Jimenez, F, Jensen, MD and Somers, VK (2010) Modest visceral fat gain causes endothelial dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*. 56: 8: 662-666.
- Ross, R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 362: 6423: 801-809.
- Ross, R and Janssen, I (2001) Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc*. 33: 6 Suppl: S521-527; discussion S528-529.
- Rowland, TW (1991) Effects of obesity on aerobic fitness in adolescent females. *Am J Dis Child*. 145: 7: 764-768.
- Rowland, TW and Cunningham, LN (1997) Development of ventilatory responses to exercise in normal white children. A longitudinal study. *Chest*. 111: 2: 327-332.

- Ruberg, FL, Chen, Z, Hua, N, Bigornia, S, Guo, Z, Hallock, K, Jara, H, LaValley, M, Phinikaridou, A, Qiao, Y, Viereck, J, Apovian, CM and Hamilton, JA (2010) The relationship of ectopic lipid accumulation to cardiac and vascular function in obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 18: 6: 1116-1121.
- Ruderman, NB, Keller, C, Richard, AM, Saha, AK, Luo, Z, Xiang, X, Giralt, M, Ritov, VB, Menshikova, EV, Kelley, DE, Hidalgo, J, Pedersen, BK and Kelly, M (2006) Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase. Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 55 Suppl 2: S48-54.

-S-

- Saengsirisuwan, V, Kinnick, TR, Schmit, MB and Henriksen, EJ (2001) Interactions of exercise training and lipoic acid on skeletal muscle glucose transport in obese Zucker rats. *J Appl Physiol*. 91: 1: 145-153.
- Salanave, B, Peneau, S, Rolland-Cachera, MF, Hercberg, S and Castetbon, K (2009) Stabilization of overweight prevalence in French children between 2000 and 2007. *Int J Pediatr Obes*. 4: 2: 66-72.
- Salvadori, A, Fanari, P, Mazza, P, Agosti, R and Longhini, E (1992) Work capacity and cardiopulmonary adaptation of the obese subject during exercise testing. *Chest*. 101: 3: 674-679.
- Sanders, MH, Montserrat, JM, Farre, R and Givelber, RJ (2008) Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc*. 5: 2: 161-172.
- Sauleda, J, Garcia-Palmer, FJ, Tarraga, S, Maimo, A, Palou, A and Agusti, AG (2003) Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respir Med*. 97: 7: 804-810.
- Schafer, H, Pauleit, D, Sudhop, T, Gouni-Berthold, I, Ewig, S and Berthold, HK (2002) Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*. 122: 3: 829-839.
- Schjerve, IE, Tyldum, GA, Tjonna, AE, Stolen, T, Loennechen, JP, Hansen, HE, Haram, PM, Heinrich, G, Bye, A, Najjar, SM, Smith, GL, Slordahl, SA, Kemi, OJ and Wisloff, U (2008) Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci (Lond)*. 115: 9: 283-293.
- Schubert, MM, Sabapathy, S, Leveritt, M and Desbrow, B (2013) Acute Exercise and Hormones Related to Appetite Regulation: A Meta-Analysis. *Sports Med*.
- Schwartz, AR, Gold, AR, Schubert, N, Stryzak, A, Wise, RA, Permutt, S and Smith, PL (1991) Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 144: 3 Pt 1: 494-498.
- Sedentary Behaviour Research, N (2012) Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab*. 37: 3: 540-542.
- Sell, H, Dietze-Schroeder, D, Kaiser, U and Eckel, J (2006) Monocyte chemotactic protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. *Endocrinology*. 147: 5: 2458-2467.
- Silverberg, DS, Oksenberg, A and Iaina, A (1998) Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 7: 4: 353-357.

- Sloan, RP, Shapiro, PA, Demeersman, RE, McKinley, PS, Tracey, KJ, Slavov, I, Fang, Y and Flood, PD (2007) Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. *J Appl Physiol.* 103: 3: 1007-1011.
- Smyth, RJ, Chapman, KR and Rebuck, AS (1984) Maximal inspiratory and expiratory pressures in adolescents. Normal values. *Chest.* 86: 4: 568-572.
- Soric, M, Turkalj, M, Kucic, D, Marusic, I, Plavec, D and Misigoj-Durakovic, M (2013) Validation of a multi-sensor activity monitor for assessing sleep in children and adolescents. *Sleep Med.* 14: 2: 201-205.
- Spiegel, K, Tasali, E, Leproult, R and Van Cauter, E (2009) Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol.* 5: 5: 253-261.
- Sreenivasa Baba, C, Alexander, G, Kalyani, B, Pandey, R, Rastogi, S, Pandey, A and Choudhuri, G (2006) Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 21: 1 Pt 1: 191-198.
- St George, A, Bauman, A, Johnston, A, Farrell, G, Chey, T and George, J (2009) Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 50: 1: 68-76.
- Stankov, I, Olds, T and Cargo, M (2012) Overweight and obese adolescents: what turns them off physical activity? *Int J Behav Nutr Phys Act.* 9: 53.
- Stapleton, PA, James, ME, Goodwill, AG and Frisbee, JC (2008) Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology.* 15: 2: 79-89.
- Stapleton, PA, James, ME, Goodwill, AG and Frisbee, JC (2008) Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology.*
- Stefan, N, Kantartzis, K and Haring, HU (2008) Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev.* 29: 7: 939-960.
- Steinberg, HO, Chaker, H, Leaming, R, Johnson, A, Brechtel, G and Baron, AD (1996) Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 97: 11: 2601-2610.
- Stoppa-Vaucher, S, Dirlwanger, MA, Meier, CA, de Moerloose, P, Reber, G, Roux-Lombard, P, Combescure, C, Saudan, S and Schwitzgebel, VM (2012) Inflammatory and prothrombotic states in obese children of European descent. *Obesity (Silver Spring).* 20: 8: 1662-1668.
- Sui, X, LaMonte, MJ, Laditka, JN, Hardin, JW, Chase, N, Hooker, SP and Blair, SN (2007) Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA.* 298: 21: 2507-2516.

-T-

- Tasali, E and Ip, MS (2008) Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc.* 5: 2: 207-217.
- Thalmann, S and Meier, CA (2007) Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res.* 75: 4: 690-701.
- Thorogood, A, Mottillo, S, Shimony, A, Filion, KB, Joseph, L, Genest, J, Pilote, L, Poirier, P, Schiffrin, EL and Eisenberg, MJ (2011) Isolated aerobic exercise and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 124: 8: 747-755.
- Thorp, AA, Owen, N, Neuhaus, M and Dunstan, DW (2011) Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults a systematic review of longitudinal studies, 1996-2011. *Am J Prev Med.* 41: 207-215.

- Tilg, H and Moschen, AR (2006) Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 6: 10: 772-783.
- Trapp, EG, Chisholm, DJ, Freund, J and Boutcher, SH (2008) The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes (Lond).* 32: 4: 684-691.
- Trayhurn, P and Wood, IS (2005) Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans.* 33: Pt 5: 1078-1081.
- Tremblay, MS, LeBlanc, AG, Kho, ME, Saunders, TJ, Larouche, R, Colley, RC, Goldfield, G and Connor Gorber, S (2011) Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 8: 98.
- Tukker, A, Visscher, TL and Picavet, HS (2009) Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability. *Public Health Nutr.* 12: 3: 359-368.
- Turzyniecka, M, Wild, SH, Krentz, AJ, Chipperfield, AJ, Clough, GF and Byrne, CD (2010) Diastolic function is strongly and independently associated with cardiorespiratory fitness in central obesity. *J Appl Physiol.* 108: 6: 1568-1574.

-U-

- USDHHS (1996) Physical activity and Health: a report of the Surgeon General. Atlanta GA: US Department of Health and Human Services,.

-V-

- Valencia-Flores, M, Orea, A, Castano, VA, Resendiz, M, Rosales, M, Rebollar, V, Santiago, V, Gallegos, J, Campos, RM, Gonzalez, J, Oseguera, J, Garcia-Ramos, G and Bliwise, DL (2000) Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res.* 8: 3: 262-269.
- van Aggel-Leijssen, DP, Saris, WH, Hul, GB and van Baak, MA (2001) Short-term effects of weight loss with or without low-intensity exercise training on fat metabolism in obese men. *Am J Clin Nutr.* 73: 3: 523-531.
- Vanuxem, D, Badier, M, Guillot, C, Delpierre, S, Jahjah, F and Vanuxem, P (1997) Impairment of muscle energy metabolism in patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med.* 91: 9: 551-557.
- Varma, V, Yao-Borengasser, A, Rasouli, N, Nolen, GT, Phanavanh, B, Starks, T, Gurley, C, Simpson, P, McGehee, RE, Jr., Kern, PA and Peterson, CA (2009) Muscle inflammatory response and insulin resistance: synergistic interaction between macrophages and fatty acids leads to impaired insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 296: 6: E1300-1310.
- Villiot-Danger, JC, Villiot-Danger, E, Borel, JC, Pepin, JL, Wuyam, B and Verges, S (2010) Respiratory muscle endurance training in obese patients. *Int J Obes (Lond).*
- Vincent, HK, Innes, KE and Vincent, KR (2007) Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab.* 9: 6: 813-839.
- Vitola, BE, Deivanayagam, S, Stein, RI, Mohammed, BS, Magkos, F, Kirk, EP and Klein, S (2009) Weight loss reduces liver fat and improves hepatic and skeletal muscle insulin sensitivity in obese adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 17: 9: 1744-1748.
- Vondra, K, Brodan, V, Bass, A, Kuhn, E, Teisinger, J, Andel, M and Veselkova, A (1981) Effects of sleep deprivation on the activity of selected metabolic enzymes in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 47: 1: 41-46.

Vykoukal, D and Davies, MG (2011) Vascular biology of metabolic syndrome. *J Vasc Surg.* 54: 3: 819-831.

-W-

- Wahlin Larsson, B, Kadi, F, Ulfberg, J and Piehl Aulin, K (2008) Skeletal muscle morphology and aerobic capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respiration.* 76: 1: 21-27.
- Wang, CC, Goalstone, ML and Draznin, B (2004) Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes.* 53: 11: 2735-2740.
- Wang, LY and Cerny, FJ (2004) Ventilatory response to exercise in simulated obesity by chest loading. *Med Sci Sports Exerc.* 36: 5: 780-786.
- Wang, Y, Rimm, EB, Stampfer, MJ, Willett, WC and Hu, FB (2005) Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr.* 81: 3: 555-563.
- Wassermann, K, Hansen, JE, Sue, DY, Stringer, WW and Whipp, BJ (1987). Principle of exercise testing and interpretation, Lea & Febiger.
- Wei, M, Kampert, JB, Barlow, CE, Nichaman, MZ, Gibbons, LW, Paffenbarger, RS, Jr. and Blair, SN (1999) Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA.* 282: 16: 1547-1553.
- Wei, Y, Chen, K, Whaley-Connell, AT, Stump, CS, Ibdah, JA and Sowers, JR (2008) Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 294: 3: R673-680.
- Weiner, P, Waizman, J, Weiner, M, Rabner, M, Magadle, R and Zamir, D (1998) Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax.* 53: 1: 39-42.
- Weiss, R and Caprio, S (2005) The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 19: 3: 405-419.
- Weiss, R, Dziura, J, Burgert, TS, Tamborlane, WV, Taksali, SE, Yeckel, CW, Allen, K, Lopes, M, Savoye, M, Morrison, J, Sherwin, RS and Caprio, S (2004) Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 350: 23: 2362-2374.
- Weiss, ST and Shore, S (2004) Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med.* 169: 8: 963-968.
- Wellen, KE and Hotamisligil, GS (2005) Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 115: 5: 1111-1119.
- White, LH and Bradley, TD (2013) Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol.* 591: Pt 5: 1179-1193.
- Whyte, LJ, Gill, JM and Cathcart, AJ (2010) Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism.* 59: 10: 1421-1428.
- Wilcox, I, Collins, FL, Grunstein, RR, Hedner, J, Kelly, DT and Sullivan, CE (1994) Relationship between chemosensitivity, obesity and blood pressure in obstructive sleep apnoea. *Blood Press.* 3: 1-2: 47-54.
- Wing, RR (1999) Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 31: 11 Suppl: S547-552.

Wing, RR and Hill, JO (2001) Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr.* 21: 323-341.

-Y-

Young, T and Peppard, P (2000) Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep.* 23 Suppl 4: S122-126.

Young, T, Peppard, PE and Gottlieb, DJ (2002) Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 165: 9: 1217-1239.

Youngstedt, SD, O'Connor, PJ and Dishman, RK (1997) The effects of acute exercise on sleep: a quantitative synthesis. *Sleep.* 20: 3: 203-214.

-Z-

Zhang, W, Moskowitz, RW, Nuki, G, Abramson, S, Altman, RD, Arden, N, Bierma-Zeinstra, S, Brandt, KD, Croft, P, Doherty, M, Dougados, M, Hochberg, M, Hunter, DJ, Kwok, K, Lohmander, LS and Tugwell, P (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 16: 2: 137-162.

ANNEXES

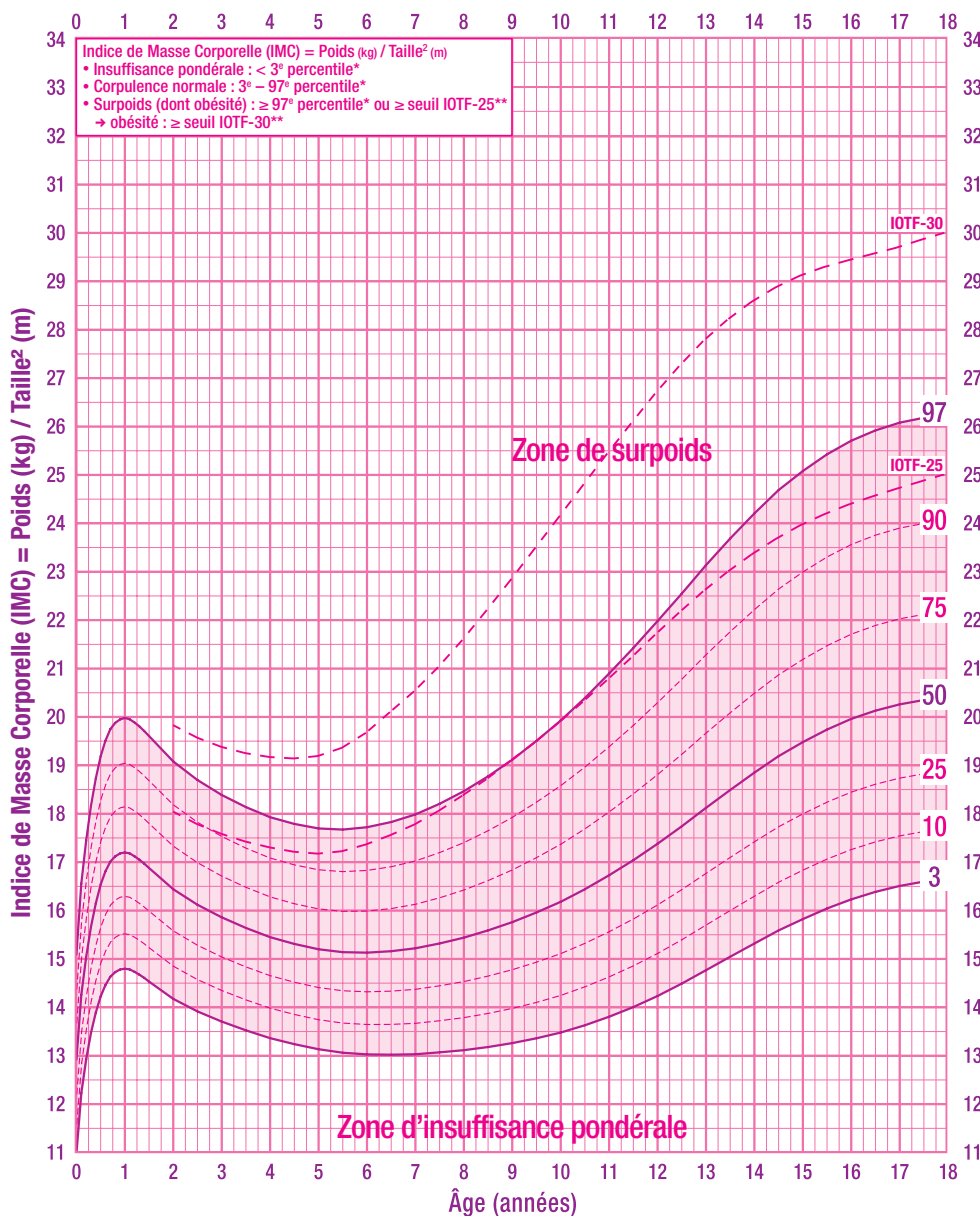
Superposition des seuils de référence du surpoids et de l'obésité selon les références internationales (IOTF) sur les courbes de référence françaises pour les filles (INPES, 2011).



Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement. L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

Courbes de l'IMC diffusées dans le cadre du PNNS à partir des références françaises* issues des données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)** atteignant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

* Références françaises: Rolland Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991;45:13-21.

** Références internationales (IOTF): Cole et coll. BMJ 2000;320:1-240-3.



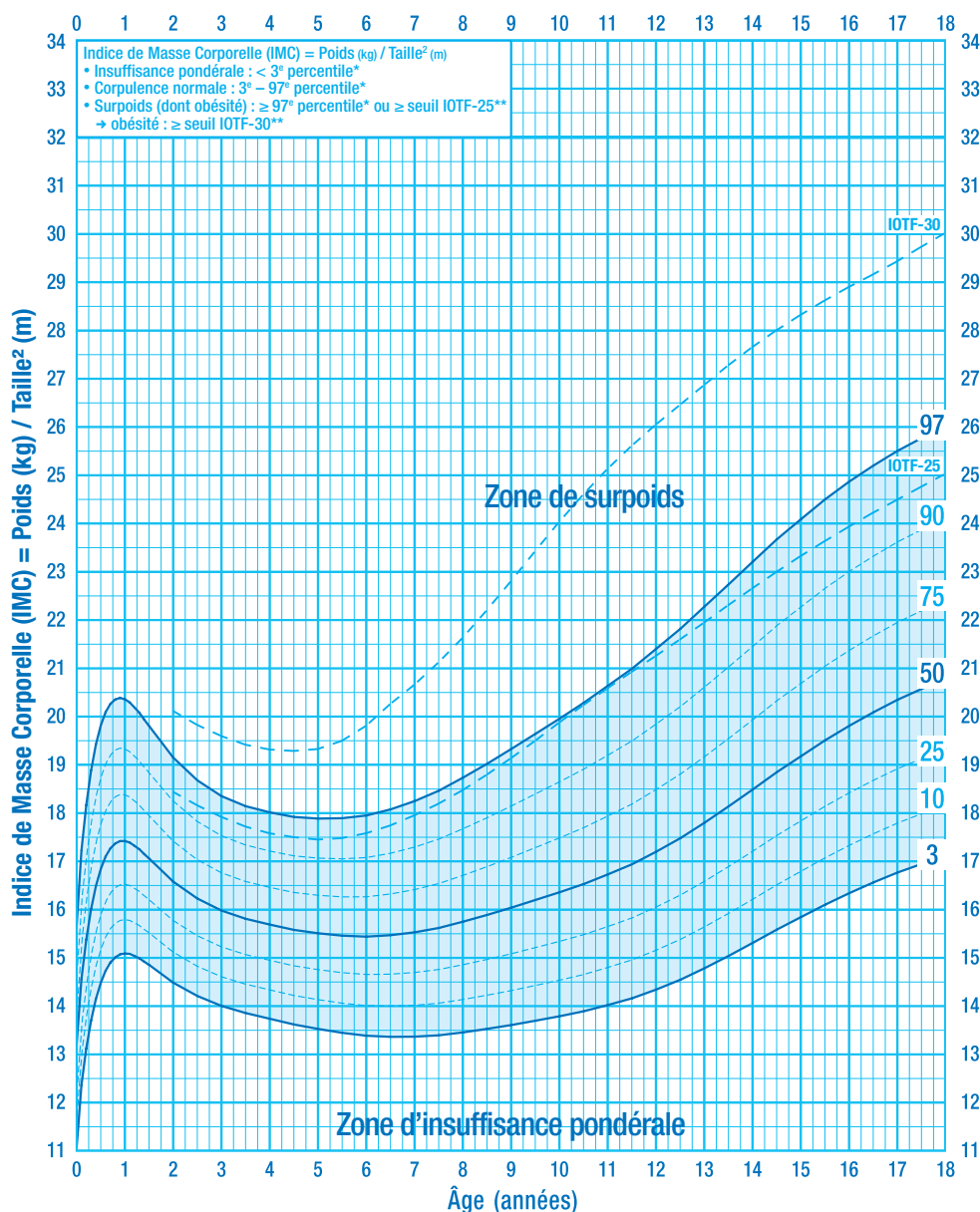
Superposition des seuils de référence du surpoids et de l'obésité selon les références internationales (IOTF) sur les courbes de référence françaises pour les garçons (INPES, 2011).



Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement. L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

Courbes de l'IMC diffusées dans le cadre du PNNS à partir des références françaises* issues des données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)** atteignant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

* Références françaises: Rolland Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991;45:13-21.
** Références internationales (IOTF): Cole et coll. BMJ 2000;320:1240-3.



CPAP treatment supported by telemedicine improves sleepiness and quality of life but not blood pressure in high cardiovascular risk OSA patients: a randomized, controlled trial

Monique Mendelson M.Sc.^{a,b,c,§}, Renaud Tamié Ph.D. M.D.^{a,b,c}, David Laplaud Ph.D.^d, Sonia Dias-Domingos M.Sc.^{a,b,c}, Jean-Philippe Baguet Ph.D. M.D.^{a,b,c}, Laurent Moreau M.D.^f, Christian Koltes M.D.^g, Léonidas Chavez M.D.^h, Gilles de Lamberterie M.D.^h, Frédéric Herengt M.D.ⁱ, Patrick Levy Ph.D. M.D.^{a,b,c}, Patrice Flore Ph.D.^{a,b,c,*}, Jean-Louis Pépin Ph.D. M.D.^{a,b,c,*§}

(a) Univ Grenoble Alps, HP2 laboratory, Grenoble, F-38041, France ;

(b) Inserm U1042, Grenoble, F-38000, France ;

(c) Grenoble University Hospital, EFCR and Sleep Laboratory, Grenoble, F-38000, France.

(d) Cardiology Clinic, CHU Grenoble, F-38000, France.

(e) IP Santé Domicile, Lyon, F-69416, France.

(f) CHU Grenoble, Clinique de cardiologie, Grenoble, F-38043 France

(g) Médipôle Gentilly St Jacques, Nancy, F-54000, France.

(h) Service de Pneumologie, Saint Avold, F-57500, France.

(i) Cabinet Marcel Benoit, Grenoble, F-38000, France.

(j) Dieulefit Santé, Domaine Chamonix, Dieulefit, F-26220, France.

* These two senior co-authors equally contributed to the work.

§ Both authors are corresponding authors.

ABSTRACT

Background: Obstructive sleep apnea (OSA) has been associated with hypertension, which is one of the intermediary mechanisms leading to increased cardiovascular morbidity. This study aimed at evaluating the effects of a combination of continuous positive airway pressure (CPAP) and telemedicine support on blood pressure (BP) reduction in high cardiovascular risk OSA patients.

Methods: A total of 107 OSA patients (age: 63±9 years; BMI: 29.9±4.8 kg/m²; AHI: 39.0 ± 16.7 /hour; cardiovascular risk SCORE: 13.3 ± 3.9%) were randomized to CPAP standard care or CPAP and telemedicine for 16 weeks. Subjects assigned to telemedicine were equipped with a smartphone for uploading BP measurements, CPAP adherence, sleepiness and quality of life data; in return, they received pictograms containing health-related messages. The main outcome was home self-measured BP

and secondary outcomes were cardiovascular risk evolution, objective physical activity, CPAP adherence, sleepiness and quality of life.

Results: After intervention, sleepiness and quality of life scores were improved in both groups but telemedicine associated with CPAP did not further improve self-measured BP, CPAP adherence, cardiovascular SCORE, physical activity and sleepiness when compared with standard care. Patients in primary prevention showed greater BP reduction with CPAP treatment than those in secondary prevention.

Conclusion: CPAP treatment supported by telemedicine improved sleepiness and quality of life but not BP and cardiovascular risk in high cardiovascular risk OSA patients. This study emphasizes the need for diet and physical activity training programs in addition to CPAP when aiming at decreasing cardio-metabolic risk factors in these patients.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a common sleep disorder associated with significant cardiovascular morbidity^{1, 2}. Hypertension has been demonstrated as directly induced by nocturnal intermittent hypoxia in animal models³ and exposure of healthy humans to intermittent hypoxia⁴. Furthermore, hypertension constitutes

an important cardiovascular risk factor in this population⁵.

Continuous positive airway pressure (CPAP) suppresses repetitive upper airway obstructions during sleep and improves daytime sleepiness⁶. However, the effect of CPAP on blood pressure (BP) is limited with an effect size close to -2

mmHg in 24h mean BP^{7,8} and is related to the night duration of CPAP use^{9,10}. Thus, increasing adherence to CPAP remains a major challenge.

Improvement of CPAP adherence can be obtained with the use of a web-based telemedicine system in patients presenting OSA, ideally at initiation of treatment^{11,12}. Furthermore, in diabetic patients with uncontrolled systolic hypertension, home BP telemonitoring can contribute to improve hypertension control when combined with self-management of BP¹³. Home BP telemonitoring system providing self-care messages on smartphone devices have been shown to be highly effective in lowering BP¹⁴.

We hypothesized that OSA patients presenting high cardiovascular risk factors are likely to benefit from a combination of CPAP and telemedicine intervention to improve their BP. We investigated the effect of a smartphone telemedicine intervention in addition to traditional CPAP treatment in improving home self-measured BP (primary outcome), as well as its effect on CPAP compliance, sleepiness, physical activity, quality of life and cardiovascular risk (secondary outcomes) in OSA patients at high cardiovascular risk.

METHODS

Study design

The present study was a randomized controlled trial conducted between July 2009 and January 2012. There were 14 recruiting centers in France, with Grenoble as the coordinating centre. The trial was approved by the local ethical committee (CPP Sud Est V, 09-PROR-1). Clinical trials registration number: NCT01226641.

Patients

Patients were eligible for the study if they were between 18 and 85 years old, diagnosed OSA on the diagnostic sleep study (polygraphy or polysomnography) with AHI > 15 events/hr, BMI < 40 kg/m², cardiovascular risk SCORE > 5%¹⁵ or being in secondary prevention with a past history of cardiovascular disease (transient ischemic attack, stroke; myocardial infarction, angina, coronary revascularization, arteriopathy, aortic aneurism). Non-inclusion criteria were the following: central sleep apnea syndrome,

cardiovascular score < 5%¹⁵, cardiac failure, history of hypercapnic chronic respiratory failure, incapacitated patients and pregnancy in accordance with article L 1121-6 of the French public health code. All of the patients provided written informed consent to participate in the study.

Standard Care (SC)

Patients assigned to standard care were evaluated at baseline, fitted with a nasal mask and given an autotitrating machine. Patients were contacted after 2 days to ask about adherence, side effects and any problems encountered with the machine. After 4 weeks of treatment, patients met with their sleep specialist and information was transferred from their machines (adherence, mask leak, residual respiratory events). After the 4 months of treatment, data was downloaded from the machine, patients saw their sleep specialist and were re-evaluated.

Telemedecine

Patients assigned to telemedecine were oriented to CPAP, fitted with a nasal mask and given an autotitrating machine. Patients received a smartphone with an application designed to transmit clinical information. The patients transmitted self-measured morning and evening BP (3 day measurements), CPAP adherence and subjective sleepiness weekly through a questionnaire-based application. Quality of life questionnaires were transmitted monthly. Patients received daily pictograms with diet and physical-activity related messages on their smartphones (Figure 1). Apart from telemedicine the same follow-up than standard care was proposed.

Outcomes

The primary outcome for the trial was self-measured BP. Secondary outcomes were CPAP adherence, sleepiness, physical activity, quality of life and cardiovascular risk SCORE.

Blood pressure measurements

Clinic BP was measured at baseline and 4 months in the lying position by mercury sphygmomanometer on two occasions (two consecutive days), with three measurements spaced by one minute on each occasion,

according to European guidelines on hypertension¹⁶. Office hypertension was defined as a mean (average of the three measurements at each of the two office sessions) office SBP > 140 mmHg and/or a mean office DBP > 90 mmHg¹⁶. Self-measured home BP monitoring was performed on three consecutive days using validated fully automated electronic device Omron 705CP® (Omron Corp., Tokyo, Japan). Target values were 135/85 mm Hg for patients without diabetes and 125/80 mm Hg for patients with diabetes (see supplemental file for detailed methods and references).

Assessment of sleepiness

Subjective sleepiness was assessed using the Epworth Sleepiness Score¹⁷.

Dyspnea and fatigue questionnaires

Levels of fatigue over the past 6 months were measured using the 11-item Chalder Fatigue Scale, which consists of four items for mental fatigue and seven items for physical fatigue. Dyspnea was evaluated with the Sadoul questionnaire.

Cardiovascular risk SCORE

Ten-year risk of fatal cardiovascular event (SCORE calculation for European countries: Systematic Coronary Risk Evaluation Project) was calculated¹⁵. For data analysis, cardiovascular SCORE was arbitrarily set at 15% if participants were in secondary prevention.

Sleep studies

OSA diagnosis was obtained by polysomnography or by simplified polygraphy without electroencephalogram (EEG) recordings. Sleep was scored manually according to standard criteria. The criterion for sleep apnea in this study was an apnoea–hypopnoea index (AHI) ≥ 10 events per hour of sleep (see supplemental file for detailed methods).

Accelerometer data collection and analysis

Daily physical activity was assessed using an activity monitor (Sensewear Pro2 armband, SWA; Body Media, Pittsburgh, PA, USA). The Sensewear Pro2 armband contains accelerometers that sense movement in two

planes, a galvanic skin sensor, a temperature sensor, and a near-patient temperature sensor. Subjects wore the activity monitor for the same period as BP monitoring (i.e. 72 hours) allowing an estimate of mean daily physical activity (see supplemental file for detailed methods).

Sample size calculation

Based on the decrease in arterial BP after CPAP treatment reported in Bazzano et al.'s meta-analysis⁷ (-2.46 ± 0.94 mmHg), we supposed that BP would decrease by an additional 15% (i.e. -2.83 mmHg) when patients benefited from telemedicine. We expected a difference of 0.37 and a standard error of 0.94. Inclusion rate was set at 100 patients per group based on a statistical significance set at 0.05, and power at 80%. To account for a 10% drop-out rate in the telemedicine arm, we set inclusion at 110 patients per group. One blinded interim analysis of home self-measured BP was planned halfway through the inclusion process to look for premature evidence of benefits in the telemedicine versus standard care group, or of harm in any group. A statistician who was independent from the investigators carried out the blinded interim analysis. The results of this analysis showed that even if the set inclusion rate was met, no benefits would be found on the primary outcome measure (home self-measured BP), thus recruitment was interrupted at 107 patients (Clinical Trials # NCT01226641).

Randomization

Participants were enrolled and followed up by the research team who assigned them to telemedicine or standard care on the basis of a computer-generated allocation sequence. Randomization was stratified by the recruiting center in blocks of 6 participants. Treatment allocations were prepared by an individual otherwise unaffiliated with the study.

Statistical analysis

Continuous data was presented as mean ± standard deviation (SD) and categorical data as percentages (%). Normality was assessed using tests of Skewness and Kurtosis and equality of variance was assessed by Levene's test. For all tests, a significance level of 0.05 was used. The

data for all outcomes were analyzed on an intention-to-treat basis. Comparisons between baseline and follow-up were made using paired *t* tests and Wilcoxon signed-rank tests, depending on normality (for each group). A repeated measures analysis of variance was used to analyze time (baseline and follow-up) and group (telemedicine and standard care) effects for all outcomes. A subgroup analysis based on cardiovascular risk used similar techniques. To compare changes in morning DBP and CPAP adherence, a *t* test or a Mann Whitney test was used, depending on normality. The missing values at baseline were replaced by the median of each group and at follow-up, they were substituted by data at baseline (method of means bias). Subgroup analysis was based on AHI (30 and 50 events/hour as threshold), TC90 (10% as threshold), gender, age (65 years as threshold), BP (125/80 for diabetics and 135/85 for non-diabetics mmHg as threshold), cardiovascular risk (primary vs secondary prevention), CPAP compliance (330 min as threshold). A two-way analysis of variance was used for the subgroup analysis. Mean net change in BP was calculated as the difference (telemedicine minus standard care) of the change (baseline minus follow-up) in mean values. NCSS 97 software (Kaysville, Utah, USA) was used for statistical analysis.

RESULTS

Study Flow chart (Figure 2).

Only one patient (1.9%) withdrew from standard care and 8 patients (14.8%) from the telemedicine intervention. Participants in both groups (Table 1) presented similar clinical data, antihypertensive treatments, home self-measured BP, lipid profile and polysomnographic data at baseline.

Primary Outcome: Home Self-Measured Blood Pressure

Self-measured BP was not modified in either group after intervention (Figure 3). A subgroup analysis based on cardiovascular risk (primary vs secondary prevention) showed that patients in primary prevention had higher morning systolic BP (baseline BP: 138.5 ± 4.1 and 133.3 ± 3.9 mmHg, respectively) (Figure 4). After the

interventions, only patients in primary prevention significantly decreased their systolic and diastolic morning BP ($p=0.0075$) (Figure 4).

Secondary outcomes

CPAP adherence

CPAP adherence did not differ between standard care and telemedicine groups (250 ± 155 and 187 ± 178 min/night, respectively) (Figure 5).

Subjects were divided into two groups on the basis of their CPAP adherence (i.e. $<$ or $>$ 330 min). In the lower adherence group, 22.4 % of participants decreased their BP $>$ 5 mmHg versus 42.5% of participants in the higher adherence group ($p=0.028$).

Subjective sleepiness

Subjective sleepiness was significantly improved after both standard care and telemedicine interventions without difference between groups (telemedicine: -2.3 ± 4.0 and standard care: -2.1 ± 4.1 , $p<0.05$, see table S1).

Physical activity

Number of steps per day (telemedicine: -221 ± 3045 and standard care: -293 ± 2496), energy expenditure (telemedicine: -27 ± 352 and standard care: -0.04 ± 531) and average daily METs (telemedicine: -0.01 ± 0.2 and standard care: -0.02 ± 0.2) were not increased in either group after intervention (Table S1).

Quality of life

Chalder fatigue scale (physical symptoms: telemedicine: -2.8 ± 5.4 and standard care: -3.0 ± 4.8 , $p<0.05$; mental symptoms: telemedicine: -1.3 ± 2.7 and standard care: -1.5 ± 2.8 , $p<0.05$) and quality of life (mental composite score, MCS: telemedicine: 1.6 ± 10.9 and standard care: $1.6 \pm 8.$, $p<0.05$) improved in both standard care and telemedicine. (Table S1).

Cardiovascular risk SCORE

Cardiovascular risk SCORE remained unchanged in both groups after intervention.

Lipid profile

Lipid profile (total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol) did not improve in either group after intervention (Table S1).

Effect of primary and secondary cardiovascular prevention on outcomes

Table 2 illustrates the effects of telemedicine and standard care on morning and evening systolic and diastolic BP. The evening DBP response to CPAP was different between genders (Figure S1), with women presenting increased self-measured BP after the standard care intervention ($p=0.01$). However, women represented only 15% of the entire population included in the study.

DISCUSSION

The main result of the present study is that CPAP treatment even supported by telemedicine is unsuccessful in reducing BP in high cardiovascular risk OSA patients. In both intervention groups, we did not demonstrate increased physical activity or improved metabolic profile. Furthermore, we found that patients presenting primary cardiovascular risk showed a greater benefit from CPAP treatment on self-measured BP than those presenting secondary cardiovascular risk.

The present study reported that a 16-week CPAP treatment failed to improve self-measured BP in patients with OSA even when telemedicine was used. Several randomized controlled trials have shown that CPAP treatment reduces 24-hour BP¹⁸⁻²⁰ but not across the entire range of patients with OSA⁹. Furthermore, a significant improvement was only observed after 12 months. One main explanation for these discrepancies is that the participants in the present study had unexpectedly low BP due to the fact that they were mostly well medicated (63% of patients in secondary prevention), thus their medication regimens may mask the effects of CPAP. Previous studies performed in non-sleepy patients failed to show any significant effect of CPAP treatment on BP^{21,22}. One study in a cohort of non-sleepy patients showed a significant decrease in BP after 1 year of CPAP treatment, however no effect was observed after 3 months⁹. These data suggest that in non-sleepy patients, CPAP needs more time to be effective. In the present study, subjects were at the upper limit of the normal range for sleepiness

($ESS=7.9 \pm 4.4$), thus it is possible that the 16-week intervention was not long enough to improve their BP.

The effect of CPAP on cardiovascular risk factors may be related to numerous factors such as initial BP, existent co-morbidities such as obesity and type 2 diabetes. In a subgroup analysis, we found that subjects who were in primary prevention had higher baseline BP than those in secondary prevention. Furthermore, only these patients decreased significantly their BP after the intervention, regardless of whether they were in the telemedicine or standard care group. This result implies that the effects of CPAP on BP impacts mostly subjects whose BP is poorly controlled and who are naïve to medication

Another important factor of response to CPAP treatment is adherence. In the present study, a greater percentage of participants in the higher adherence group (>330 min) decreased their BP more than 5 mmHg (42.5% vs 22.4%, respectively, $p=0.0279$). It has been shown that there is a dose-response relationship and the effect of CPAP on BP is evident only in patients who use CPAP more than 330 minutes per night¹⁰. Recently, Barbé et al. showed no effect of CPAP when compared with standard care on decreasing incidence of hypertension or cardiovascular events; however a per-protocol analysis suggested that CPAP may be effective in reducing the incidence of hypertension or cardiovascular events in patients who use CPAP 4h/night or longer²³.

In previous studies in which telemedicine interventions aimed specifically at increasing CPAP adherence^{11,12,24}, CPAP adherence ranged from 105 to 180 min/night in standard care as compared with 250 ± 166 min/night in our study. These low levels of compliance are probably related to health-care in the countries in which these studies were conducted. In France it is mandatory to have home visits by health-care providers (nurses or technicians) at initiation of CPAP, after one month, 4 months and every six months. Thus, in France average CPAP adherence is relatively high, which explains difficulties in observing differences between intervention groups. Furthermore, it is possible that telemedicine was perceived as an additional

burden associated with the self-management of BP and CPAP by patients randomized to this group. In fact, there were more drop-outs in the telemedicine group when compared with standard care (n=8, 14.8% vs n=1, 1.9 %; respectively), which is consistent with another study using this type of intervention¹³.

We reported an absence of improvement in cardiovascular risk SCORE, which is calculated with parameters that are either too insensitive or unlikely to change over a 4-month period (i.e. age, gender, total cholesterol, systolic BP, diabetes and smoking), even though we studied a specific subset of patients presenting high cardiovascular risk. Our results are consistent with a recent randomized-controlled trial in which a 6-month CPAP treatment did not improve cardiovascular risk, assessed by a vascular risk algorithm, in minimally symptomatic OSA patients²⁵.

Participants in the telemedicine group did not increase their level of physical activity. It has been shown that CPAP alone fails to improve physical activity levels despite improvements in sleepiness²⁶. Furthermore, low levels of physical activity seem to be independent of subjective sleepiness²⁷. Therefore, it seems that it is not symptoms of OSA that impact levels of physical activity of these patients but rather other factors that CPAP failed to improve, such as body weight. A major challenge in numerous chronic diseases is modifying patients' longstanding health-related behaviors and changing inactive people into active people.

Clinical implications

The absence of cardiovascular changes after combination of CPAP and telemedicine or CPAP alone in high cardiovascular risk OSA patients emphasizes the need for multi-modal interventions including physical activity and dietary modifications² when prescribing CPAP to patients whose cardio-vascular and metabolic profiles are to be successfully modified²⁸.

Supplementary material

Supplementary material is available online.

Funding

This study was supported by a grant from Initiatives pour la Santé Domicile.

Funders of the trial had no role in study design, data collection, data analysis or writing of the report. Authors fulfilled the criteria for authorship, had full access to all data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

There are no conflicts of interest.

FIGURES

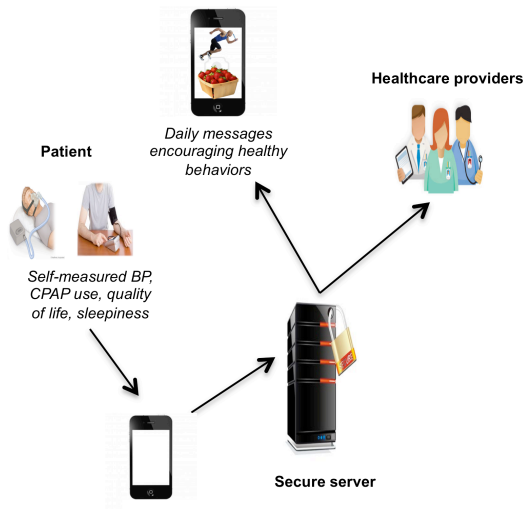


Figure 1. Design of telemedicine intervention.

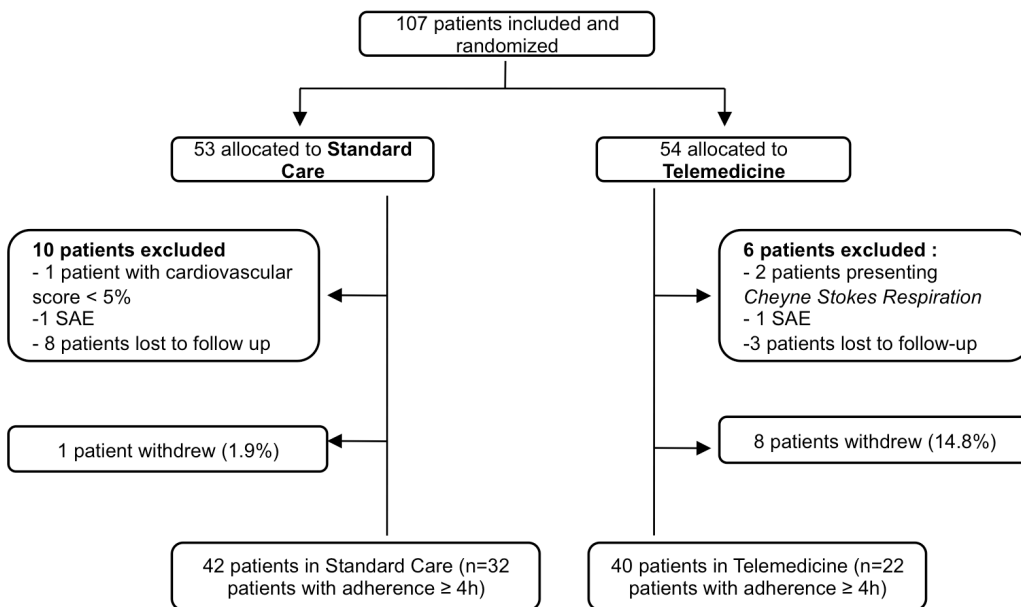


Figure 2. Flow chart of patient recruitment.

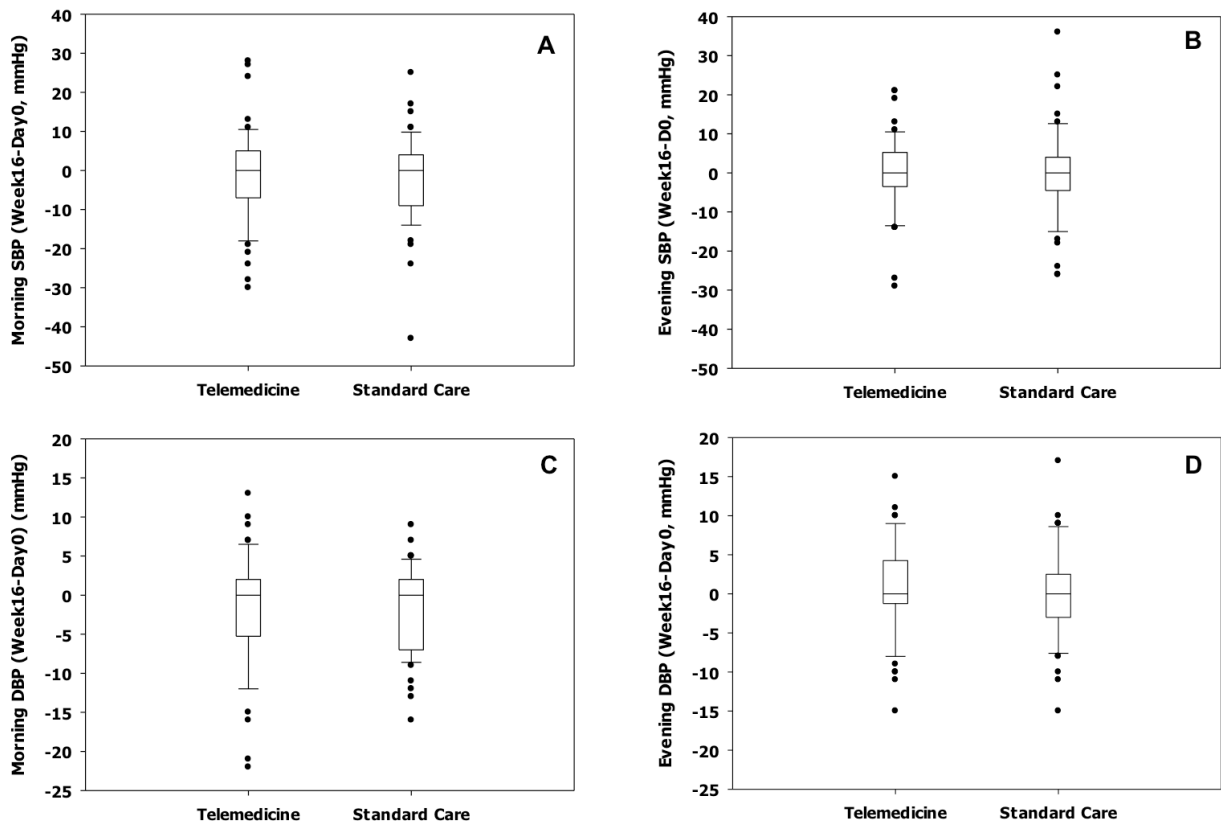


Figure 3. Box plots of changes in morning and evening self-measured blood pressure in telemedicine and standard care.

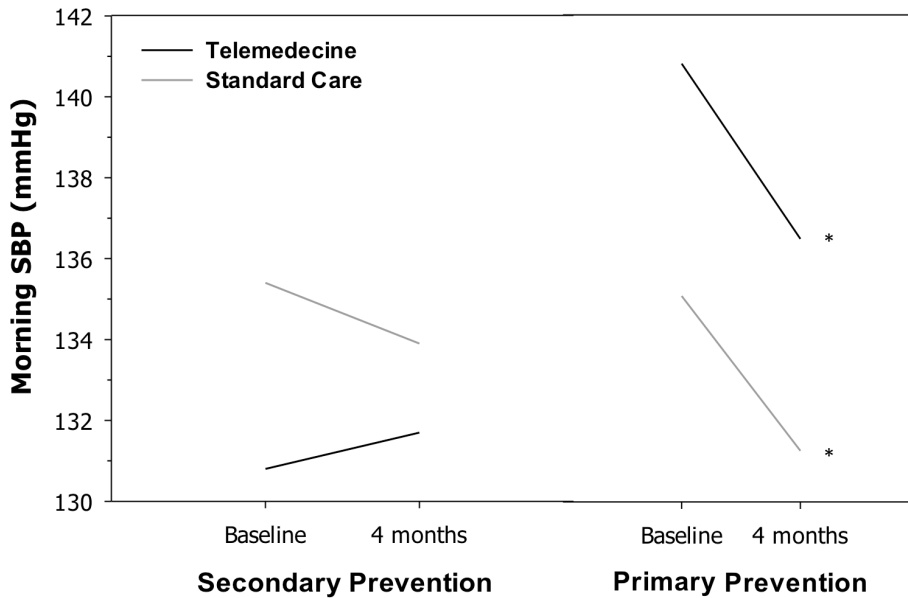


Figure 4. Changes in self-measured blood pressure in patients presenting primary and secondary cardiovascular risk. Dark grey line represents telemedicine and light grey standard care.

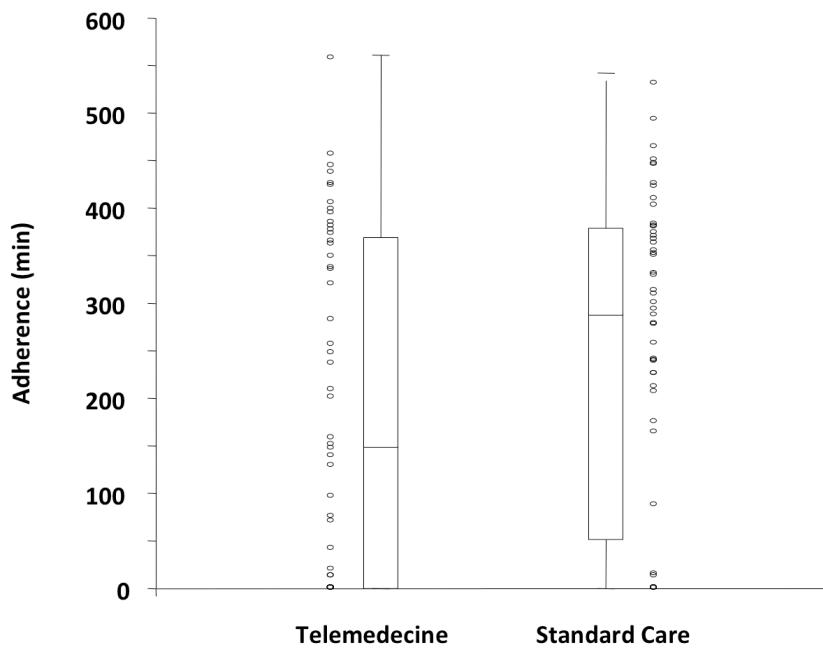


Figure 5. Dot plot presenting CPAP adherence in telemedicine and standard care groups.

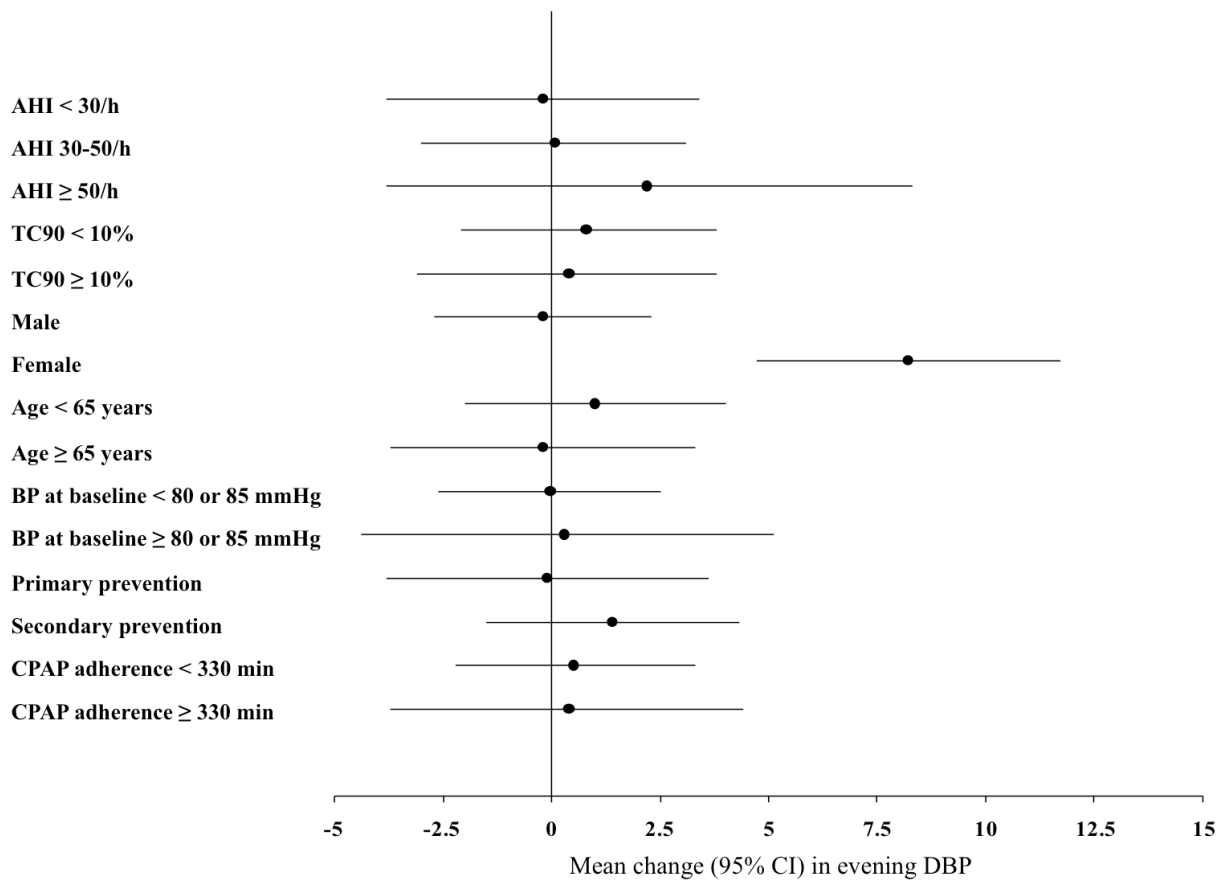


Figure S1. Forest plot showing the adjusted treatment effects of standard care on BP, with subgroups based on clinical characteristics.

TABLES

Table 1. Baseline anthropometric, clinical and polysomnographic characteristics.

	Total population (n = 107)	Telemedicine (n = 54)	Standard care (n = 53)
Clinical Data			
Age (years)	63 ± 9	62 ± 9	63 ± 9
Gender (men, %)	83.2	90.7	75.5
BMI (kg.m ⁻²)	29.9 ± 4.8	29.6 ± 3.9	30.2 ± 5.7
Office SBP (mm Hg)	138.8 ± 17.7	139.1 ± 19.1	138.4 ± 16.4
Office DBP (mm Hg)	80.7 ± 11.9	81.6 ± 13.4	79.8 ± 10.3
Type 2 diabetes (%)	36.4	38.9	34.0
Smokers (%)	66.4	68.5	64.2
Alcohol consumers (%)	39.3	40.7	37.7
Cardiovascular risk score (%)	13.3 ± 3.9	12.8 ± 3.9	13.8 ± 3.8
Secondary prevention (%)	62.6	55.6	69.8
Anti-hypertensive treatments			
β blocker (%)	35.7	37.0	34.1
Diuretic (%)	21.6	22.4	20.8
Calcium channel blocker (%)	16.6	14.5	18.2
Angiotensin II receptor blocker (%)	19.3	18.0	20.7
Angiotensin-converting enzyme blocker (%)	23.4	24.7	22.0
Home self-measured BP			
Morning SBP (mm Hg)	135.3 ± 13.2	135.3 ± 12.3	135.3 ± 14.1
Morning DBP (mm Hg)	81.5 ± 9.6	80.9 ± 9.7	82.0 ± 9.6
Evening SBP (mm Hg)	131.4 ± 15.2	130.8 ± 13.2	132.0 ± 17.1
Evening DBP (mm Hg)	77.4 ± 9.5	75.9 ± 8.7	79.0 ± 10.2
Lipid profile			
Total cholesterol (mmol/L)	4.65 ± 1.10	4.62 ± 1.20	4.68 ± 1.00
HDL (mmol)	1.28 ± 0.48	1.23 ± 0.30	1.34 ± 0.61
LDL (mmol)	2.52 ± 0.97	2.52 ± 0.97	2.53 ± 0.98
Fasting glucose (g/L)	1.13 ± 0.29	1.15 ± 0.27	1.11 ± 0.31
Sleep studies			
AHI (events/h of sleep)	39.0 ± 16.7	38.0 ± 15.0	40.0 ± 18.4
Mean nocturnal SaO ₂ (%)	92.4 ± 2.2	92.3 ± 2.3	92.5 ± 2.2
CT 90 (%)	14.2 ± 18.7	15.5 ± 19.4	12.8 ± 17.9
Epworth sleepiness score	7.9 ± 4.4	8.7 ± 4.5	7.2 ± 4.3
Physical Activity			
Energy expenditure, kcal	2603.3 ± 536.2	2686.8 ± 515.1	2569.3 ± 556.9
Steps per day	7310.2 ± 3490.4	7964.1 ± 3489.3	6643.2 ± 3396.6
METs	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3

Data are mean ± standard error or mean number of patients (%).

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; METs: metabolic equivalent for tasks.

Table S1. Evolution of telemedicine and standard care interventions (intention to treat)

	Visit 1 (V1)	Visit 2 (V2)	Difference V1-V2
BMI			
Telemedicine	29.6 ± 3.9	29.8 ± 2.0	0.1 ± 3.6
Standard Care	30.2 ± 5.7	29.9 ± 3.5	-0.3 ± 4.4
Total cholesterol			
Telemedicine	4.6 ± 3.7	4.6 ± 0.8	0.01 ± 0.9
Standard Care	4.7 ± 1.0	4.5 ± 1.0	-0.2 ± 0.9
HDL cholesterol			
Telemedicine	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.2	0.03 ± 0.3
Standard Care	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.4	-0.08 ± 0.5
LDL cholesterol			
Telemedicine	2.5 ± 1.0	2.4 ± 0.7	-0.07 ± 0.8
Standard Care	2.5 ± 1.0	2.8 ± 2.0	0.3 ± 1.9
Glucose			
Telemedicine	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.3	-0.05 ± 0.2
Standard Care	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.2	-0.03 ± 0.3
Epworth sleepiness score			
Telemedicine	8.7 ± 4.5	6.4 ± 4.4	-2.3 ± 4.0 *
Standard Care	7.2 ± 4.3	5.1 ± 3.3	-2.1 ± 4.1 *
Chalder fatigue score, physical symptoms			
Telemedicine	16.5 ± 3.5	13.7 ± 4.3	-2.8 ± 5.4 *
Standard Care	15.9 ± 3.5	12.9 ± 3.9	-3.0 ± 4.8 *
Chalder fatigue score, mental symptoms			
Telemedicine	8.9 ± 1.7	7.6 ± 2.3	-1.3 ± 2.7 *
Standard Care	9.2 ± 2.0	7.7 ± 2.4	-1.5 ± 2.8 *
Sadoul dyspnea			
Telemedicine	1.7 ± 0.9	1.6 ± 0.8	-0.1 ± 0.7
Standard Care	1.8 ± 1.0	1.4 ± 0.5	-0.3 ± 0.9*
Quality of Life (PCS)			
Telemedicine	41.5 ± 9.7	44.6 ± 9.4	3.2 ± 8.6
Standard Care	43.0 ± 9.3	45.9 ± 8.5	2.9 ± 7.0
Quality of Life (MCS)			
Telemedicine	45.8 ± 10.2	47.4 ± 10.7	1.6 ± 10.9 *
Standard Care	44.8 ± 11.1	46.4 ± 9.1	1.6 ± 8.0 *
Steps per day			
Telemedicine	7964 ± 3489	7743 ± 4344	-221 ± 3045
Standard Care	6643 ± 3396	6350 ± 2993	-293 ± 2496
Energy expenditure (kcal)			
Telemedicine	2701 ± 501	2674 ± 527	-27 ± 352
Standard Care	2558 ± 537	2558 ± 611	-0.04 ± 531
METs			
Telemedicine	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	-0.01 ± 0.2
Standard Care	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	-0.02 ± 0.2
Adherence (min)			
Telemedicine		187 ± 178	
Standard Care		250 ± 166	

PSC : physical composite score ; MCS : mental composite score. * P < 0.05 V1 vs V2

REFERENCES

1. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007; 29:156-178.
2. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013; 41:523-538.
3. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest.* 1997; 99:106-109.
4. Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Lévy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J.* 2011; 37:119-128.
5. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012; 307:2169-2176.
6. McDaid C, Duree KH, Griffin SC, Weatherly HL, Stradling JR, Davies RJ, Sculpher MJ, Westwood ME. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev.* 2009; 13:427-436.
7. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007; 50:417-423.
8. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167:757-764.
9. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marín JM, Garcia-Rio F, de Aauri JD, Terán J, Mayos M, Monasterio C, del Campo F, Gomez S, de la Torre MS, Martinez M, Montserrat JM. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181:718-726.
10. Pépin J-L, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet J-P. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182:954-960.
11. Fox N, Hirsch-Allen AJ, Goodfellow E, Wenner J, Fleetham J, Ryan CF, Kwiatkowska M, Ayas NT. The impact of a telemedicine monitoring system on positive airway pressure adherence in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2012; 35:477-481.
12. Sparrow D, Aloia M, Demolles DA, Gottlieb DJ. A telemedicine intervention to improve adherence to continuous positive airway pressure: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2010; 65:1061-1066.
13. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FDR. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376:163-172.
14. Logan AG, McIsaac WJ, Tisler A, Irvine MJ, Saunders A, Dunai A, Rizo CA, Feig DS, Hamill M, Trudel M, Cafazzo JA. Mobile phone-based remote patient monitoring system for management of hypertension in diabetic patients. *Am J Hypertens.* 2007; 20:942-948.
15. Conroy RM, Pyo K, Backer GD, Bacquer DD, Ducimetie P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. *Science.* 2003:987-1003.
16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAJ, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G,

- Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion J-M, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waerber B, Williams B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25:1105-1187.
17. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14:540-545.
18. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure : a placebo trial. *Hypertension*. 2000; 35:144-147.
19. Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J*. 2008; 32:1488-1496.
20. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbe F, Mayos M, Gonzalez-Mangado N, Juncadella M, Navarro A, Barreira R, Capote F, Mayoralas LR, Peces-Barba G, Alonso J, Montserrat JM. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:939-943.
21. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, Monasterio C, Bosch M, Ladaria A, Rubio M, Rubio R, Medinas M, Hernandez L, Vidal S, Douglas NJ, Agusti AG. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134:1015-1023.
22. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J*. 2006; 27:1229-1235.
23. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, Garcia-Rio F, Diaz de Atauri J, Teran J, Mayos M, de la Pena M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307:2161-2168.
24. Taylor Y, Eliasson A, Andrada T, Kristo D, Howard R. The role of telemedicine in CPAP compliance for patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2006; 10:132-138.
25. Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn A, Davies R, Stradling J. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax*. 2012; 67:1090-1096.
26. West SD, Kohler M, Nicoll DJ, Stradling JR. The effect of continuous positive airway pressure treatment on physical activity in patients with obstructive sleep apnoea: A randomised controlled trial. *Sleep Med*. 2009; 10:1056-1058.
27. Verwimp J, Ameye L, Bruyneel M. Correlation between sleep parameters, physical activity and quality of life in somnolent moderate to severe obstructive sleep apnea adult patients. *Sleep Breath*. 2013.
28. Pepin JL, Tamisier R, Levy P. Obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome: put CPAP efficacy in a more realistic perspective. *Thorax*. 2012; 67:1025-1027.

Movement & Sport Sciences – Science & Motricité
 © ACAPS, EDP Sciences, 2013
 DOI: 10.1051/sm/2013083

Aspects méthodologiques de la mesure du lipoxmax : conditions d'application pour les personnes atteintes de pathologies métaboliques

Monique Mendelson^{1,2,3}, Michel Guinot^{1,2,3}, Anne Favre-Juvin³, Bernard Wuyam^{1,2,3} et Patrice Flore^{1,2,3}

¹ Université Grenoble Alpes, Laboratoire HP2, Grenoble, France

² Inserm U1042, 38042 Grenoble, France

³ CHU de Grenoble, Clinique Universitaire de Physiologie, Sommeil et Exercice, Pôle Rééducation et Physiologie, Hôpital SUD, BP338, 38434 Échirolles Cedex, France

Reçu le 4 décembre 2012 – Accepté le 8 mai 2012

Résumé. Le lipoxmax correspond à l'intensité d'exercice pour laquelle l'oxydation des lipides est maximale. Cet indice métabolique est déterminé par calorimétrie lors d'une épreuve d'effort progressive. Le lipoxmax peut être utilisé comme cible d'entraînement dans différentes pathologies, dont l'obésité et le diabète. L'objectif de cette revue de question est d'énoncer les aspects méthodologiques de la mesure du lipoxmax en portant une attention particulière à la validité des échanges gazeux, les particularités du protocole de détermination et les facteurs de variabilité et de fiabilité. Dans un deuxième temps, l'intérêt et la faisabilité des activités physiques adaptées ciblant le lipoxmax chez les personnes présentant des troubles métaboliques seront explorés.

Mots clés : Lipoxmax, oxydation lipidique maximale, activité physique adaptée, méthodologie, anomalies métaboliques

Abstract. Methodological aspects of measuring lipoxmax: applications for individuals with metabolic defects.

The exercise intensity that elicits maximal lipid oxidation is called lipoxmax. This metabolic measurement is determined during an exercise calorimetry test and can be used as a target for exercise training in populations with metabolic defects (i.e. obesity, diabetes). The aim of this short review is to state methodological considerations when measuring lipoxmax. We will mainly focus on the validity of gas exchanges, specifications of the exercise protocol and factors of variability and reliability. Secondly, the interest and feasibility of using adapted physical activities targeting lipoxmax in individuals with metabolic defects will be explored.

Key words: Lipoxmax, maximal fat oxidation, adapted physical activity, methodology, metabolic defects

1 Introduction

L'intensité d'exercice pour laquelle l'oxydation des lipides est maximale est dénommée lipoxmax, mais aussi fatoxmax ou fatmax. Dans le cadre de cette revue de question, nous emploierons le terme lipoxmax. Le lipoxmax a été décrit dans le début des années 2000 (Perez-Martin, Dumortier, Raynaud, Brun, Fedou, *et al.*, 2001 ; Achten, Gleeson, & Jeukendrup, 2002) et depuis, plusieurs équipes ré-entraînent les individus atteints d'obésité et de diabète à cette intensité d'exercice. Les recommandations nationales françaises font référence à cette intensité d'exercice dans leurs communications (Thibault, Duche, Meyer, &

Peres., 2008) alors que, à ce jour, les recommandations internationales ne le font pas encore (Donnelly, Blair, Jakicic, Manore, Rankin, *et al.*, 2009).

Ce lipoxmax découle de la cinétique de la balance de l'oxydation des substrats à l'exercice et notamment du concept de « *crossover* » qui stipule qu'à partir d'une production énergétique au repos, en majorité à partir de l'oxydation des lipides (60 % au repos), celle-ci diminue en faveur de l'oxydation glucidique au fur et à mesure que l'intensité de l'exercice augmente (Brooks & Mercier, 1994). L'évolution en miroir de la participation énergétique des deux substrats au cours d'un exercice d'intensité croissante se traduit par un croisement

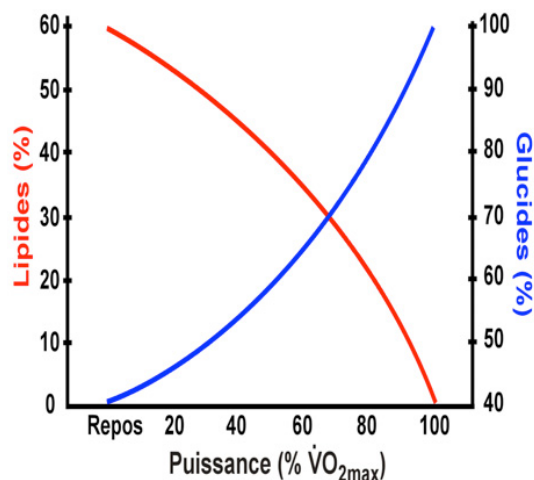


Fig. 1. Évolution de l'utilisation respective des glucides et des lipides en fonction de l'intensité relative d'exercice (Brooks & Mercier, 1994).

1 lorsque l'oxydation lipidique contribue pour 30 % et
 2 celle des glucides pour 70 % à la dépense énergétique
 3 totale (Fig. 1). Lorsque l'oxydation glucidique contri-
 4 bue de façon prépondérante à la dépense énergétique
 5 (ceci se produit près du point de croisement), il en
 6 résulte une élévation de la lactatémie et l'apparition
 7 des seuils ventilatoire et lactique (Brooks & Mercier,
 8 1994; Michallet, Tonini, Regnier, Guinot, Favre-Juvin,
 9 *et al.*, 2008). Ces trois phénomènes sont souvent, mais pas
 10 systématiquement concomitants (Brun, Jean, Ghanassia,
 11 Flavier, & Mercier, 2007).

12 Un entraînement en endurance, parce qu'il améliore
 13 les possibilités aérobies, modifie le niveau d'oxydation li-
 14 pidique, qui, selon Brooks (1997), reste minoritaire re-
 15 lativement à celle des glucides lorsque l'intensité d'exer-
 16 cice augmente alors que pour Coggan (1997), ce niveau
 17 d'oxydation lipidique peut devenir tout à fait conséquent
 18 y compris à l'exercice intense.

19 La cinétique d'évolution de la quantité de lipides
 20 oxydés (en mg/min) décrite ci-après (Section 2) et no-
 21 tamment la diminution de l'oxydation lipidique alors que
 22 l'on approche de l'intensité au point de croisement, n'est
 23 pas complètement élucidée (Sahlin, Sallstedt, Bishop, &
 24 Tonkonogi, 2008). En accord avec le concept du *cross-
 25 over*, l'intensité de l'exercice est le déterminant le plus
 26 important de la balance énergétique au cours de l'exer-
 27 cice. Lorsque cette intensité s'élève, elle limite l'entrée des
 28 acyl-CoA dans la mitochondrie par une inhibition de la
 29 Carnitine Palmitoyl Transferase I (sensible au malonyl-
 30 CoA et au lactate), ou aux activités enzymatiques du
 31 cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire. Ces activités
 32 enzymatiques sont déprimées par une augmentation de
 33 l'utilisation des glucides (inhibition compétitive). Ainsi,
 34 l'étude de la cinétique de l'oxydation des lipides par ca-
 35 lorimétrie indirecte donne accès au lipoxmax, intensité
 36 d'exercice utilisée par de nombreux auteurs pour stimu-
 37 ler l'oxydation lipidique chez des sujets présentant des

troubles métaboliques. Cette individualisation de l'inten- 38
 sité de l'exercice qui a fait ses preuves (Romain, Carayol, 39
 Desplan, Fedou, Nino, *et al.*, 2012), bien qu'elle soit 40
 contestée (Peronnet, Thibault, & Tremblay, 2010), ne 41
 prend du sens que si la détermination de cette inten- 42
 sité cible, basée sur la calorimétrie indirecte, est valide 43
 et fiable. Or, les sources de variations des mesures calo- 44
 rimétriques sont nombreuses (Brooks, 2012). 45

L'objectif de cette revue est de considérer, dans un 46
 premier temps, les aspects méthodologiques de la mesure 47
 du lipoxmax en portant une attention particulière à la 48
 validité des échanges gazeux, les particularités du proto- 49
 cole de détermination et les facteurs de variabilité et de 50
 fiabilité. Dans un deuxième temps, l'intérêt et la faisabi- 51
 lité des activités physiques adaptées ciblant le lipoxmax 52
 chez les personnes présentant des troubles métaboliques 53
 seront explorés. 54

2 Aspects Méthodologiques 55

La détermination du lipoxmax dans un cadre clinique 56
 se fait à l'aide d'une épreuve d'effort incrémentale sous- 57
 maximale avec mesure des échanges gazeux, le plus 58
 souvent sur ergocycle. Le choix des intensités se base 59
 sur les capacités maximales (en France, le plus souvent 60
 théoriques) du sujet. Les valeurs de VO_2 et VCO_2 sont 61
 moyennées dans la dernière minute de chaque palier, et 62
 permettent d'apprécier la part respective des oxydations 63
 glucidiques et lipidiques (Peronnet & Massicotte, 1991) : 64

$$\text{Oxydation des glucides (mg.min}^{-1}\text{)} =$$

$$4,585 VCO_2 - 3,2255 VO_2$$

$$\text{Oxydation des lipides (mg.min}^{-1}\text{)} =$$

$$-1,7012 VCO_2 + 1,6946 VO_2$$

Les valeurs moyennées sont retenues sur la dernière 69
 minute de chaque palier puisque cette zone est considérée 70
 comme celle où la production de CO_2 à partir de bicar- 71
 bonates pour compenser la production de lactate, devient 72
 négligeable. L'augmentation de l'intensité de l'exercice est 73
 responsable d'une oxydation lipidique dont la cinétique 74
 suit une fonction parabolique. La formule empirique qui 75
 fournit le débit d'oxydation lipidique est la suivante : 76

$$\text{Lipides (mg.min}^{-1}\text{)} = 1,6946 VO_2 - 1,7012 VCO_2$$

Après lissage de la courbe en cloche entre la puissance de 78
 l'exercice (en % de PMA) et l'oxydation lipidique (Lox), 79
 on peut calculer la puissance pour laquelle l'utilisation 80
 des lipides est maximale (débit d'oxydation maximale li- 81
 pidique), qui est le point où la dérivée de cette courbe 82
 s'annule (Ghanassia, Brun, Fedou, Raynaud, & Mercier, 83
 2006) (Fig. 2). 84

2.1 Validité de la mesure des échanges gazeux 85

Un défaut de validité/fiabilité de la mesure des échanges 86
 gazeux, en raison d'une dérive fréquente des mesures 87

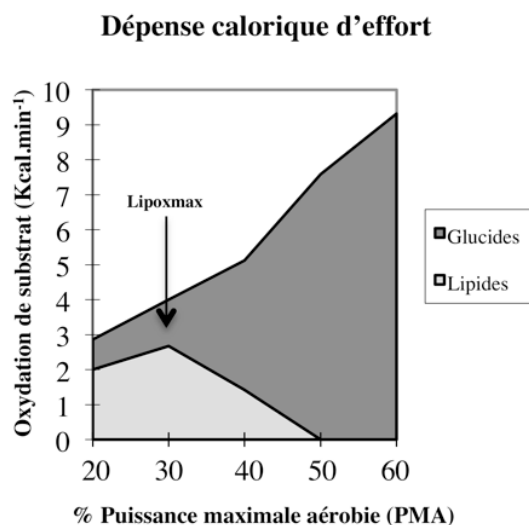


Fig. 2. Exemple de calorimétrie d'effort chez un sujet présentant un lipoxmax à 30 % de sa puissance maximale aérobie (PMA).

1 faites par les analyseurs de gaz (Atkinson, Davison, &
 2 Nevill, 2005) susceptible de se produire lors d'exercices
 3 prolongés, peut remettre en cause la qualité de la
 4 mesure du lipoxmax. Nous avons montré que certains dis-
 5 positifs commerciaux de mesure des échanges gazeux
 6 n'étaient pas valides (14 % de valeurs de lipoxmax in-
 7 interprétables), et pouvaient donc perturber la qualité de
 8 la mesure du lipoxmax (Michallet, *et al.*, 2008). Ces er-
 9 reurs de mesure peuvent, par exemple, être la conséquence
 10 d'une pression saturante de vapeur d'eau trop impor-
 11 tante (défaillance du dessiccateur en amont de la cellule de
 12 l'analyseur de gaz) ou encore un déphasage dans l'aligne-
 13 ment des signaux de débit ventilatoire et de fractions de
 14 gaz. Ceci est en accord avec plusieurs études précédentes
 15 qui ont montré que les systèmes automatisés ne rap-
 16 portent pas toujours des données fiables et valides par
 17 rapport à la méthode traditionnelle des sacs de Douglas,
 18 considérée comme la méthode de référence pour la mesure
 19 de calorimétrie indirecte (Carter & Jeukendrup, 2002;
 20 Gore, Clark, Shipp, Van Der Ploeg, & Withers, 2003).
 21 Des erreurs minimales sur la VO_2 et la VCO_2 peuvent
 22 avoir des effets relativement importants sur les valeurs
 23 calculées d'oxydation glucidique et lipidique. Ainsi, une
 24 calibration minutieuse et une validation régulière est
 25 nécessaire lors de l'utilisation des systèmes automatisés
 26 (Gore, Catcheside, French, Bennett, & Laforgia, 1997)
 27 surtout lorsqu'une épreuve se prolonge.

28 2.2 Protocole de détermination du Lipoxmax

29 À partir de la PMA théorique *vs* réelle.

30 Le choix du protocole d'exercice permettant de
 31 déterminer le lipoxmax doit permettre d'encadrer l'in-
 32 tensité correspondant à cette variable. Pour ce faire, en
 33 accord avec la théorie du *crossover* et les fondements de

la calorimétrie indirecte, il est souhaitable que la gamme 34
 d'intensité d'exercices proposés induise une augmentation 35
 progressive du quotient respiratoire des échanges gazeux 36
 (QR) entre la valeur de repos (voisine de 0,7 si le sujet a 37
 bien respecté le jeûne) et celle de fin d'effort, sans qu'il 38
 soit nécessaire de pousser les sujets jusqu'au maximum 39
 de leurs possibilités. Idéalement, lors du dernier palier, le 40
 QR doit être supérieur à 0,92, ce qui correspond à l'in- 41
 tensité au point de croisement glucido-lipidique défini par 42
 Brooks et Mercier (1994), ou au seuil lactique (Michallet, 43
et al., 2008), intensités qui sont voisines mais souvent 44
 supérieures à celles du lipoxmax. 45

Les protocoles permettant de mesurer le lipoxmax 46
 par calorimétrie d'effort à charge croissante peuvent être 47
 basés sur la puissance maximale aérobie réelle (rPMA) 48
 (Michallet, *et al.*, 2008; Gmada, *et al.*, 2012) ou sur la 49
 puissance maximale aérobie théorique (tPMA) calculée 50
 à partir de l'équation de Wasserman (1987). Gmada, 51
 Marzouki, Haboubi, Tabka, Shephard, *et al.* (2012) ont 52
 récemment montré que l'utilisation d'un protocole basé 53
 sur la tPMA chez des sujets sédentaires mais en bonne 54
 santé, sous-estimait le lipoxmax par rapport aux résultats 55
 obtenus grâce à un protocole basé sur la rPMA. En accord 56
 avec ces résultats, Aucouturier, Rance, Meyer, Isacco, 57
 Thivel, *et al.* (2009) rapportent une sous-estimation de li- 58
 poxmax de l'ordre de 6-14 % selon la méthode de référence 59
 pour le calcul de la tPMA. Michallet, *et al.* (2008) ne rap- 60
 portent pas de différence significative entre les valeurs de 61
 lipoxmax mesurées à l'aide de la tPMA ou rPMA chez 62
 des sujets en bonne condition physique. Toutefois, ces 63
 auteurs ont observé une variabilité interindividuelle très 64
 importante avec une différence maximale allant jusqu'à 65
 150 watts (plus de 100 %) chez les sujets plus entraînés. 66
 Ces auteurs suggèrent ainsi que l'approche optimale pour 67
 déterminer le lipoxmax est d'obtenir une valeur réelle de 68
 la PMA au préalable. Il semble ainsi qu'en fonction des 69
 spécificités des populations testées (sportifs entraînés) ou 70
 des limites des équations de prédiction, le risque d'erreur 71
 dans la détermination de lipoxmax au moyen d'un proto- 72
 cole conçu à partir de la tPMA soit non négligeable. Ainsi, 73
 il paraît souhaitable, malgré la lourdeur méthodologique, 74
 d'évaluer les possibilités maximales du sujet en vue de 75
 bâtir un protocole qui permettra une évolution progres- 76
 sive du QR et une détermination valide et fiable du 77
 lipoxmax. 78

2.2.1 Durée des paliers 79

La calorimétrie d'effort est basée sur l'hypothèse que 80
 la production de lactate à l'exercice aurait une in- 81
 fluence minimale sur le quotient respiratoire après trois 82
 à quatre minutes d'effort à l'état stable. Différentes 83
 équipes de recherche ont validé leurs protocoles respec- 84
 tifs permettant de mesurer le lipoxmax. Chez les indi- 85
 vidus modérément entraînés et en bonne santé, Achten, 86
 Venables, et Jeukendrup (2003) proposent un protocole 87
 avec des paliers d'une durée de trois minutes, prolongé 88

1 jusqu’aux capacités maximales des sujets. Ceci permet
 2 la mise en place d’un plus grand nombre de paliers afin
 3 de déterminer l’intensité d’exercice à laquelle l’oxydation
 4 des lipides est maximale. Toutefois, ce protocole n’est pas
 5 applicable à des obèses et des diabétiques de type 2, qui
 6 ont une condition physique souvent faible (Katoh, Hara,
 7 Kurusu, Miyaji, & Narutaki, 1996; Michallet, Tonini,
 8 Perrin, Favre-Juvin, Wuyam, *et al.*, 2007). Chez ces indi-
 9 vidus, un palier de trois minutes est trop court pour que
 10 les échanges gazeux atteignent un état stable (Bordenave,
 11 Flavier, Fedou, Brun, & Mercier, 2007). Bordenave, *et al.*
 12 (2007) ont comparé les données obtenues par calorimétrie
 13 entre la deuxième et la troisième minute et entre la cin-
 14 quième et la sixième minute de chaque palier, à par-
 15 tir d’un protocole utilisant quatre paliers sous-maximaux
 16 dans une population de sujets sédentaires incluant des
 17 obèses et des diabétiques. Ces auteurs ont démontré que
 18 les paliers de trois minutes sous-estimaient le QR, les
 19 taux d’oxydation des glucides et le lipoxmax alors que
 20 l’oxydation des lipides était surestimée. Enfin, une ana-
 21 lyse en Bland-Altman montrait qu’il existe une grande va-
 22 riabilité inter-individuelle entre ces deux méthodes. Ces
 23 auteurs recommandent donc un protocole utilisant des
 24 paliers de six minutes dans le cas d’une prescription
 25 ciblée d’activité physique. L’impact de la prolongation
 26 des paliers au-delà de six minutes a également été étudié
 27 dans d’autres populations. En effet, une étude récente
 28 réalisée chez des garçons en surpoids a comparé l’effet
 29 d’un exercice incrémental plus court (21 minutes) *versus*
 30 un exercice prolongé de 30 minutes à différentes inten-
 31 sités d’exercice (40, 45, 50, 55 et 60 % de VO_{2pic}) sur
 32 le lipoxmax (Crisp, Guelfi, Licari, Braham, & Fournier,
 33 2012). Ces auteurs ont montré que la durée de l’exer-
 34 cice n’influençait pas le lipoxmax ni le taux d’oxydation
 35 lipidique absolu lors de l’exercice prolongé. Toutefois, il
 36 existait une variabilité individuelle importante entre les
 37 deux protocoles (prolongé *vs* incrémental court).

38 2.2.2 Précautions alimentaires

39 Ainsi, afin d’éviter une influence de l’apport énergétique
 40 sur les indicateurs métaboliques mesurés, la plupart des
 41 auteurs recommandent que l’épreuve soit réalisée le matin
 42 après un jeûne de 12 heures (Brun, *et al.*, 2007; Michallet,
 43 *et al.*, 2008). Plusieurs études ont montré une augmen-
 44 tation de l’oxydation glucidique à l’exercice après un
 45 repas pris jusqu’à quatre heures avant l’épreuve (Coyle,
 46 Coggan, Hemmert, Lowe, & Walters, 1985; Montain,
 47 Hopper, Coggan, & Coyle, 1991; Bergman & Brooks,
 48 1999). Ainsi, le non respect du jeûne augmente l’oxyda-
 49 tion des glucides quels que soient l’intensité de l’exercice
 50 ou l’état d’entraînement des sujets. Plus récemment, il a
 51 été montré que le lipoxmax est diminué et décalé vers une
 52 intensité plus faible lorsque le repas précèdent l’épreuve
 53 est pris moins de trois heures avant celle-ci (Bergman
 54 & Brooks, 1999; Jeukendrup, 2003; Friedlander, Jacobs,
 55 Fattor, Horning, Hagobian, *et al.*, 2007).

2.3 Facteurs de variabilité et fiabilité du Lipoxmax

2.3.1 Fiabilité

Les premières études sur la calorimétrie d’effort ont rap-
 porté une fiabilité acceptable avec des coefficients de va-
 riations de 11,4 %, 9,6 % et 8,7 % (Perez-Martin, *et al.*,
 2001; Achten, *et al.*, 2003; Michallet, *et al.*, 2008) lorsque
 les conditions de réalisation de l’épreuve sont bien stan-
 dardisées (pas d’activité physique réalisée avant ni de
 prise de repas).

2.3.2 Stabilité de la ventilation et hyperventilation à l’exercice

Des réponses ventilatoires anormalement élevées ou
 faibles au repos ou à l’exercice modéré telles qu’observées
 chez des individus déconditionnés, ou à l’inverse des
 athlètes très entraînés, peuvent modifier le débit de CO_2
 rejeté et ainsi altérer le quotient respiratoire. Michallet,
et al. (2008) rapportent une relation entre la ventilation
 et le quotient respiratoire et la ventilation et le point de
 croisement, confirmant ainsi le rôle potentiel de la ventila-
 tion dans le calcul des indices métaboliques, même si l’ef-
 fet est relativement faible (la ventilation expliquait 10 %
 de la variance du lipoxmax). Enfin, afin de s’assurer que
 les sujets n’hyperventilent pas avant le début de l’épreuve
 permettant de déterminer le lipoxmax, il faut veiller à ce
 que le quotient respiratoire ne dépasse pas 0,85.

2.3.3 Condition physique

Les individus présentant une condition physique aérobie
 élevée présentent une meilleure capacité à oxyder les li-
 pides à l’exercice (Bergman & Brooks, 1999; Achten,
et al., 2003; Venables, Achten, & Jeukendrup, 2005;
 Gonzalez-Haro, Galilea, Gonzalez-de-Suso, Drobnic, &
 Escanero, 2007). Venables, *et al.* (2005) ont montré que
 la consommation maximale d’oxygène (VO_{2max}) était un
 prédicteur de l’oxydation lipidique, que cette dernière soit
 exprimée en valeur absolue rapportée au poids ou à la
 masse maigre. Plusieurs études longitudinales (Phillips,
 Green, Tarnopolsky, Heigenhauser, Hill, *et al.*, 1996;
 Friedlander, Casazza, Horning, Huie, Piacentini, *et al.*,
 1998; Carter, Rennie, Hamilton, & Tarnopolsky, 2001)
 et transversales (Klein, *et al.*, 1994; Sidossis, Wolfe, &
 Coggan, 1998; Coggan, Raguso, Gastaldelli, Sidossis, &
 Yeckel, 2000; Jeukendrup, 2003) évaluant les effets de
 l’entraînement en endurance ont montré que les indivi-
 dus entraînés oxydaient plus de lipides à la même in-
 tensité relative (supérieure en valeur absolue) que des
 individus non-entraînés. Enfin, en ce qui concerne les
 mécanismes explicatifs de l’amélioration du débit d’oxy-
 dation des lipides après entraînement, en endurance, on
 constate des modifications biochimiques au niveau mus-
 culaire ainsi que des adaptations endocriniennes qui fa-
 vorisent l’épargne du glycogène, adaptent le débit de la

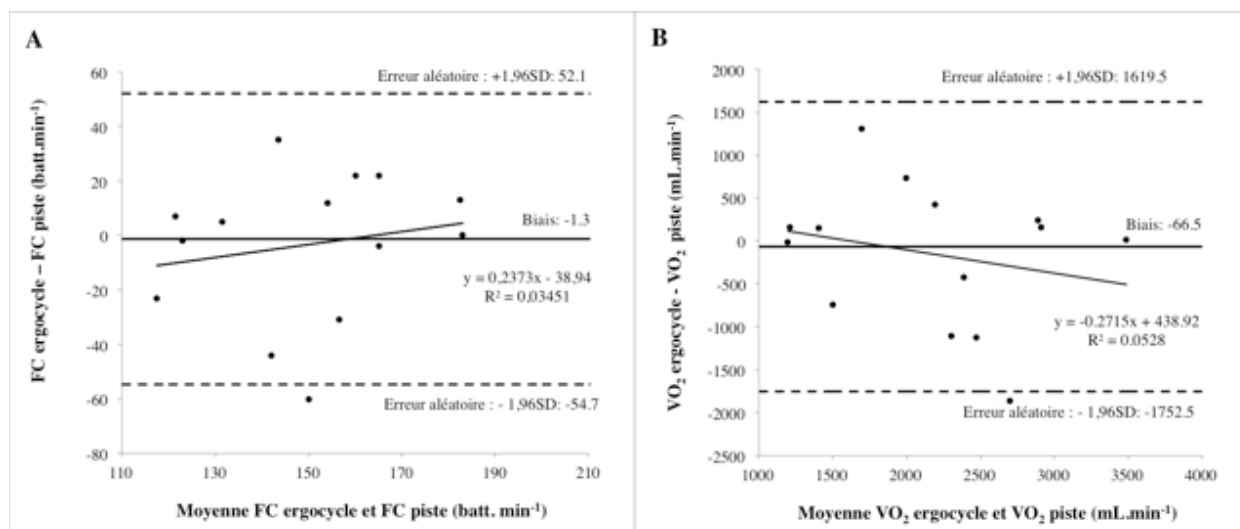


Fig. 3. Analyse en Bland et Altman pour la fréquence cardiaque (FC) et la consommation d'oxygène (VO_2) au lipoxmax sur ergocycle et sur piste (Mendelson, *et al.* 2012).

1 glycolyse à celui du cycle de Krebs et accroissent l'oxy- 35
 2 dation des lipides à des puissances d'exercice plus faibles. 36
 3 Ainsi, une condition physique plus élevée est associée à 37
 4 une augmentation du lipoxmax. 38

5 2.3.4 Type d'exercice

6 Les études évaluant l'effet du type d'exercice sur l'oxyda- 40
 7 tion lipidique ont surtout été réalisées chez des individus 41
 8 très entraînés (*e.g.* triathlète, cycliste). Elles ont démontré 42
 9 les nombreuses différences physiologiques entre la course 43
 10 et le cyclisme avec notamment des fréquences cardiaques 44
 11 différentes à l'exercice sous-maximal et maximal (Millet, 45
 12 Vleck, & Bentley, 2009). Une autre étude, réalisée chez 46
 13 des cyclistes, a montré une oxydation lipidique supérieure 47
 14 (+ 28 %) lors de la marche/course par rapport à un exer- 48
 15 cice réalisé sur ergocycle, même si l'intensité d'exercice à 49
 16 lipoxmax ne différait pas entre ces deux modes d'exercice 50
 17 (Achten, *et al.*, 2003). Ces résultats contrastent avec une 51
 18 étude plus récente, dans laquelle le lipoxmax était plus 52
 19 élevé lors de la course (Cheneviere, Malatesta, Gojanovic, 53
 20 & Borrani, 2010). Ces auteurs expliquent leurs résultats 54
 21 par les différences physiologiques et mécaniques entre ces 55
 22 deux types d'exercice. Une masse musculaire plus impor- 56
 23 tante pour stabiliser le tronc et les bras lors de la course 57
 24 à pied est requise ce qui pourrait contribuer à un taux 58
 25 d'oxydation lipidique plus élevé. De plus, lors d'un exer- 59
 26 cice sur ergocycle, le type de contraction musculaire domi- 60
 27 nant est la contraction concentrique alors que la course à 61
 28 pied met en jeu une phase excentrique en plus de la phase 62
 29 concentrique (Arkininstall, Bruce, Nikolopoulos, Garnham, 63
 30 & Hawley, 2001).

31 Ces données ont été confortées chez l'enfant par une 64
 32 étude montrant que l'oxydation lipidique était plus élevée 65
 33 lors d'un exercice sur tapis roulant comparé à un exercice 66
 34 sur ergocycle à différentes intensités d'exercice (absolues

et relatives). Cette différence était plus prononcée à des 35
 intensités plus élevées (Zakrzewski & Tolfrey, 2012). De 36
 plus, le lipoxmax (ou fatmax dans cette étude) était plus 37
 élevé lors de l'exercice sur tapis roulant, par rapport à 38
 l'exercice sur ergocycle. 39

Nous avons récemment montré que les indicateurs 40
 métaboliques (lipoxmax, débit d'oxydation maximale li- 41
 pidique) déterminés en laboratoire sur ergocycle n'étaient 42
 pas applicables à la marche/course sur piste, chez des 43
 sujets de condition physique hétérogène (Mendelson, 44
 Jinwala, Wuyam, Levy, & Flore, 2012). Dans cette étude, 45
 15 sujets sains ont effectué deux tests sous-maximaux 46
 sur ergocycle ou sur piste durant lesquels les échanges 47
 gazeux et l'oxydation des substrats ont été mesurés. 48
 En moyenne, la fréquence cardiaque et la consom- 49
 mation d'oxygène au lipoxmax ne différaient pas entre 50
 les deux modes d'exercice. Toutefois, une analyse en 51
 Bland et Altman montrait une grande variabilité indi- 52
 viduelle (Fig. 3). Ce résultat était surprenant puisque 53
 nous avons émis l'hypothèse que l'oxydation lipidique 54
 dépendrait du type d'exercice dû aux différences physio- 55
 logiques entre le cyclisme (ergocycle) et la marche/course, 56
 conformément aux résultats mentionnés préalablement 57
 (Achten, *et al.*, 2003; Cheneviere, *et al.*, 2010). De plus, 58
 six sujets sur quinze présentent des valeurs de lipoxmax 59
 plus élevées lors de l'exercice sur ergocycle. Ainsi, nos 60
 résultats suggèrent que l'utilisation de ces indicateurs 61
 métaboliques sur le terrain nécessite une détermination 62
 spécifique de l'activité physique adaptée envisagée. Enfin, 63
 ces résultats sont à confirmer chez des patients atteints 64
 de troubles métaboliques. 65

66 2.3.5 Effets de l'entraînement

L'entraînement en endurance, pratiqué régulièrement, 67
 modifie favorablement la balance des substrats 68

1 énergétiques, en particulier chez des patients présentant
 2 des anomalies métaboliques telles que l’obésité (van
 3 Aggel-Leijssen, Saris, Wagenmakers, Hul, & van Baak,
 4 2001; van Aggel-Leijssen, Saris, Wagenmakers, Senden,
 5 & van Baak, 2002) et le diabète de type 2 (Goodpaster,
 6 Katsiaras, & Kelley, 2003). L’intensité d’exercice
 7 nécessaire pour induire des améliorations de l’oxydation
 8 lipidique dans ces études est relativement faible (40 %
 9 VO_{2max}).

10 À titre d’exemple, une étude comparant des pro-
 11 grammes d’exercice de différentes intensités sur l’oxyda-
 12 tion lipidique d’hommes obèses a montré que l’exercice
 13 de faible intensité (environ 40 % VO_{2max}) augmentait
 14 l’oxydation lipidique de 40 % alors que l’exercice d’inten-
 15 sité élevée n’avait aucun effet (van Aggel-Leijssen, *et al.*,
 16 2002). L’intensité d’exercice utilisée dans les programmes
 17 d’entraînement de ces études correspond approximative-
 18 ment à l’intensité à lipoxmax dans les populations por-
 19 teuses d’anomalies métaboliques.

20 En ce qui concerne l’entraînement ciblé spécifi-
 21 quement au lipoxmax, des études ont été réalisées
 22 auprès d’adolescents et d’adultes obèses ainsi que
 23 chez des diabétiques de type 2 (Brandou, Dumortier,
 24 Garandeau, Mercier, & Brun, 2003; Dumortier, Brandou,
 25 Perez-Martin, Fedou, Mercier, *et al.*, 2003; Jean, Grubka,
 26 Karafiat, Flavier, Fédou, *et al.*, 2006). Dans ces études,
 27 les participants ont perdu de la masse grasse et du poids
 28 et ont maintenu leur masse maigre tout en augmentant
 29 la puissance brute au lipoxmax (+ 20–23 W) et le débit
 30 d’oxydation lipidique au lipoxmax (+ 34–65,8 mg/min).

31 **2.4 Anomalies métaboliques et Lipoxmax**

32 Une diminution de la capacité à oxyder les lipides
 33 semble être un facteur étiologique important de l’obésité.
 34 L’obésité est une condition associée à un niveau de tri-
 35 glycérides intramusculaires et d’acide gras non estérifiés
 36 métaboliquement actifs (Acyl-CoA) accru et une insulino-
 37 résistance (Bruce & Hawley, 2004), pour laquelle les
 38 niveaux d’oxydation lipidique de repos sont perturbés
 39 (Kelley, Goodpaster, Wing, & Simoneau, 1999). L’obésité
 40 et le diabète sont des facteurs susceptibles de modi-
 41 fier l’équilibre des substrats énergétiques à l’exercice.
 42 Plusieurs études montrent que les valeurs de lipoxmax
 43 sont plus faibles chez des individus obèses (Perez-Martin,
 44 *et al.*, 2001; Sardinoux, Brun, Lefebvre, Bringer, Fabre,
 45 *et al.*, 2009). De plus, Wade, Marbut, et Round (1990)
 46 ont trouvé une relation positive entre la masse grasse
 47 corporelle et l’oxydation lipidique à l’exercice; la masse
 48 grasse était responsable de 40 % de la variance de l’oxy-
 49 dation lipidique. Cependant, d’autres études contradic-
 50 toires ont montré qu’au repos et à l’exercice, il n’y a
 51 pas de relation entre la masse grasse et l’oxydation lipi-
 52 dique (Geerling, Alles, Murgatroyd, Goldberg, Harding,
 53 *et al.*, 1994; Helge, Fraser, Kriketos, Jenkins, Calvert,
 54 *et al.*, 1999; Goedecke, St Clair Gibson, Grobler, Collins,
 55 Noakes, *et al.*, 2000). Concernant l’utilisation des lipides à

l’exercice chez les individus obèses par rapport aux indivi- 56
 dus non-obèses, les résultats sont contrastés (Goodpaster, 57
 Wolfe, & Kelley, 2002; Mittendorfer, Fields, & Klein, 58
 2004). Mittendorfer, *et al.* (2004) ont trouvé une rela- 59
 tion inverse entre la masse grasse totale et l’oxyda- 60
 tion d’acides gras libres plasmatiques et ces auteurs 61
 concluent que le taux d’oxydation lipidique est diminué 62
 chez les individus obèses et en surpoids par rapport 63
 aux individus normopondérés, ce qui limite la disponi- 64
 bilité des acides gras libres plasmatiques comme source 65
 d’énergie. Toutefois, dans cette étude, le taux d’oxyda- 66
 tion lipidique totale ne différait pas entre les groupes 67
 en raison d’une augmentation compensatrice d’oxyda- 68
 tion des acides gras non-systémiques (intramusculaires). 69
 À l’inverse, dans l’étude de Goodpaster, *et al.* (2002), 70
 les individus obèses présentaient une augmentation des 71
 taux d’oxydation d’acides gras non-plasmatiques (+50 %) 72
 par rapport à des individus normopondérés, ce qui 73
 confirme une étude réalisée chez la femme obèse (Kanaley, 74
 Weatherup-Dentes, Alvarado, & Whitehead, 2001). 75

76 **2.5 Le lipoxmax peut-il être déterminé sans effectuer**
 77 **de calorimétrie d’effort ?**

78 La calorimétrie d’effort permet de cibler les intensités 78
 d’entraînement et de mieux comprendre l’utilisation des 79
 substrats énergétiques à l’exercice. Toutefois, cette tech- 80
 nique, pas toujours accessible, ne peut pas être appliquée 81
 à la population générale. Pour l’instant, les tentatives de 82
 prédire le lipoxmax à partir d’autres données que celles 83
 du test d’effort n’ont pas été couronnées de succès, du fait 84
 de la grande variabilité interindividuelle de ce paramètre, 85
 (Brun, *et al.*, 2007) bien qu’une intensité d’exercice à 40 % 86
 de VO_{2max} soit parfois utilisée pour cibler l’entraînement 87
 à lipoxmax (Lazzer, Busti, Agosti, De Col, Pozzo, *et al.*, 88
 2007). 89

90 La mesure du lipoxmax est reproductible chez un 90
 même individu si le niveau d’entraînement ne varie pas 91
 (Brandou, *et al.*, 2003); cependant, cette mesure diffère 92
 énormément entre les individus. À ce jour, il n’existe pas 93
 encore de protocole simplifié à l’aide de méthodes moins 94
 sophistiquées permettant de déterminer précisément le 95
 lipoxmax. 96

97 La calorimétrie d’effort permet de cibler les inten- 97
 sités d’entraînement et de mieux comprendre l’utilisa- 98
 tion des substrats énergétiques à l’exercice. Néanmoins, 99
 cette technique complexe et sophistiquée ne peut pas être 100
 appliquée à la population générale. La prédiction du li- 101
 poxmax, à l’aide de données anthropométriques, conduit 102
 à des résultats incohérents (Perez-Martin, *et al.*, 2001) 103
 et ce, en raison d’une grande variabilité interindividuelle 104
 et bien qu’une intensité d’exercice à 40 % de VO_{2max} 105
 soit parfois utilisée pour cibler l’entraînement à lipoxmax 106
 (Lazzer, *et al.*, 2007). 107

108 La mesure du lipoxmax est reproductible chez un 108
 même individu si le niveau d’entraînement ne varie pas 109
 (Brandou, *et al.*, 2003), toutefois cette mesure diffère 110

1 énormément entre les individus. À ce jour, il n'existe pas
 2 encore de protocole simplifié à l'aide de méthodes moins
 3 sophistiquées permettant de déterminer précisément le
 4 lipoxmax.

5 **3 Intérêt et faisabilité des activités physiques** 6 **adaptées ciblant le lipoxmax chez** 7 **les personnes présentant des troubles** 8 **métaboliques**

9 La littérature foisonnante illustrant les bienfaits de l'exer-
 10 cice sur la prévention du diabète de type 2 (Lindstrom,
 11 Planne-Parikka, Peltonen, Aunola, Eriksson, *et al.*, 2006),
 12 l'amélioration de l'équilibre glycémique du diabétique
 13 (Snowling & Hopkins, 2006), la prévention de la re-
 14 prise de poids après amaigrissement (Bensimhon, Kraus,
 15 & Donahue, 2006), ainsi que l'amélioration de l'estime
 16 de soi (Folkins & Sime, 1981; Colberg, Sigal, Fernhall,
 17 Regensteiner, Blissmer, *et al.*, 2010) témoigne de l'im-
 18 portance de promouvoir l'activité physique comme une
 19 thérapeutique à part entière au sein d'individus porteurs
 20 d'anomalies métaboliques.

21 Plusieurs études ont démontré les effets bénéfiques
 22 d'un ciblage de l'entraînement au lipoxmax chez l'adulte
 23 obèse présentant un syndrome métabolique (Dumortier,
 24 *et al.*, 2003), chez l'adolescent obèse (Brandou, *et al.*,
 25 2003) ainsi que chez le diabétique de type 2 (Jean, *et al.*,
 26 2006) sur la capacité à oxyder les lipides à l'exercice.

27 **3.1 Le Lipoxmax chez la personne obèse**

28 Tel que mentionné préalablement, l'intensité à lipoxmax
 29 est plus faible chez les individus obèses (Perez-Martin,
 30 *et al.*, 2001; Sardinoux, *et al.*, 2009) et apparaît
 31 à une intensité d'exercice avoisinant 30-35 % de la
 32 tPMA. Certains auteurs affirment que la perte de masse
 33 grasse dépend du déficit énergétique seulement et est
 34 indépendante de la méthode utilisée pour induire une
 35 perte de poids (Strasser, Spreitzer, & Haber, 2007).
 36 Il existe aussi une relation dose-réponse entre le vo-
 37 lume d'activité physique, exprimée en METs et la perte
 38 de masse grasse viscérale (Ohkawara, Tanaka, Miyachi,
 39 Ishikawa-Takata, & Tabata, 2007).

40 Cependant, des études récentes suggèrent que la ca-
 41 pacité à oxyder les lipides pourrait expliquer la variabilité
 42 interindividuelle dans l'efficacité des programmes d'exer-
 43 cice à induire une perte de poids. Ainsi, les individus oxy-
 44 dant plus de lipides au repos (Barwell, Malkova, Leggate,
 45 & Gill, 2009; Rosenkilde, Nordby, Nielsen, Stallknecht,
 46 & Helge, 2010), ou à l'exercice (Lavault, Deaux, Romain,
 47 Fedou, Mercier, *et al.*, 2011), répondraient mieux à une
 48 intervention basée sur l'exercice physique. Ceci explique-
 49 rait, en partie, la relative inefficacité de l'exercice phy-
 50 sique comme moyen de perte de poids chez la personne
 51 obèse.

Une méta-analyse récente confirme les effets 52
 bénéfiques d'un entraînement à lipoxmax sur le poids, 53
 la masse grasse, la circonférence de taille et le cho- 54
 lestérol total (Romain, *et al.*, 2012). Toutefois, cette 55
 méta-analyse ne fait état que de cinq études avec des 56
 groupes de contrôle, par conséquent, ces résultats restent 57
 à confirmer lorsqu'un plus grand nombre d'études seront 58
 publiées. 59

De plus, une étude réalisée chez l'adulte obèse illustre 60
 qu'un entraînement ciblé au lipoxmax de quatre semaines 61
 a induit une amélioration du taux d'oxydation lipidique 62
 de 44 % à l'exercice ($0,24 \pm 0,01$ vs $0,35 \pm 0,03$ g/min ; 63
 $p < 0,05$) par rapport à un entraînement par intervalles 64
 isocalorique (Venables & Jeukendrup, 2008). Une autre 65
 étude évaluant l'effet d'un entraînement ciblé au lipox- 66
 max, cette fois-ci réalisée chez l'enfant obèse, a également 67
 révélé une amélioration de l'oxydation des lipides au cours 68
 de l'exercice (Ben Ounis, Elloumi, Zouhal, Makni, Lac,
et al., 2011). 70

Cette méta-analyse soulève aussi la question des ef- 71
 fets de l'exercice sur la régulation de l'appétit. Les au- 72
 teurs spéculent sur des effets « satiogènes » d'un exer- 73
 cice réalisé au lipoxmax car ce dernier entraînerait une 74
 moindre déplétion glycogénique limitant ainsi le risque 75
 d'hypoglycémie (Hopkins, Jeukendrup, King, & Blundell,
 2011). Ces données semblent cependant contredites par 77
 les études mettant en œuvre des intensités d'exercice 78
 supérieure à 70 % de VO_{2max} , au moins chez l'adolescent 79
 obèse (Thivel, Blundell, Duche, & Morio, 2012). L'inter- 80
 action entre l'exercice, la régulation de l'appétit et la prise 81
 alimentaire reste complexe et pourrait dépendre de l'âge 82
 et des caractéristiques des populations étudiées. 83

84 **3.2 Lipoxmax et applicabilité sur le terrain :** 85 **prescription d'activités physiques adaptées**

Nous avons récemment publié un article dont le but était 86
 de vérifier si le lipoxmax déterminé sur ergocycle en la- 87
 boratoire était transférable à la marche/course sur le 88
 terrain, dans le but de prescrire des activités physiques 89
 adaptées à l'aide de cet indice métabolique (Mendelson, 90
 Jinwala, Wuyam, Levy, & Flore, 2012) (*cf.* Facteurs de 91
 variabilité et fiabilité du lipoxmax : type d'exercice). 92
 Dans ce but, des sujets sains ont effectué deux tests 93
 sous-maximaux afin de déterminer leur lipoxmax : sur 94
 ergocycle et sur piste d'athlétisme. La détermination 95
 du lipoxmax sur piste a été permise par l'utilisation 96
 d'un metabographe portable. Nous avons montré que 97
 l'utilisation de cet indicateur métabolique sur le ter- 98
 rain nécessite une détermination spécifique par rapport 99
 à l'activité physique adaptée envisagée (par exemple, 100
 marche nordique) (Mendelson, *et al.*, 2012). Toutefois, 101
 nos résultats n'ont pas encore été confirmés chez des per- 102
 sonnes porteuses d'anomalies métaboliques. Par exemple, 103
 chez la personne obèse, le coût énergétique à la marche 104
 est majoré puisqu'il s'agit d'une activité nécessitant le 105
 port du poids. Ainsi, chez l'obèse morbide (indice de 106

1 masse corporelle $> 40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$), l’intensité métabolique
 2 d’exercice à la marche pourrait dépasser celle du lipox-
 3 max, ce qui proscrireait l’utilisation du lipoxmax dans
 4 des activités adaptées mettant en jeu la marche ou la
 5 course. Dans ces conditions, seul un entraînement en la-
 6 boratoire sur ergocycle serait possible ou alors au cours
 7 d’activités physiques adaptées dans lesquelles le poids est
 8 porté; par exemple, randonnée à bicyclette sur le plat.
 9 Néanmoins, chez des personnes présentant des d’anoma-
 10 lies métaboliques (diabète, obésité), il est envisageable de
 11 réaliser un test de terrain à l’aide d’un métabographe por-
 12 table afin de mesurer le lipoxmax en adaptant le protocole
 13 décrit préalablement (*cf.* Protocole de détermination).

14 4 Conclusion

15 Le lipoxmax est une mesure reproductible, modifiable
 16 par de nombreuses conditions physiologiques qui permet
 17 de prédire la quantité de lipides oxydés à l’exercice. En
 18 vue d’utiliser cet indice métabolique, il est essentiel de
 19 veiller à respecter des précautions méthodologiques afin
 20 d’obtenir une mesure fiable et valide. Dans le cadre de
 21 la prescription d’activités physiques adaptées (passage
 22 du laboratoire au terrain) au sein d’individus atteints
 23 d’anomalies métaboliques, l’utilisation du lipoxmax peut
 24 s’avérer difficile chez certains patients (ex. : obèse mor-
 25 bide) mais est tout à fait envisageable chez d’autres en
 26 réalisant une évaluation spécifique de l’activité physique
 27 adaptée proposée (cycle *vs* marche/course).

28 Bibliographie

29 Achten, J., Gleeson, M., & Jeukendrup, A.E. (2002).
 30 Determination of the exercise intensity that elicits maxi-
 31 mal fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc*, *34* (1), 92–97.
 32 Achten, J., Venables, M.C., & Jeukendrup, A.E. (2003). Fat
 33 oxidation rates are higher during running compared with
 34 cycling over a wide range of intensities. *Metabolism*, *52* (6),
 35 747–752.
 36 Arkinstall, M.J., Bruce, C.R., Nikolopoulos, V., Garnham,
 37 A.P., & Hawley, J.A. (2001). Effect of carbohydrate in-
 38 gestion on metabolism during running and cycling. *J Appl*
 39 *Physiol*, *91* (5), 2125–2134.
 40 Atkinson, G., Davison, R.C., & Nevill, A.M. (2005).
 41 Performance characteristics of gas analysis systems: what
 42 we know and what we need to know. *Int J Sports Med*, *26*
 43 *Suppl 1*, S2–10.
 44 Aucouturier, J., Rance, M., Meyer, M., Isacco, L., Thivel, D.,
 45 Fellmann, N., *et al.* (2009). Determination of the maximal
 46 fat oxidation point in obese children and adolescents: va-
 47 lidity of methods to assess maximal aerobic power. *Eur J*
 48 *Appl Physiol*, *105* (2), 325–331.
 49 Barwell, N.D., Malkova, D., Leggate, M., & Gill, J.M. (2009).
 50 Individual responsiveness to exercise-induced fat loss is
 51 associated with change in resting substrate utilization.
 52 *Metabolism*, *58* (9), 1320–1328.

Ben Ounis, O., Elloumi, M., Zouhal, H., Makni, E., Lac, G.,
 53 Tabka, Z., & Amri, M. (2011). Effect of an individualized
 54 physical training program on resting cortisol and growth
 55 hormone levels and fat oxidation during exercise in obese
 56 children. *Ann Endocrinol (Paris)*, *72* (1), 34–41.
 57
 Bensimhon, D.R., Kraus, W.E., & Donahue, M.P. (2006).
 58 Obesity and physical activity: a review. *Am Heart J*,
 59 *151* (3), 598–603.
 60
 Bergman, B.C., & Brooks, G.A. (1999). Respiratory gas-
 61 exchange ratios during graded exercise in fed and fast-
 62 ed trained and untrained men. *J Appl Physiol*, *86* (2),
 63 479–487.
 64
 Bordenave, S., Flavier, S., Fedou, C., Brun, J.F., & Mercier, J.
 65 (2007). Exercise calorimetry in sedentary patients: proce-
 66 dures based on short 3 min steps underestimate carbohy-
 67 drate oxidation and overestimate lipid oxidation. *Diabetes*
 68 *Metab*, *33* (5), 379–384.
 69
 Brandou, F., Dumortier, M., Garandea, P., Mercier, J., &
 70 Brun, J.F. (2003). Effects of a two-month rehabilitation
 71 program on substrate utilization during exercise in obese
 72 adolescents. *Diabetes Metab*, *29* (1), 20–27.
 73
 Brooks, G.A. (1997). Importance of the ‘crossover’ concept
 74 in exercise metabolism. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,
 75 *24* (11), 889–895.
 76
 Brooks, G.A. (2012). Bioenergetics of Exercising Humans.
 77 *Comprehensive Physiology*, *2*, 537–562.
 78
 Brooks, G.A., & Mercier, J. (1994). Balance of carbohy-
 79 drate and lipid utilization during exercise: the “crossover”
 80 concept. *J Appl Physiol*, *76* (6), 2253–2261.
 81
 Bruce, C.R., & Hawley, J.A. (2004). Improvements in insu-
 82 lin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric
 83 approach. *Med Sci Sports Exerc*, *36* (7), 1196–1201.
 84
 Brun, J.F., Jean, E., Ghanassia, E., Flavier, S., & Mercier, J.
 85 (2007). Metabolic training: new paradigms of exercise
 86 training for metabolic diseases with exercise calorimetry
 87 targeting individuals. *Ann Readapt Med Phys*, *50* (6),
 88 528–534, 520–527.
 89
 Carter, S.L., Rennie, C.D., Hamilton, S.J., & Tarnopolsky.
 90 (2001). Changes in skeletal muscle in males and females
 91 following endurance training. *Can J Physiol Pharmacol*,
 92 *79* (5), 386–392.
 93
 Carter, J., & Jeukendrup, A.E. (2002). Validity and reliability
 94 of three commercially available breath-by-breath respira-
 95 tory systems. *Eur J Appl Physiol*, *86* (5), 435–441.
 96
 Cheneviere, X., Malatesta, D., Gojanovic, B., & Borrani, F.
 97 (2010). Differences in whole-body fat oxidation kinetics
 98 between cycling and running. *Eur J Appl Physiol*, *109* (6),
 99 1037–1045.
 100
 Coggan, A.R. (1997). The glucose crossover concept is not an
 101 important new concept in exercise metabolism. *Clin Exp*
 102 *Pharmacol Physiol*, *24* (11), 896–900.
 103
 Coggan, A.R., Raguso, C.A., Gastaldelli, A., Sidossis, L.S.,
 104 & Yeckel, C.W. (2000). Fat metabolism during high-
 105 intensity exercise in endurance-trained and untrained men.
 106 *Metabolism*, *49* (1), 122–128.
 107

- 1 Colberg, S.R., Sigal, R.J., Fernhall, B., Regensteiner, J.G.,
 2 Blissmer, B.J., Rubin, R.R., Chasan-Taber, L., Albright,
 3 A.L., Braun, B., *et al.* (2010). Exercise and type 2 dia-
 4 betes: the American College of Sports Medicine and the
 5 American Diabetes Association: joint position statement
 6 executive summary. *Diabetes care*, *33* (12), 2692–2696.
- 7 Coyle, E.F., Coggan, A.R., Hemmert, M.K., Lowe, R.C., &
 8 Walters, T.J. (1985). Substrate usage during prolonged
 9 exercise following a preexercise meal. *J Appl Physiol*,
 10 *59* (2), 429–433.
- 11 Crisp, N.A., Guelfi, K.J., Licari, M.K., Braham, R., &
 12 Fournier, P.A. (2012). Does exercise duration affect
 13 Fatmax in overweight boys? *Eur J Appl Physiol*, *112* (7),
 14 2557–2564.
- 15 Donnelly, J.E., Blair, S.N., Jakicic, J.M., Manore, M.M.,
 16 Rankin, J.W., & Smith, B.K. (2009). American College
 17 of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical
 18 activity intervention strategies for weight loss and preven-
 19 tion of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*,
 20 *41* (2), 459–471.
- 21 Dumortier, M., Brandou, F., Perez-Martin, A., Fedou, C.,
 22 Mercier, J., & Brun, J.F. (2003). Low intensity endurance
 23 exercise targeted for lipid oxidation improves body compo-
 24 sition and insulin sensitivity in patients with the metabolic
 25 syndrome. *Diabetes Metab*, *29* (5), 509–518.
- 26 Folkins, C.H., & Sime, W.E. (1981). Physical fitness training
 27 and mental health. *Am Psychol*, *36* (4), 373–389.
- 28 Friedlander, A.L., Casazza, G.A., Horning, M.A., Huie, M.J.,
 29 Piacentini, M.F., Trimmer, J.K., *et al.* (1998). Training-
 30 induced alterations of carbohydrate metabolism in wom-
 31 en: women respond differently from men. *J Appl Physiol*,
 32 *85* (3), 1175–1186.
- 33 Friedlander, A.L., Jacobs, K.A., Fattor, J.A., Horning, M.A.,
 34 Hagobian, T.A., Bauer, T.A., *et al.* (2007). Contributions
 35 of working muscle to whole body lipid metabolism are
 36 altered by exercise intensity and training. *Am J Physiol*
 37 *Endocrinol Metab*, *292* (1), E107–116.
- 38 Geerling, B.J., Alles, M.S., Murgatroyd, P.R., Goldberg, G.R.,
 39 Harding, M., & Prentice, A.M. (1994). Fatness in relation
 40 to substrate oxidation during exercise. *Int J Obes Relat*
 41 *Metab Disord*, *18* (7), 453–459.
- 42 Ghanassia, E., Brun, J.F., Fedou, C., Raynaud, E., & Mercier,
 43 J. (2006). Substrate oxidation during exercise: type 2 dia-
 44 betes is associated with a decrease in lipid oxidation and
 45 an earlier shift towards carbohydrate utilization. *Diabetes*
 46 *Metab*, *32* (6), 604–610.
- 47 Gmada, N., Marzouki, H., Haboubi, M., Tabka, Z., Shephard,
 48 R.J., & Bouhleb, E. (2012). Crossover and maximal fat-
 49 oxidation points in sedentary healthy subjects: methodo-
 50 logical issues. *Diabetes Metab*, *38* (1), 40–45.
- 51 Goedecke, J.H., St Clair Gibson, A., Grobler, L., Collins, M.,
 52 Noakes, T. D., & Lambert, E.V. (2000). Determinants of
 53 the variability in respiratory exchange ratio at rest and dur-
 54 ing exercise in trained athletes. *Am J Physiol Endocrinol*
 55 *Metab*, *279* (6), E1325–1334.
- 56 Gonzalez-Haro, C., Galilea, P.A., Gonzalez-de-Suso, J.M.,
 57 Drobnic, F., & Escanero, J.F. (2007). Maximal lipidic
 power in high competitive level triathletes and cyclists. *Br J Sports Med*, *41* (1), 23–28.
- Goodpaster, B.H., Wolfe, R.R., & Kelley, D.E. (2002). Effects
 of obesity on substrate utilization during exercise. *Obes*
Res, *10* (7), 575–584.
- Goodpaster, B.H., Katsiaras, A., & Kelley, D.E. (2003).
 Enhanced fat oxidation through physical activity is asso-
 ciated with improvements in insulin sensitivity in obesity.
Diabetes, *52* (9), 2191–2197.
- Gore, C.J., Catcheside, P.G., French, S.N., Bennett, J.M., &
 Laforgia, J. (1997). Automated VO₂max calibrator for
 open-circuit indirect calorimetry systems. *Med Sci Sports*
Exerc, *29* (8), 1095–1103.
- Gore, C.J., Clark, R.J., Shipp, N.J., Van Der Ploeg, G.E., &
 Withers, R.T. (2003). CPX/D underestimates VO₂ in
 athletes compared with an automated Douglas bag sys-
 tem. *Med Sci Sports Exerc*, *35* (8), 1341–1347.
- Helge, J.W., Fraser, A.M., Kriketos, A.D., Jenkins, A.B.,
 Calvert, G. D., Ayre, K.J., *et al.* (1999). Interrelationships
 between muscle fibre type, substrate oxidation and body
 fat. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *23* (9), 986–991.
- Hopkins, M., Jeukendrup, A., King, N.A., & Blundell, J.E.
 (2011). The relationship between substrate metabolism,
 exercise and appetite control: does glycogen availability
 influence the motivation to eat, energy intake or food
 choice? *Sports Med*, *41* (6), 507–521.
- Jean, E., Grubka, E., Karafiat, M., Flavier, S., Fédou, C.,
 Mercier, J., *et al.* (2006). Effets d’un entraînement en
 endurance ciblé par la calorimétrie à l’effort chez des
 diabétiques de type 2. *Ann Endocrinol (Paris)*, *67*, 462.
- Jeukendrup, A.E. (2003). Modulation of carbohydrate and fat
 utilization by diet, exercise and environment. *Biochem Soc*
Trans, *31* (Pt 6), 1270–1273.
- Kanaley, J.A., Weatherup-Dentes, M.M., Alvarado, C.R., &
 Whitehead, G. (2001). Substrate oxidation during acute
 exercise and with exercise training in lean and obese wo-
 men. *Eur J Appl Physiol*, *85* (1–2), 68–73.
- Katoh, J., Hara, Y., Kurusu, M., Miyaji, J., & Narutaki, K.
 (1996). Cardiorespiratory function as assessed by exercise
 testing in patients with non-insulin-dependent diabetes
 mellitus. *J Int Med Res*, *24* (2), 209–213.
- Kelley, D.E., Goodpaster, B., Wing, R.R., & Simoneau, J.A.
 (1999). Skeletal muscle fatty acid metabolism in associa-
 tion with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am*
J Physiol, *277* (6 Pt 1), E1130–1141.
- Klein, S., Coyle, E.F., & Wolfe, R.R. (1994). Fat metabolism
 during low-intensity exercise in endurance-trained and un-
 trained men. *Am J Physiol*, *267* (6 Pt 1), E934–E940.
- Lavault, P., Deaux, S., Romain, A.J., Fedou, C., Mercier, J.,
 & Brun, J. F. (2011). Interest of quantification of muscle
 mass for interpreting exercise calorimetry. *Science and*
Sports, *26* (2), 88–91.
- Lazzer, S., Busti, C., Agosti, F., De Col, A., Pozzo, R.,
 & Sartorio, A. (2007). Optimizing fat oxidation through
 exercise in severely obese Caucasian adolescents. *Clin*
Endocrinol (Oxf), *67* (4), 582–588.

- 1 Lindstrom, J., Ilanne-Parikka, P., Peltonen, M., Aunola, S.,
 2 Eriksson, J. G., Hemiö, K., Finnish Diabetes Prevention
 3 Study group (2006). Sustained reduction in the incidence
 4 of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the
 5 Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 368 (9548),
 6 1673–1679.
- 7 Mendelson, M., Jinwala, K., Wuyam, B., Levy, P., &
 8 Flore, P. (2012). Can crossover and maximal fat oxida-
 9 tion rate points be used equally for ergocycling and
 10 walking/running on a track? *Diabetes Metab*, 38 (3),
 11 264–270.
- 12 Michallet, A.S., Tonini, J., Perrin, C., Favre-Juvin, A.,
 13 Wuyam, B., & Flore, P. (2007). Implication des facteurs
 14 cardiorespiratoires dans l’intolérance à l’effort de l’adoles-
 15 cent obèse. *Science et Sport*, 22, 309–311.
- 16 Michallet, A.S., Tonini, J., Regnier, J., Guinot, M., Favre-
 17 Juvin, A., Bricout, V., et al. (2008). Methodological as-
 18 pects of crossover and maximum fat-oxidation rate point
 19 determination. *Diabetes Metab*, 34 (5), 514–523.
- 20 Millet, G.P., Vleck, V.E., & Bentley, D.J. (2009). Physiological
 21 differences between cycling and running: lessons from tri-
 22 athletes. *Sports Med*, 39 (3), 179–206.
- 23 Mittendorfer, B., Fields, D.A., & Klein, S. (2004). Excess
 24 body fat in men decreases plasma fatty acid availability
 25 and oxidation during endurance exercise. *Am J Physiol*
 26 *Endocrinol Metab*, 286 (3), E354–E362.
- 27 Montain, S.J., Hopper, M.K., Coggan, A.R., & Coyle, E.F.
 28 (1991). Exercise metabolism at different time intervals af-
 29 ter a meal. *J Appl Physiol*, 70 (2), 882–888.
- 30 Ohkawara, K., Tanaka, S., Miyachi, M., Ishikawa-Takata, K.,
 31 & Tabata, I. (2007). A dose-response relation between ae-
 32 robic exercise and visceral fat reduction: systematic review
 33 of clinical trials. *Int J Obes (Lond)*, 31 (12), 1786–1797.
- 34 Perez-Martin, A., Dumortier, M., Raynaud, E., Brun, J.F.,
 35 Fedou, C., Bringer, J., et al. (2001). Balance of substrate
 36 oxidation during submaximal exercise in lean and obese
 37 people. *Diabetes Metab*, 27 (4 Pt 1), 466–474.
- 38 Peronnet, F., & Massicotte, D. (1991). Table of nonprotein
 39 respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci*, 16 (1),
 40 23–29.
- 41 Peronnet, F., Thibault, G., & Tremblay, J. (2010). Lipoxmax :
 42 mythe ou réalité? *Sport & Vie*, 119, 27–32.
- 43 Phillips, S.M., Green, H.J., Tarnopolsky, M.A., Heigenhauser,
 44 G.F., Hill, R.E., & Grant, S.M. (1996). Effects of training
 45 duration on substrate turnover and oxidation during exer-
 46 cise. *J Appl Physiol*, 81 (5), 2182–2191.
- 47 Romain, A.J., Carayol, M., Desplan, M., Fedou, C., Ninot, G.,
 48 Mercier, J., Avignon, A., Brun, J.F. (2012). Physical acti-
 49 vity targeted at maximal lipid oxidation: a meta-analysis.
 50 *J Nutr Metab*, 2012, 285–395.
- 51 Rosenkilde, M., Nordby, P., Nielsen, L.B., Stallknecht, B.M.,
 52 & Helge, J.W. (2010). Fat oxidation at rest predicts peak
 53 fat oxidation during exercise and metabolic phenotype in
 54 overweight men. *Int J Obes (Lond)*, 34 (5), 871–877. 55
- Sahlin, K., Sallstedt, E.K., Bishop, D., & Tonkonogi, M. 56
 (2008). Turning down lipid oxidation during heavy 57
 exercise—what is the mechanism? *J Physiol Pharmacol*, 58
 59 (Suppl 7), 19–30. 59
- Sardinoux, M., Brun, J.F., Lefebvre, P., Bringer, J., Fabre, G., 60
 Salsano, V., et al. (2009). Influence of bariatric surgery on 61
 exercise maximal lipid oxydation point in grade 3 obese 62
 patients. *Fund Clin Pharmacol*, 23, 57. 63
- Sidossis, L.S., Wolfe, R.R., & Coggan, A.R. (1998). Regulation 64
 of fatty acid oxidation in untrained vs. trained men during 65
 exercise. *Am J Physiol*, 274 (3 Pt 1), E510–E515. 66
- Snowling, N.J., & Hopkins, W.G. (2006). Effects of different 67
 modes of exercise training on glucose control and risk fac- 68
 tors for complications in type 2 diabetic patients: a meta- 69
 analysis. *Diabetes care*, 29 (11), 2518–2527. 70
- Strasser, B., Spreitzer, A., & Haber, P. (2007). Fat loss de- 71
 pends on energy deficit only, independently of the method 72
 for weight loss. *Ann Nutr Metab*, 51 (5), 428–432. 73
- Thibault, H., Duche, P., Meyer, M., & Peres, G. (2008). 74
 Recommandations d’activité physique, dans : activité phy- 75
 sique et obésité de l’enfant : bases pour une prescription 76
 adaptée. *Dicom*, 53–69. 77
- Thivel, D., Blundell, J.E., Duche, P., & Morio, B. (2012). 78
 Acute exercise and subsequent nutritional adaptations: 79
 what about obese youths? *Sports Med*, 42 (7), 607–613. 80
- van Aggel-Leijssen, D.P., Saris, W.H., Wagenmakers, A.J., 81
 Hul, G.B., & van Baak, M.A. (2001). The effect of low- 82
 intensity exercise training on fat metabolism of obese wo- 83
 men. *Obes Res*, 9 (2), 86–96. 84
- van Aggel-Leijssen, D.P., Saris, W.H., Wagenmakers, A.J., 85
 Senden, J.M., & van Baak, M.A. (2002). Effect of exer- 86
 cise training at different intensities on fat metabolism of 87
 obese men. *J Appl Physiol*, 92 (3), 1300–1309. 88
- Venables, M.C., Achten, J., & Jeukendrup, A.E. (2005). 89
 Determinants of fat oxidation during exercise in healthy 90
 men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol*, 91
 92 (1), 160–167. 92
- Venables, M.C., & Jeukendrup, A.E. (2008). Endurance trai- 93
 ning and obesity: effect on substrate metabolism and insu- 94
 lin sensitivity. *Med Sci Sports Exerc*, 40 (3), 495–502. 95
- Wade, A.J., Marbut, M.M., & Round, J.M. (1990). Muscle 96
 fibre type and aetiology of obesity. *Lancet*, 335 (8693), 97
 805–808. 98
- Wasserman, K. (1987). Principles of exercise testing and in- 99
 terpretation. Philadelphia PA, USA: Lea and Febiger ed. 100
- Zakrzewski, J.K., & Tolfrey, K. (2012). Comparison of fat oxi- 101
 dation over a range of intensities during treadmill and cy- 102
 cling exercise in children. *Eur J Appl Physiol*, 112 (1), 103
 163–171. 104

Intolérance à l'effort de la personne obèse : modalités d'évaluation et conséquences pour la prescription de l'activité physique

Exercise Intolerance in Obese Individuals: Evaluation Modalities and Consequences for Physical Activity Prescription

M. Mendelson · A.S. Michallet · J. Tonini · A. Favre-Juvin · M. Guinot · V.A. Bricout · B. Wuyam · P. Flore

© Springer-Verlag France 2012

Résumé L'activité physique est un adjuvant important dans la prise en charge de la personne obèse. Toutefois, l'obésité est souvent associée à une intolérance à l'effort. L'objectif de cet article didactique est de clarifier les facteurs respiratoires, cardiovasculaires, métaboliques et ostéo-articulaires qui contribuent à l'intolérance à l'effort de la personne obèse. Dans un deuxième temps, les modalités d'évaluation seront présentées dans le but de proposer des activités physiques adaptées à cette population.

Mots clés Obésité · Activité physique · Intolérance à l'effort · Respiratoire · Cardiovasculaire · Métabolique

Abstract Physical activity is an important modality in the treatment of obesity. However, obesity is often associated with exercise intolerance. The aim of this didactic article is to clarify respiratory, cardiovascular, metabolic and musculoskeletal factors that contribute to exercise intolerance in obese individuals. Evaluation modalities will also be presented, in order to individualize adapted physical activities to this population.

Keywords Obesity · Physical Activity · Exercise Intolerance · Respiratory · Cardiovascular · Metabolism

M. Mendelson (✉) · A.S. Michallet · J. Tonini · M. Guinot · V.A. Bricout · B. Wuyam · P. Flore
Université Joseph Fourier,
Laboratoire HP2, 38000 Grenoble
e-mail : moniquemendelson1@gmail.com

Inserm U1042, 38000 Grenoble

M. Mendelson · A.S. Michallet · J. Tonini · A. Favre-Juvin · M. Guinot · V.A. Bricout · B. Wuyam · P. Flore
CHU de Grenoble Unité Médicale de Médecine du Sport,
Clinique Physiologie Exercice Sommeil,
Pôle Réhabilitation et Physiologie, 38000 Grenoble

Introduction

L'obésité est la principale cause de morbidité et de mortalité du 21^e siècle [1]. Elle se caractérise par un certain nombre d'anomalies métaboliques et circulatoires qui semblent constituer une aggravation des phénomènes accompagnant le syndrome cardio-métabolique [2]. Il existe un consensus selon lequel le traitement le plus efficace de cette pathologie consiste en l'association d'une restriction calorique et d'une augmentation du niveau d'activité physique (AP) [3]. L'AP permet le maintien de la masse maigre, favorisant de fait la stabilisation du poids à long terme [4] ainsi que la correction de la morbidité cardio-vasculaire et métabolique [5].

Cependant, quel que soit l'âge, l'obésité est souvent associée à une intolérance à l'effort. Si l'excès de poids semble jouer un rôle majeur et évident dans cette intolérance, en augmentant le coût énergétique et en diminuant la réserve métabolique, notamment lors des activités avec port de poids (marche, course à pied), d'autres facteurs sont à prendre en compte. Il semble important de considérer les facteurs respiratoires, cardiovasculaires, métaboliques et ostéo-articulaires qui contribuent à cette intolérance à l'effort afin de faciliter l'adhésion des personnes obèses à l'activité physique dans la durée.

Ainsi, une évaluation médicale approfondie (en particulier à l'effort) doit permettre de mieux apprécier ce niveau d'intolérance afin de proposer des activités physiques adaptées à ces personnes. En effet, chaque modalité d'exercice proposé doit être individualisée en tenant compte des bénéfices escomptés mais aussi des particularités (niveau de handicap à l'effort notamment) des personnes évaluées.

L'objectif de cet article didactique est de :

- clarifier les facteurs contribuant à l'intolérance à l'effort de la personne obèse,
- préciser les modalités d'évaluation dans le but de proposer des activités physiques adaptées.

Obstacles à l'activité physique liés à l'obésité

L'AP, qui est défini comme tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une augmentation substantielle de la dépense d'énergie au-dessus de la dépense énergétique de repos, joue un rôle majeur dans la prise en charge de l'obésité. Un des enjeux importants pour les personnes obèses est un engagement sur le long terme afin de favoriser la stabilisation du poids et de maintenir les bénéfices sur la santé. Cependant, l'intolérance à l'effort est fréquente dans l'obésité bien que celle-ci reste encore insuffisamment caractérisée. Celle-ci se manifeste par une dyspnée excessive chez 80 % des obèses versus 16% de sujets normo-pondéraux lors d'une montée de 2 volées d'escaliers [6]. Les facteurs de cette intolérance paraissent indispensables à comprendre et à prendre en compte pour améliorer la prise en charge et l'adhésion des sujets obèses à l'activité physique sur le long terme. Ainsi, un bilan médical approfondi et en particulier une évaluation systématique à l'effort doit permettre d'identifier les mécanismes de cette intolérance afin d'individualiser la prise en charge par un programme d'exercice structuré (E).

L'intolérance à l'effort est classiquement attribuée à une augmentation de la demande énergétique induite par les activités qui nécessitent le déplacement de la masse de ces sujets [7] ainsi qu'à une diminution du rendement énergétique [8]. Cependant, la diminution de l'aptitude aérobie (VO_{2max} rapporté à la masse maigre) au cours d'un exercice (ergocycle) sans port de poids [8] suggère qu'il existe des anomalies intrinsèques indépendantes du surcoût énergétique induite par les AP avec port de poids.

Facteurs respiratoires et intolérance à l'effort

Ces aspects ont fait l'objet d'un article de revue [9] dont les éléments principaux sont résumés ci-après. On reconnaît depuis le début des années 1960 que l'obésité morbide (Indice de Masse Corporelle ou IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$) est associée à une augmentation du travail respiratoire. Un ensemble de facteurs contribue à cette élévation. Le premier est une diminution de la compliance thoracique, liée à l'accumulation de graisse, dans et autour des côtes, du diaphragme et de l'abdomen. D'autre part, la fonction respiratoire de repos du sujet obèse est souvent anormale. Ceci se traduit par une restriction pulmonaire objectivée par une diminution de capacité vitale et de volume de réserve expiratoire. Cette restriction, associée à une respiration à plus faible niveau de volume pulmonaire, peut entraîner une augmentation de la résistance à l'expiration. Ces anomalies peuvent rendre compte d'une augmentation de la ventilation (VE), de la consommation d' O_2 , et de la dyspnée de repos. Cette dernière peut être majorée en cas de faiblesse ou fatigabilité des muscles respiratoires. Les effets de la restriction pulmonaire et de l'altération de la compliance

pulmonaire peuvent être plus prononcés dans une situation d'exercice musculaire car celle-ci augmente la demande ventilatoire et donc son coût. D'autre part, dans une situation d'hyperventilation, la mécanique ventilatoire du sujet obèse pourrait être contrainte, rendant compte d'une partie de la dyspnée d'exercice fréquemment observée dans cette population. Ainsi, l'effet du poids de la graisse sur le thorax incite le sujet obèse à respirer à bas niveau de volume pulmonaire. Lorsque la demande ventilatoire de ces sujets augmente (e.g. à l'exercice musculaire), ce mode ventilatoire peut entraîner au moins chez certains sujets une limitation de débit expiratoire et une diminution de performance maximale à l'effort [10].

Ofir et al. [11] ont mis en évidence, dans un groupe de femmes présentant une obésité morbide, une hyperinflation dynamique permettant de faire face à cette limite expiratoire ; ce comportement ventilatoire fréquemment rencontré en cas d'obstruction bronchique peut, en théorie, être associé à une dyspnée puisqu'il impose une contrainte supplémentaire au diaphragme. Or, les auteurs de cette étude n'ont pas observé de majoration de la dyspnée autre que celle liée à une demande ventilatoire supérieure dans le groupe de sujets obèses par rapport au groupe contrôle. La performance à l'effort maximal n'était pas modifiée non plus.

Chlif et al. [12] ont démontré une altération de la force des muscles inspiratoires après un exercice maximal chez des hommes obèses. Cette altération serait le résultat de l'augmentation de la demande énergétique requise pour faire face à la masse thoracique durant l'hyperventilation liée à l'exercice. Ceci reflèterait une faiblesse et une fatigue des muscles respiratoires qui pourraient être à l'origine de la dyspnée fréquemment rapportée chez la personne obèse et éventuellement d'une diminution de performance.

Notre groupe a mis en évidence l'impact des anomalies de la fonction respiratoire sur la performance à l'effort comme facteur possible de l'intolérance à l'effort. En effet, dans une étude préliminaire, nous avons démontré que les sujets qui présentaient les données spirométriques de repos (capacité vitale ou CV) et d'exercice (rapport entre volume courant et CV) les plus faibles étaient les moins performants à l'effort [13]. Les données spirométriques étant corrélées à un indicateur indirect de la performance cardiovasculaire centrale (pouls oxygène ou VO_{2max}/FC_{max}), il apparaît que la limitation de la performance à l'effort du sujet obèse puisse en partie être expliquée par des anomalies spirométriques et/ou du mode ventilatoire (volume courant rapporté à la CV abaissé signant un comportement plus « restrictif » dans le sous-groupe le plus déconditionné) à l'effort. Cette difficulté respiratoire impacte les facteurs cardio-circulatoires et la performance à l'effort. Ces résultats, suggèrent que les sujets obèses capables de respirer à plus haut niveau de volume pulmonaire sont ceux qui sont les moins limités à l'effort en échappant à une contrainte ventilatoire dont le

retentissement négatif sur le débit cardiaque d'effort est connu [14]. Ils suggèrent également que ces sujets obèses sont ceux qui présentent une performance des muscles inspiratoires supérieure.

Au total, il semblerait que dans certaines conditions (faiblesse relative des muscles inspiratoires, altération de la fonction respiratoire de repos), les facteurs ventilatoires puissent rendre compte au moins de l'altération de la performance à l'effort fréquemment observée dans l'obésité. Une exploration plus systématique de la force des muscles inspiratoires, et de la contrainte ventilatoire à l'effort (étude de limitation de débit expiratoire et de la contrainte ventilatoire) pourrait permettre de clarifier ce point.

Des études épidémiologiques récentes ont identifié l'obésité comme un des facteurs associés voire responsable [15] de l'asthme et/ou de l'hyper-réactivité bronchique (un des traits caractéristiques de l'asthme). Les raisons de ces anomalies ne sont pas toutes clairement identifiées mais l'association « asthme-obésité » pourrait majorer les symptômes respiratoires à l'exercice et donc l'intolérance à l'effort, contribuant à la sédentarité ou à la difficulté à entreprendre un programme d'AP. Il semble donc important de les rechercher avant d'inclure des patients obèses dans des programmes d'AP.

Facteurs cardiovasculaires et métaboliques de l'intolérance à l'effort

Facteurs cardiaques

- Relations entre aptitude aérobie du sujet obèse et la compli-
ance diastolique et entre l'infiltration lipidique
et le débit cardiaque

Le rôle des facteurs cardiaques dans l'intolérance à l'effort du sujet obèse est évoqué par différentes études dont une qui met en évidence un lien entre la compli-
ance diastolique et l'aptitude aérobie de la personne obèse [16]. Une autre étude explorant l'altération de l'aptitude aérobie des sujets obèses, qui atteint un niveau comparable à celle de sujets insuffisants cardiaques modérés à sévères (classe II-IV de la NYHA, VO_{2max} moyen : $16 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) a mis en évidence des anomalies structurelles subtiles du ventricule gauche [17]. Finalement, une étude a démontré une association négative entre l'accumulation de lipides péricardiques et le débit cardiaque [18]. Ces auteurs proposent comme mécanisme explicatif que l'accumulation de lipides autour du péricarde réduirait le remplissage diastolique et ainsi affecterait le débit cardiaque, et donc la performance aérobie.

Cette position est confortée par une diminution de la réserve cardiaque en raison d'une augmentation de la FC de repos et à une diminution de la FC_{max} attribuée en partie à une insuffisance de la réponse catécholaminergique d'exercice

voire à une altération de la fonction cardiaque [19]. Cette incompétence chronotrope à l'effort maximal pourrait tenir à une altération du contrôle de la fonction cardiovasculaire par le système nerveux sympathique (SNS) dont l'activité, déjà perturbée dans l'obésité, peut être accrue par la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil qui accompagne souvent cet état [20]. La sur-stimulation du SNS entrainerait une sous expression des récepteurs β -adrénergiques cardiaques, rendant compte de l'incompétence chronotrope à l'effort maximal.

L'augmentation de la demande ventilatoire et les limites associées qui ont été évoquées dans le paragraphe précédent se traduisent par une élévation du coût énergétique de la respiration et peuvent avoir des conséquences sur les adaptations cardiovasculaires à l'effort. Ainsi, une concurrence pour les apports circulatoires d'oxygène peut s'installer entre les muscles ventilatoires et les muscles périphériques [21] expliquant la diminution de la performance à l'exercice intense du sujet obèse.

Une évaluation à l'effort maximal réalisée en laboratoire (voire sur le terrain) doit permettre d'étudier les adaptations cardio-vasculaires centrales (et notamment la FC) qui doivent être prise en compte pour l'individualisation d'un programme d'AP.

Facteurs vasculaires

Les anomalies de la fonction vasculaire ont largement été documentées [22]. Ces anomalies sont à l'origine de l'augmentation du risque cardiovasculaire décrit dans cette population mais peuvent également rendre compte de l'intolérance à l'effort, au moins en théorie. En effet, peu d'études ont permis de mettre en évidence une relation causale directe entre des anomalies vasculaires et une altération de la performance à l'effort dans l'obésité bien que les améliorations de la fonction vasculaire soient induites par des interventions intégrant l'AP [22].

Les anomalies de perfusion musculaire évoquées précédemment peuvent rendre compte d'une altération de performance dans cette population. Les anomalies de la circulation veineuse et notamment une altération du retour veineux peuvent au moins en théorie limiter le remplissage cardiaque, le volume d'éjection systolique et donc le débit cardiaque.

Facteurs métaboliques

Le développement d'anomalies métaboliques (syndrome métabolique, diabète de type II) favorisé par l'obésité peut perturber le métabolisme oxydatif à l'effort du sujet obèse, participant à son intolérance à l'effort (diminution de l'endurance). Les obèses présentent une inaptitude relative à utiliser les lipides [23]. Ce défaut d'oxydation lipidique peut tenir à la diminution de l'activité d'enzymes du cycle de Krebs, des

phosphorylations oxydatives, de la bêta-oxydation, de l'activité de la Carnitine Palmitoyl Transférase 1). Cette limitation des processus oxydatifs pouvant rendre compte d'une mise en jeu plus précoce des processus anaérobies.

Ces anomalies peuvent également trouver leur origine dans la limitation des apports circulatoires musculaires. En effet, la fonction endothéliale et notamment les possibilités de vasodilatation artériolaire et donc de recrutement capillaire musculaire constituent des éléments importants de la fonction métabolique musculaire à l'effort.

Facteurs ostéo-articulaires

L'obésité est associée à une augmentation de l'incidence des douleurs ostéo-articulaires, en particulier au niveau des membres inférieurs, chez l'adulte [24]. L'augmentation de l'indice de masse corporelle est associée à une recrudescence de l'incidence des douleurs des membres inférieurs (avant-pieds, chevilles, genoux), de l'arthrose des membres inférieurs et des pathologies épiphysaires de la tête fémorale et du fémur [24]. L'augmentation des contraintes mécaniques sont la conséquence de l'excès de poids et des modifications de la biomécanique de la marche. Elle joue un rôle important dans la genèse des douleurs d'origine ostéo-articulaire chez les personnes obèses [24]. Cependant, l'apparition de ces douleurs complexifie la prise en charge des personnes obèses par l'AP. En effet, elles peuvent constituer un frein à l'initiation ou à l'orientation vers la pratique des AP. Cette pratique peut également révéler ou aggraver une pathologie ostéo-articulaire sous-jacente. Ces douleurs peuvent contribuer à l'accroissement de la sédentarité et donc à l'aggravation de l'obésité.

Parallèlement, il a été montré avec un bon niveau de preuves que l'AP, lorsqu'elle est adaptée exerce des effets antalgiques en particulier dans l'arthrose des membres inférieurs. Quelles que soient ses modalités (exercices de type aérobie ou de renforcement musculaire local), elle doit être considérée comme un des éléments thérapeutiques dans cette indication [25].

Modalités d'évaluation

Évaluation cardiorespiratoire

La majoration de la dyspnée fréquemment observée lors des AP chez un sujet obèse, impose une recherche systématique des anomalies respiratoires au repos et à l'effort, pour au minimum limiter la symptomatologie à l'effort. En particulier, un bilan médical approfondi permettra de faire le point sur l'existence d'un asthme et/ou d'un syndrome d'apnée du sommeil (facteur de fatigue chronique parfois associé à une altération des possibilités à l'effort [26] voire de les traiter en amont d'un programme d'AP. En complément d'une explo-

ration fonctionnelle respiratoire approfondie (intégrant la force des muscles inspiratoires), une épreuve d'effort en laboratoire avec mesure de la courbe débit volume à l'effort doit permettre d'apprécier si la symptomatologie est liée à une limitation de débit expiratoire en raison d'une respiration à bas niveau de volume pulmonaire.

Évaluation de la force musculaire périphérique

Une perte de masse musculaire peut accompagner le vieillissement [27] du sujet obèse ou la restriction calorique nécessaire pour corriger l'obésité. Cette dernière peut non seulement entraîner une réduction de la dépense énergétique pouvant favoriser la reprise de poids ultérieure, mais également une altération potentielle des capacités fonctionnelles du patient. L'évaluation de la force musculaire paraît donc nécessaire dans la prise en charge du patient obèse. La force maximale volontaire d'un groupe musculaire peut être mesurée à l'aide d'un dynamomètre ou d'un capteur de force. Toutefois, cette évaluation dépend de nombreux facteurs, dont la motivation du sujet. Il existe d'autres moyens de mesure de la force qui ne dépendent pas de la coopération du sujet (stimulation magnétique et électrique). Néanmoins, ces méthodes de laboratoire présentent des limites chez le sujet obèse en raison de l'épaisseur du panicule adipeux. En effet, elles ne permettent pas une stimulation nerveuse supra-maximale, entraînant une sous-estimation de la tension de secousse musculaire évoquée [28].

Finalement, la mesure de la force maximale volontaire dynamique sur un banc de musculation par la détermination du poids ne pouvant être soulevé qu'une seule fois (une répétition maximale ou 1RM) peut suffire pour élaborer un entraînement individualisé en force.

Quelles conséquences pour la prescription d'AP ?

Les recommandations en matière d'exercice dans l'obésité sont précisées dans ce même numéro (Mendelson et al.) et sont centrées sur l'entraînement aérobie et en force.

Cependant, la plupart des études examinant les effets de l'AP dans le traitement de l'obésité se sont focalisées sur l'exercice aérobie. Ceci s'explique par la relative inefficacité des programmes de musculation à induire une perte de poids, même lorsqu'elle est associée à des mesures diététiques, en comparaison d'une prise en charge associant une restriction calorique à l'AP aérobie ou à une combinaison de l'AP aérobie et d'un entraînement en force [29]. Pourtant, l'entraînement en force a des effets bénéfiques sur la composition corporelle chez des sujets en restriction calorique, en particulier sur la masse maigre.

Compte tenu de son aptitude à maintenir la masse maigre suite à une restriction calorique, certains chercheurs ont supposé que l'entraînement en force pouvait limiter la diminution du métabolisme de base qui accompagne généralement la perte de poids. Cependant, cette hypothèse n'a jamais pu vraiment être vérifiée [29] bien qu'un programme de musculation de 16 semaines ait produit une augmentation du métabolisme de base dans un groupe de femmes ménopausées en parallèle d'une augmentation de la masse maigre [30]. Bien que les effets de l'entraînement en force sur la perte de poids et la composition corporelle soient modestes, il semble que cette modalité d'entraînement puisse participer à l'amélioration des facteurs de risque cardiovasculaires (augmentation du HDL-cholestérol, de l'insulino-sensibilité et diminution du LDL-cholestérol, des triglycérides, de la pression artérielle [31].

Un programme de musculation peut être proposé de première intention pour les sujets très déconditionnés afin de limiter les douleurs articulaires et de limiter la contrainte cardio-respiratoire.

Pour ce qui concerne les problèmes ostéo-articulaires, il convient aussi d'adapter les activités physiques au statut douloureux (évaluation clinique préalable), en sollicitant les segments de membres non douloureux et en privilégiant les activités physiques sans port de poids (bicyclette, natation, rameur) qui réduisent les contraintes des membres inférieurs. Chez les sujets non douloureux, la marche active est recommandée, la course à pied et les exercices avec impact (réception de saut) devront être évités dans un premier temps.

Si une limitation expiratoire de débit est présente, un entraînement spécifique des muscles respiratoires, comme proposé chez l'athlète [32] et chez la personne obèse [33], pourrait réduire la dyspnée associée à cette limitation. En effet, un renforcement des muscles inspiratoires pourrait permettre notamment une respiration à plus haut niveau de débit pulmonaire. Eventuellement, un entraînement spécifique des muscles respiratoires en cas de travail respiratoire accru (comme cela peut être le cas chez un sujet obèse) pourrait limiter la concurrence entre les muscles ventilatoires et les muscles périphériques actifs [34].

En cas de normalité de la fonction respiratoire, un moyen de limiter la dyspnée est de privilégier au moins en début de programme des activités sans port de poids. Il faut veiller à bien contrôler l'intensité de l'exercice (surveillance de la FC cible au minimum) qui peut s'élever au moindre effort dans l'obésité (marche rapide) à partir du moment où l'activité nécessite que le sujet déplace son poids.

Enfin, nous pensons qu'après une période de préparation physique générale permettant d'améliorer la capacité fonctionnelle à l'effort, un entretien par des activités ludiques adaptées choisies par les individus obèses pourrait favoriser l'adhésion à l'AP sur le long terme.

Conclusion

Le fait que les recommandations générales en matière d'AP puissent bénéficier également à la santé du sujet obèse [35], incite à proposer aux sujets obèses de les suivre au minimum. Ceci, d'autant que ces recommandations peuvent être approchées à l'aide d'une AP d'intensité modérée très accessible telle que la marche rapide. Cette activité présente entre autres avantages (faible coût, pas d'équipement particulier...) d'initier des individus inactifs à l'AP tout en étant efficace sur les indicateurs de morbidité cardio-métabolique [36].

L'AP pour les personnes obèses devrait être individualisée en fonction des objectifs fixés mais surtout du handicap à l'effort des personnes à prendre en charge. Cette intolérance est un facteur possible de non engagement des personnes obèses à l'AP sur le long terme. L'intolérance à l'effort de la personne obèse peut tenir à des facteurs ventilatoires, cardio-vasculaires, métaboliques et ostéo-articulaires. Ces aspects nécessitent d'être évalués au plan médical, éventuellement à l'aide d'épreuves d'effort en laboratoire, afin de prendre en compte les limitations de ces personnes et donc de faciliter l'adhésion à l'AP sur le long terme.

Références

1. Mokdad AH (1999) The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 16:1519-22
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ (2005) The metabolic syndrome. *Lancet* 9468:1415-28
3. Stiegler P, Cunliffe A (2006) The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med* 3:239-62
4. Jakicic JM (2001) American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 12:2145-56
5. INSERM (2008) Activité physique. Contextes et effets sur la santé
6. Gibson GJ (2000) Obesity, respiratory function and breathlessness. *Thorax* 55 Suppl 1:S41-4
7. Dempsey JA (1966) Work capacity determinants and physiologic cost of weight-supported work in obesity. *J Appl Physiol* 6:1815-20
8. Hulens M (2001) Exercise capacity in lean versus obese women. *Scand J Med Sci Sports* 5:305-9
9. Parameswaran KDC, Soth M (2006) Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 4:203-10
10. Wang, LY, Cerny FJ (2004) Ventilatory response to exercise in simulated obesity by chest loading. *Med Sci Sports Exerc* 5:780-6
11. Ofir D (2007) Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women. *J Appl Physiol* 6:2217-26
12. Chlif M (2007) Inspiratory muscle activity during incremental exercise in obese men. *Int J Obes (Lond)* 9:1456-63
13. Michallet AS (2007) Implication des facteurs cardiorespiratoires dans l'intolérance à l'effort de l'adolescent obèse. *Sci Sport* 22:309-11

14. Miller JD (2002) Cardiorespiratory effects of inelastic chest wall restriction. *J Appl Physiol* 6:2419–28
15. Chinn S (2003) Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J Asthma* 1:1–16
16. Turzyniecka M (2010) Diastolic function is strongly and independently associated with cardiorespiratory fitness in central obesity. *J Appl Physiol* 6:1568–74
17. Peterson LR (2004) Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 8:1399–404
18. Ruberg FL (2010) The relationship of ectopic lipid accumulation to cardiac and vascular function in obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 6:1116–21
19. Norman AC (2005) Influence of excess adiposity on exercise fitness and performance in overweight children and adolescents. *Pediatrics* 6: e690–6
20. Kaleth AS (2007) Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2:160–8
21. Harms CA (1997) Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol* 5:1573–83
22. Stapleton PA (2008) Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology*
23. Brun JF (2007) Metabolic training: new paradigms of exercise training for metabolic diseases with exercise calorimetry targeting individuals. *Ann Readapt Med Phys* 6:528–34
24. Tukker A, Visscher TL, Picavet HS (2009) Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability. *Public Health Nutr* 3:359–68
25. Zhang W (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2:137–62
26. Lin, CC (2006) Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 1:27–34
27. Lambert CP (2008) Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. *J Appl Physiol* 2:473–8
28. Tomazin K (2011) Fat tissue alters quadriceps response to femoral nerve magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 4: p. 842–7.
29. Kraemer WJ (1999) Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Med Sci Sports Exerc* 9:1320–9
30. Ryan AS (2000) Changes in plasma leptin and insulin action with resistive training in postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1:27–32
31. Donnelly JE (2009) American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2:459–71
32. Verges S, Boutellier U, Spengler CM (2008) Effect of respiratory muscle endurance training on respiratory sensations, respiratory control and exercise performance: a 15-year experience. *Respir Physiol Neurobiol* 1:16–22
33. Villiot-Danger JC (2010) Respiratory muscle endurance training in obese patients. *Int J Obes (Lond)*
34. Dempsey JA (2006) Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol* 2-3: 242–50
35. Saris WH (2003) How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2:101–14
36. Knowler WC (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 6:393–403

Activité physique dans la prise en charge de l'obésité : effets bénéfiques et modalités pratiques

Physical activity in the treatment of obesity: benefits and modalities

M. Mendelson · A.S. Michallet · J. Tonini · M. Guinot · V.A. Bricout · P. Flore

© Springer-Verlag France 2012

Résumé L'activité physique régulière constitue une modalité importante de la prise en charge de l'obésité en participant à la diminution de la morbidité cardio-vasculaire et métabolique. Cet article didactique se focalise sur les effets bénéfiques de la pratique d'une activité physique dans la prise en charge de l'obésité sur le plan physiopathologique. Les recommandations en matière d'activité physique ainsi que des alternatives efficaces seront exposées et ce, dans le but de privilégier la prise en charge et le traitement de la morbidité cardio-vasculaire et métabolique associée à l'obésité.

Mots clés Obésité · Activité physique · Modalités alternatives · Morbidité cardio-vasculaire · Morbidité métabolique

Abstract Regular physical activity is a fully recognized modality in the treatment of obesity and can contribute to decrease cardiovascular and metabolic morbidity. This didactic article focuses on the physiopathological benefits of physical activity in the treatment of obesity. Physical activity recommendations as well as efficient alternate modalities are explored in order to favor the management and treatment of the cardiovascular and metabolic morbidity associated with obesity.

Keywords Obesity · Physical Activity · Alternate Modalities · Cardiovascular morbidity · Metabolic morbidity

M. Mendelson (✉) · A.S. Michallet · J. Tonini · M. Guinot · V.A. Bricout · P. Flore
Université Joseph Fourier, Laboratoire HP2,
38000 Grenoble, France
e-mail : moniquemendelson1@gmail.com

Inserm U1042, 38000 Grenoble, France

CHU de Grenoble, Unité médicale de médecine du sport,
Clinique physiologie exercice sommeil, Pôle réhabilitation
et physiologie, 38000 Grenoble, France

Introduction

L'obésité, véritable problème de santé publique, augmente le risque de développement de pathologies chroniques telles que les dysrégulations métaboliques (diabète de type 2, dyslipidémie), les maladies cardiovasculaires (athérosclérose), mais également l'incidence de cancer, première cause de mortalité actuellement. Aux États-Unis, 111 909 décès annuels ont directement été attribués à l'obésité [1]. L'activité physique (AP) régulière constitue une des modalités importantes de sa prise en charge [2] et se définit comme tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une augmentation substantielle de la dépense d'énergie au-dessus de la dépense énergétique de repos [3]. L'AP peut être classée selon son type, son intensité et son objectif faisant référence au contexte dans lequel l'AP est réalisée : professionnel, domestique, lié aux déplacements et aux loisirs. Dans certaines études, un programme d'exercice structuré (E) est évalué et analysé séparément des autres types d'AP mentionnés ci-dessus. L'E est une sous-catégorie de l'AP qui est planifié, structuré, répétitif et orienté vers un objectif visant l'amélioration ou le maintien d'une ou plusieurs composantes de la condition physique reliée à la santé parmi lesquelles l'endurance cardiorespiratoire (représentée par le VO_{2max} et les seuils ventilatoires/lactiques), la force et l'endurance musculaires, la composition corporelle ou la souplesse.

Si elle est considérée comme un facteur de prévention primaire, lorsque l'obésité est installée, l'AP constitue un adjuvant à son traitement (contrôle du poids). Mais surtout, une AP régulière peut participer à la maîtrise des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires. Elle peut également participer à l'amélioration de l'estime de soi qui est souvent altérée chez l'obèse, particulièrement à l'adolescence.

Les objectifs de cet article didactique sont :

- d'exposer les effets bénéfiques de l'AP dans la prise en charge de la personne obèse et,
- d'en préciser les modalités efficaces.

Bénéfices de l'activité physique dans l'obésité

Effets sur la morbi-mortalité

On admet que l'AP régulière peut réduire la mortalité précoce, et particulièrement la mortalité cardiovasculaire de 20 à 30% [4]. L'étude longitudinale d'observation « The Aerobics Center Longitudinal Study » menée chez 26 000 personnes sur une période de 24 ans suggère que les personnes obèses en bonne condition physique (endurance cardio-respiratoire ou capacité maximale des systèmes circulatoire et respiratoire à fournir de l'oxygène durant l'AP exprimée comme la consommation maximale d'oxygène [3]) présentent une mortalité cardiovasculaire précoce diminuée de moitié par rapport à des sujets normo-pondérés en mauvaise condition physique [5]. D'autre part, ces sujets avaient un risque de mortalité précoce à peine plus élevé que des sujets normo-pondérés et en bonne condition physique [5].

De nombreux travaux suggèrent que l'AP, indépendamment de ses effets sur le poids, a des effets favorables sur la pression artérielle, l'insulino-sensibilité, le profil lipidique, la fréquence de cancer du colon et du sein [6].

Effets sur le poids et la composition corporelle

Perte de poids

De nombreuses études suggèrent que l'exercice musculaire comme seule modalité de prise en charge en vue d'une perte de poids est plutôt inefficace [7]. En effet, sur une période de 9 mois, la perte de poids induite par l'exercice aérobie seul (sans intervention diététique) est modeste: -2,5 à -3 kg [8]. Les raisons de faible contribution de l'AP dans l'amaigrissement sont d'une part que la prise alimentaire, la plupart du temps non contrôlée, est souvent augmentée chez les participants de ces études malgré les consignes des expérimentateurs, mais surtout, d'autre part, est liée à une variabilité individuelle [9].

Quoiqu'il en soit, pour « négativer » significativement la balance énergétique sans restriction calorique associée, le volume d'AP doit être important [10].

Une balance énergétique négative induite par l'AP peut entraîner une perte de poids. Cette perte de poids en général modeste (2 à 3 kg) est plus importante lorsque la dépense énergétique est contrôlée (études réalisées en laboratoire). Il existe une relation dose-réponse entre la durée d'AP et la perte de poids : une durée inférieure à 150 min.semaine⁻¹ d'AP n'est pas efficace alors que des durées supérieures à 150 et à 225 à 420 min.semaine⁻¹ d'AP induisent respectivement une perte de poids de 2 à 3 kg et de 5 à 7,5 kg [11]. Ainsi, dans un objectif de perte de poids, il est préférable de combiner un programme d'E à un contrôle précis des apports caloriques.

Maintien de la perte de poids

Malgré son rôle modeste dans la réduction de l'obésité, l'AP associée à des mesures diététiques semble jouer un rôle crucial dans le maintien à long terme d'une perte de poids initiale [12]. A titre d'exemple, on peut citer l'étude américaine du registre national du contrôle du poids impliquant plus de 5 000 sujets ayant réussi à maintenir une perte de poids de 15 kg sur une période supérieure à un an. Soixante dix-sept pourcent des sujets qui sont parvenus à maintenir leur poids rapportaient la pratique d'au moins 1 h de marche rapide quotidienne [13]. De plus, environ 20% des sujets étaient engagés dans des activités de renforcement musculaire. Malgré un niveau de preuve qui n'est pas optimum, il existe un consensus sur une quantité d'AP comprise entre 200 et 300 min.semaine⁻¹ pour prévenir une reprise de poids après amaigrissement [11].

Amélioration de la composition corporelle

• Activité physique et masse grasse viscérale

On admet que la graisse viscérale profonde constitue un dépôt ectopique lié de façon indépendante à la mortalité, au risque cardio-métabolique et notamment à une dyslipidémie et à une insulino-résistance (IR) [14]. Ces anomalies tiennent à une augmentation de l'efflux d'acides gras libres et à une production d'adipokines inflammatoires encore plus prononcées que dans le tissu adipeux de stockage (sous-cutané). Une diminution de la masse grasse viscérale s'accompagne d'une amélioration de l'insulino-sensibilité, une diminution de la prédisposition à la thrombose, des marqueurs sériques de l'inflammation et une amélioration de la fonction endothéliale [15].

Une revue de la littérature confirme que l'AP peut induire une diminution de masse grasse viscérale chez des patients obèses, d'âge moyen, (45-50 ans), diabétiques de type 2 ou non [16]. Ces effets ont été obtenus à l'aide de programmes multi-modalités (endurance, force) d'au moins 8 semaines, d'intensité modérée à élevée. Ils corroborent les résultats de plusieurs études d'observation ayant inclus des milliers de sujets.

• Activité physique et masse musculaire

L'AP peut non seulement stimuler la perte de masse grasse mais également l'augmentation de la masse musculaire. Ainsi, elle peut contrer la perte de masse musculaire qui peut atteindre jusqu'à 30% de la perte totale de poids en cas de restriction calorique versus 12% seulement en cas d'AP associée [17] versus 0% dans le cas d'une combinaison restriction calorique-AP aérobie-musculation [18]. Ces données ont été confortées par une étude menée chez la personne

obèse âgée fragile qui présente un risque de sarcopénie [19]. Ces auteurs ont montré qu'un programme d'E multi-modalités (entraînement aérobie et musculation) augmentait la masse musculaire (en parallèle d'une légère diminution de masse grasse) par comparaison à un traitement par restriction calorique seule [19]. Ce dernier induit une fonte musculaire bien qu'il provoque une diminution de masse grasse plus importante. Un des effets notables du programme d'E est que parallèlement à une augmentation de l'expression d'un facteur de croissance musculaire (MGF), il diminue l'expression des facteurs inflammatoires musculaires tels que le TNF α et IL-6, impliqués dans le catabolisme musculaire mais aussi, dans les troubles de l'insulino-sensibilité [20]. L'intérêt d'une prise en charge par l'AP se justifie d'autant plus que le muscle de l'obèse présente une infiltration macrophagique, responsable d'une augmentation de l'expression et de la production de cytokines inflammatoires. Ces cytokines entraînent une augmentation de la production de facteurs spécifiques de dégradation musculaire (Ligases Ubiquitin-E3) impliquées dans l'atrophie (Muscle Atrophy F-box ou MAFbx et Muscle Ring-Finger Protein-1 ou MuRF-1) en présence d'une concentration élevée d'acide palmitique, condition simulant l'obésité [20].

Au total, même si l'AP comme seule modalité de traitement de l'obésité, induit une perte de poids inférieure à celle d'une restriction calorique, elle peut surtout assurer une correction de la masse maigre susceptible d'être abaissée en raison de l'inflammation [20] ou perdue en cas de traitement par restriction calorique seule [17].

Pour ce qui concerne l'AP aérobie, il semblerait que la relation avec l'augmentation de masse maigre soit plus étroite avec l'intensité qu'avec le volume de l'AP [13].

Effets sur le métabolisme

Amélioration du métabolisme lipidique

Un des effets centraux de l'AP régulière est sa faculté à stimuler la lipolyse adipocytaire et l'oxydation lipidique [21] qui sont anormalement abaissées dans l'obésité. Cet effet se traduit par une diminution de la masse grasse proportionnelle à la quantité d'AP dans les études réalisées sur une période inférieure à 16 semaines [10]. Or, l'excès de masse grasse, en particulier au niveau viscéral, est responsable d'un état inflammatoire chronique de bas grade et d'un stress oxydatif impliqués dans le développement de maladies cardio-métaboliques [22]. Ainsi, une réduction de cette masse grasse facilitée par un programme d'E peut prévenir ce risque cardio-métabolique. La stimulation régulière du métabolisme lipidique permet également d'améliorer la dyslipidémie et donc de diminuer le risque de coronaropathie [23]. Une étude contrôlée randomisée a montré que le volume d'AP était proportionnel à l'amélioration de nombreuses

sous-fractions lipidiques chez des sujets obèses chez lesquels l'alimentation était contrôlée afin de limiter toute perte significative du poids [24]. Le profil lipoprotéique est altéré chez le sujet obèse, notamment, on relève une augmentation des lipoprotéines athérogènes dans l'obésité telles que le VLDL-cholestérol et le LDL-cholestérol. Cependant, ces altérations sont moins fréquemment observées qu'une diminution des taux de HDL-cholestérol et de ses sous-fractions responsables de l'athérogénèse (HDL-2, apolipoprotéine A-I et pré- β -HDL) et en particulier une perturbation du rapport entre de ces sous-fractions pré- β_1 et pré- β_2) [23]. Les raisons possibles de ces anomalies dans l'obésité peuvent tenir à l'excès de la masse grasse viscérale abdominale, à l'IR, à une hypertriglycéridémie, à une augmentation des activités de la Protéine de Transfert des Esters de Cholestérol, de la Triglycérides-Lipase Hépatique et de la Protéine de Transfert des Phospholipides [23]. L'AP corrige le taux de HDL-cholestérol (ré-augmentation) et ses sous-fractions d'une manière plus efficace qu'une restriction calorique. D'autre part, l'AP potentialise les effets de la perte de poids induite par cette dernière [23].

Enfin, le rôle bénéfique de l'activité physique sur le métabolisme lipidique du sujet obèse a été mis en évidence en comparant les effets d'un traitement par restriction calorique seule sur le niveau d'oxydation lipidique de repos, à ceux d'un traitement combinant restriction calorique et activité physique [25]. L'AP permet de maintenir le niveau d'oxydation lipidique de repos. La restriction calorique seule entraînant une augmentation du quotient respiratoire de repos, correspondant à une diminution de cette oxydation lipidique.

Réduction de l'insulino-résistance

L'obésité est souvent associée au syndrome métabolique, qui regroupe dans sa définition la présence de plusieurs anomalies métaboliques associées (obésité abdominale, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension artérielle) [26]. Ce syndrome prédispose au développement d'une morbidité cardiovasculaire et au risque d'évènements cardiovasculaires.

Plusieurs facteurs participent au développement de l'IR, au niveau du muscle squelettique et du tissu adipeux :

- Le muscle squelettique joue un rôle central dans l'homéostasie glucidique, compte tenu de sa masse et de son aptitude à capter le glucose sanguin sous l'influence de l'insuline. Des anomalies musculaires intrinsèques ont été rapportées dans un état d'IR ou dans le diabète de type 2 parmi lesquelles une diminution des capacités oxydatives et une inaptitude à oxyder les lipides [27]. Ces anomalies, liées à l'association de facteurs génétiques et environnementaux (suralimentation et inactivité physique) entraînent une accumulation de lipides intramyocytaires

[28] et d'acylCoA à chaîne longue et de leurs métabolites (diacylglycérol, céramides) susceptibles d'altérer la signalisation de l'insuline [29],

- L'inflammation présente dans le tissu adipeux du sujet obèse [30], et en particulier dans le tissu adipeux viscéral, se traduit par la sécrétion de cytokines et de chémokines pro-inflammatoires qui contribuent à l'IR musculaire. L'infiltration macrophagique induite par la chémokine MCP-1, tant dans le tissu adipeux que dans le muscle, contribue largement à cette inflammation [31],
- Les cytokines pro-inflammatoires, reflet d'une inflammation systémique de bas grade jouent un rôle central et direct dans le développement de l'IR. La limitation de la production de cytokines pro-inflammatoires pourrait constituer une cible thérapeutique potentielle afin de limiter/voire améliorer l'IR.

Différentes anomalies liées au syndrome d'insulino-résistance ou syndrome cardio-métabolique (tolérance au glucose, profil lipidique, pression artérielle) sont améliorées par la pratique régulière d'une AP d'intensité modérée. Chez des obèses non diabétiques [32], des modifications favorables de la sensibilité à l'insuline peuvent être observées indépendamment des modifications du poids ou de masse grasse.

Plusieurs pistes peuvent être évoquées pour expliquer les effets bénéfiques de l'AP régulière sur la sensibilité à l'insuline chez le sujet obèse. En premier lieu, l'amélioration de la capacité de transport et d'oxydation des acides gras au niveau mitochondrial entraîne une diminution du contenu musculaire mais aussi du niveau de saturation des lipides intra-myocytaires [21]. Également, l'AP peut diminuer les niveaux de TNF α produit par les monocytes [33] et d'autres cytokines pro-inflammatoires [34], pouvant constituer un des mécanismes explicatifs de l'effet protecteur de l'AP contre les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2 [31,34]. Enfin, l'AP peut diminuer le niveau de stress oxydatif, en excès dans l'obésité et le diabète de type 2, contribuant également à l'IR [35].

Activité physique et stéatose hépatique

La stéatose hépatique affecte environ 30% des adultes et une majorité de personnes obèses [36]. Une accumulation de graisse dans le foie augmente la morbidité et la mortalité liées aux maladies hépatiques et constitue un facteur de risque indépendant pour la maladie cardiovasculaire, l'insulino-résistance et le diabète de type 2 [36].

Peu d'études randomisées évaluent l'efficacité d'une prise en charge par l'AP sur la stéatose hépatique en partie à cause de la nature invasive de son évaluation par biopsie (méthode de référence). Ceci limite ainsi la capacité de réaliser des mesures répétées d'infiltration adipeuse du foie. Les données existantes démontrent clairement qu'une modifica-

tion du style de vie incluant restriction calorique et AP améliore la stéatose hépatique lorsque la diminution du poids est de l'ordre de 3 à 10% [37]. Les études isolant les effets de l'AP ont montré des effets favorables sur la stéatose hépatique [38]. Dans une étude prospective dans laquelle un sous-groupe atteint de stéatose hépatique a effectué 3 mois d'activité physique sans intervention nutritionnelle, Sreenivasa Baba et al. rapportent une diminution de 50% de la concentration plasmatique d'aminotransferase [39]. Les effets potentiels bénéfiques de l'activité physique sur la stéatose hépatique peuvent être obtenus indépendamment d'une perte de poids [40]. Les sujets ayant bénéficié de l'amélioration la plus importante sont ceux qui pratiquaient plus de 150 minutes par semaine d'AP modérée et qui obtiennent la plus grande amélioration de leur VO_{2max} [40].

Effets sur le système vasculaire

L'association entre l'hypertension artérielle et l'obésité n'est plus à démontrer [41]. Ce facteur de risque cardiovasculaire (responsable de coronaropathie et accident vasculaire cérébral) dont l'étiologie est multifactorielle est un marqueur des anomalies cardiovasculaires associées à l'obésité.

L'altération de la réactivité vasculaire (RV) endothélium-dépendante est un marqueur précoce des anomalies vasculaires associées au risque cardiovasculaire. Ceci signifie que les muscles lisses vasculaires sont tout à fait capables de se relâcher sous l'influence du monoxyde d'azote (NO) mais que les mécanismes responsables de sa sécrétion par l'endothélium vasculaire sont altérés ou que son élimination est accrue, diminuant sa demi-vie et son activité vasomotrice. Il semble que la diminution de la RV (évaluée par hyperhémie réactive après interruption de la circulation par un garrot) soit liée à une diminution du taux de NO circulant en raison d'une réaction avec les radicaux libres en excès dans l'obésité mais également à cause de l'inflammation chronique. Cette RV peut être améliorée par la perte de poids mais également par l'AP [42]. La perturbation de la RV peut également être liée à une majoration des influences vasoconstrictrices: on note dans l'obésité, une hyper-sensibilité à l'angiotensine 2, une augmentation des taux d'endothéline-1, et des prostanoïdes tels que le thromboxane, résultant en une vasoconstriction. Enfin, à long terme apparaît une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, responsable d'une diminution de la perfusion musculaire en faveur de celle du territoire mésentérique (cf. activité du tissu gras viscéral) et d'une hypersensibilité de récepteurs vasculaires adrénergiques [42]. Des anomalies vasculaires intrinsèques telles qu'une exagération du tonus myogène apparaissent sous l'influence de la pression de perfusion. L'excès de stress oxydatif et notamment d'anion superoxyde sous l'effet de la pression de perfusion et sa réaction avec le NO semble participer à ces anomalies [42].

Les anomalies de perfusion musculaire constatées chez l'obèse peuvent également provenir d'une diminution du nombre et de la densité de vaisseaux capillaires approvisionnant les tissus [43]. En effet, une raréfaction du réseau capillaire a été rapportée dans plusieurs tissus/organes en relation avec le développement du syndrome métabolique qui accompagne l'obésité [44]. Les mécanismes de cette raréfaction capillaire semblent, ici encore, tenir à la biodisponibilité du NO, qui peut dans l'obésité être diminuée par l'excès de stress oxydatif [45]. L'implication du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et de son récepteur dans ces modifications n'est pas claire [46]. Cette diminution de densité capillaire peut entraîner une ischémie, une hypoxie tissulaire et perturber le métabolisme des tissus, notamment celui des muscles en activité.

L'hypothèse d'une altération des possibilités de recrutement capillaire par l'insuline en lien avec le développement de l'IR qui accompagne souvent l'obésité n'est pas à négliger [47]. En effet, chez l'homme ou l'animal obèse, en cas d'IR la réponse des muscles lisses vasculaires à l'insuline est diminuée [47]. Cette altération semble liée à la surproduction de métabolites des acides gras (céramides), adipokines et autres chimiokines issus de l'excès de masse grasse viscérale [48].

Enfin, des altérations structurelles vasculaires, toujours en lien avec le développement du syndrome métabolique et l'IR, ont été évoquées. De nombreuses études cliniques et fondamentales ont établi une augmentation de la rigidité et des résistances artériolaires liée à un épaississement des membranes basales et à la prolifération des muscles lisses induit par l'hyper-insulinémie [49].

L'AP régulière peut corriger bon nombre des anomalies vasculaires citées précédemment par la diminution de la concentration d'acides gras libres et de TNF α [48] susceptibles d'altérer la réactivité vasculaire et par une restauration de production du NO [50] qui à terme peut entraîner des modifications structurales vasculaires. La meilleure sensibilité à l'insuline associée à l'AP peut également participer à l'amélioration de la fonction vasculaire. Dans l'obésité, comme dans les pathologies cardiométaboliques, l'AP régulière améliore aussi l'équilibre redox et donc la biodisponibilité du NO en raison d'une amélioration des défenses antioxydantes enzymatiques, d'une diminution de la masse grasse et de la concentration des lipides circulants, et d'une amélioration de l'équilibre glycémique.

De façon générale, l'entraînement en endurance permet d'améliorer la relaxation endothélium-dépendante des artères à destinée musculaire squelettique via la diminution de la réponse vasoconstrictrice noradrénergique, la modulation de la synthèse des prostaglandines avec une augmentation de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices et la diminution de la synthèse de thromboxane. La synthèse d'endothéline-1 (vasoconstrictrice) est également diminuée au cours d'un entraînement en endurance notamment en

comparaison d'un entraînement en force; la synthèse d'endothéline-1 vasoconstrictrice augmentant avec la durée de l'exercice y compris en endurance [51].

L'exercice chronique, d'intensité modérée peut aussi modifier l'équilibre entre les facteurs de croissance angiogéniques et angiostatiques et participer ainsi à l'amélioration de la densité capillaire musculaire chez l'homme comme chez l'animal [43]. Le stimulus « exercice chronique » chez le sujet obèse a surtout été appliqué dans une perspective d'amaigrissement, ou dans le but d'améliorer les facteurs liés au risque cardiovasculaire (vasodilatation flux-médiée). Sur la base des quelques études réalisées chez le rat Zucker (modèle de rat obèse insulino-résistant) [43,44] et chez l'homme adulte [43], il semble donc que l'exercice chronique augmente la densité capillaire dans l'obésité. Cependant, il n'est pas facile de distinguer les effets de la perte de poids associée au programme d'exercice de ceux de l'exercice musculaire *per se*. Une étude réalisée chez le rat Zucker [44] a montré les effets bénéfiques d'un programme d'exercice musculaire d'intensité modérée sur la densité capillaire, son lien avec une plus grande biodisponibilité du NO et une diminution du stress oxydatif, ce qui peut contribuer à l'amélioration du métabolisme glucidique.

Modalités d'exercice efficaces dans la prise en charge de l'obésité

Recommandations en matière d'activité physique

Les recommandations concernant l'AP pour la population générale développées dans le rapport du *Surgeon General* publié aux États-Unis [6] – à savoir 30 minutes par jour d'activité d'intensité modérée la plupart des jours de la semaine – étaient d'abord centrées sur la dose d'AP nécessaire (environ 3 km de marche rapide par jour pour une dépense énergétique totale de 1000 kcal/semaine environ) à la prévention des pathologies chroniques en général et limiter la mortalité précoce [4], sans s'adresser spécifiquement à la question de la prise en charge de l'obésité, ni à celle du contrôle du poids. Cependant, la contribution de ces 30 minutes d'AP d'intensité modérée au maintien de la santé générale est reconnue, bien que ce volume soit insuffisant pour entraîner une perte de poids ou la maintenir sur le long terme. Chez les individus obèses, la pratique de 150-250 minutes d'activité modérée par semaine avec une dépense énergétique équivalente à 1200-2000 kcal/semaine est donc recommandée pour la stabilisation du poids [11].

Les recommandations générales en terme d'AP dans l'obésité de l'adulte, sont les suivantes [52] : sollicitation de grandes masses musculaires, réalisation d'AP sans port du poids au moins en début de programme, intensité cible à 50-70% VO $_{2max}$ ou 60-80% de la fréquence cardiaque

maximale, 1 heure/jour (de manière fractionnée ou non), à la fréquence de 5 jours/semaine.

L'entraînement en force est également fortement recommandé pour le maintien et le développement de la masse musculaire. Il semble préférable de réaliser des exercices de force à une intensité cible minimale de 80% de la force maximale volontaire (6-8 répétitions maximales par série) à raison de 3 séries par groupe musculaire [52]. La société américaine de médecine du sport (ACSM) recommande d'atteindre cette cible progressivement et notamment de démarrer le programme à une intensité de 40-50% de la force maximale volontaire (10-15 répétitions maximales par série) [52]. De ce fait, un programme de musculation peut être proposé en première intention pour les sujets très déconditionnés afin de limiter les douleurs articulaires et de limiter la contrainte cardio-respiratoire. Il convient tout de même d'adapter les AP au statut articulaire (évaluation clinique préalable), en sollicitant les segments de membres non douloureux et en privilégiant les AP sans port de poids (bicyclette, natation, rameur) qui réduisent les contraintes des membres inférieurs.

Modalités d'exercice : alternatives efficaces

Dans l'obésité, les recommandations sont plus axées sur la quantité d'AP (pour une intensité modérée à élevée en fonction de l'âge de la population considérée) en vue de favoriser la perte de poids et son maintien sur le long terme. Si ces programmes ont fait leur preuve, il existe probablement des effets optimaux différenciés en fonction de l'intensité de l'entraînement. Chez le sujet sain, il a été démontré que 2 modalités radicalement différentes peuvent entraîner des bénéfices identiques, soit par un entraînement en endurance à intensité modérée de longue durée soit par un entraînement intermittent à haute intensité de courte durée (EIHI), (pour revue, voir Gibala et al. 2012) [53]. Ceci est particulièrement intéressant du point de vue de l'engagement envers l'AP étant donné que le manque de temps est une des barrières à la pratique régulière d'AP les plus citées [53].

Des études mettant en œuvre ce type d'entraînement chez des individus présentant des pathologies cardio-métaboliques sont limitées.

L'impact de l'EIHI sur la structure et la fonction cardiovasculaire a été exploré. Dans plusieurs études, l'augmentation de l'endurance cardio-respiratoire était majorée chez les individus présentant diverses pathologies (insuffisance coronaire, syndrome métabolique, obésité) ayant bénéficié d'un EIHI par rapport à un entraînement en endurance d'intensité modérée [53]. Dans la même lignée, ces études ont montré une amélioration plus marquée de la fonction endothéliale après un EIHI [53]. D'autres études ont montré une diminution plus importante de la tension artérielle de repos et une évolution plus favorable de la morphologie ventriculaire

gauche [53]. On peut donc penser que ce type d'exercice puisse prévenir plus efficacement la morbidité cardiovasculaire de l'obèse.

Concernant les aspects métaboliques du sujet obèse, il semble que l'amélioration du profil lipidique et notamment de HDL-C qui signe une diminution du risque cardiovasculaire doit faire appel à des programmes d'entraînement de longue durée et d'intensité élevée (70-85% intensité maximale sur une période de 9 mois) [23]. Certaines études montrent la faisabilité et l'efficacité d'un entraînement très intense et de très faible volume (4-6 répétitions de 30 secondes d'effort maximal de type *Wingate*, entrecoupées de 4,5 minutes de repos) [54]. Des études récentes ont montré que seulement 6 séances de ce type d'EIHI réparties sur 2 semaines permettaient d'améliorer la sensibilité hépatique à l'insuline chez des individus sédentaires en surpoids [54]. La sensibilité à l'insuline périphérique n'a pas été encore étudiée chez le sujet obèse, mais une étude chez le sujet sédentaire montre qu'elle peut être améliorée également (augmentation de la concentration de GLUT-4 similaire à celle d'un entraînement en endurance classique) après entraînement [55]. Une étude récente chez le diabétique de type 2 a montré une diminution de la concentration plasmatique de glucose sur 24h ainsi que des pics de glucose postprandiaux après 6 séances de EIHI (10 x 60 secondes à 90% FCmax, 60 secondes de récupération) sur 2 semaines [56]. Ces adaptations sont particulièrement intéressantes car elles semblent préserver l'efficacité de l'E en limitant l'implication temporelle des sujets par rapport aux recommandations classiques (150 minutes d'AP modérée à intense par semaine). Enfin, une diminution de la lipogenèse et de l'insulino-résistance plus marquées dans le tissu adipeux après un EIHI par rapport à un entraînement en endurance a été rapportée chez des individus porteurs d'un syndrome métabolique [57]. Ceci suggère que l'EIHI est particulièrement efficace pour limiter l'accumulation de graisse dans ce tissu. Ces données confirment une amélioration plus importante du métabolisme lipidique avec ce type d'entraînement. Ceci est en accord avec une étude réalisée chez le sujet sain montrant une diminution plus marquée du poids, de la masse grasse (totale et thoracique) et des taux d'insuline sérique après un EIHI [58].

Il a aussi été montré que l'exercice intense a un effet sur des marqueurs de l'inflammation. Notamment, une diminution de la production macrophagique de TNF- α (cytokine impliquée dans le développement et la stabilité de la plaque d'athérome) a été montrée chez le sujet sain après un programme d'exercice intense [33].

Des études récentes suggèrent que l'AP pourrait avoir également un effet sur la prise alimentaire et soulignent l'importance de l'intensité de l'exercice proposé dans ces régulations de la balance énergétique. Un exercice d'intensité élevée permettant une diminution plus importante de la

prise alimentaire sur une journée par rapport à un exercice d'intensité faible-moderée. L'effet anorexigène que pourrait déclencher l'AP semble être dépendant de l'intensité de cette dernière [59].

Les mécanismes responsables des effets anorexigènes de l'exercice ne sont pas connus mais il se pourrait qu'une facilitation de la libération de la corticolibérine, un peptide anorexigène puissant, en soit à l'origine [59]. En plus de l'effet de la cortico-libérine énoncé ci-dessus, il se pourrait qu'une redistribution du débit sanguin splanchnique induite par l'exercice participe à l'effet anorexigène observé post-exercice. En effet, une diminution de 60-70% du débit sanguin splanchnique chez des sujets réalisant un exercice à 70% VO_{2max} a été documenté [59].

Les résultats des études récentes explorant les effets de l'intensité de l'exercice sur de nombreux marqueurs physiologiques rapportent des résultats encourageants, toutefois des études sur des effectifs plus grands et dans différentes populations sont nécessaires. Ceci permettrait d'affirmer que l'EIHI est une alternative réaliste et peu coûteuse en temps pouvant participer à réduire le risque de maladie cardio-métabolique et/ou améliorer la santé et le bien-être de patients souffrants de pathologies chroniques.

Enfin, les modalités précises d'exercice mériteraient d'être précisées en fonction des améliorations recherchées pour les populations présentant des anomalies métaboliques et vasculaires. Ces études permettraient à terme de proposer dans un cadre clinique des programmes d'entraînement optimaux individualisés qui prendraient en compte les caractéristiques des individus. Pour ce qui concerne l'obésité, on peut imaginer bâtir des protocoles pour traiter spécifiquement les anomalies de réactivité vasculaire ou les anomalies de l'oxydation lipidique. Les modalités optimales des programmes d'exercice mis en œuvre (notamment l'intensité) pourraient différer considérablement. La comparaison chez le sujet obèse de plusieurs modalités d'exercice d'intensité différente (modérée versus élevée), notamment sur la morbidité métabolique et vasculaire permettrait à terme de définir, d'optimiser et d'individualiser la prise en charge par l'activité physique de ces populations.

Conclusion

L'intérêt de l'AP régulière dans la prévention et la prise en charge de l'obésité ne fait aucun doute. L'AP seule ne permet qu'une faible perte de poids, en revanche, lorsqu'elle est associée à un contrôle de la prise alimentaire, elle contribue largement au maintien de la perte de poids à long terme. Au delà des aspects pondéraux, un des rôles majeurs de l'AP est la prévention ou le traitement (au moins partiel) des modifications cardiovasculaires et métaboliques qui accompagnent l'obésité. Les effets bénéfiques de l'AP

régulière sur la santé cardiovasculaire et métabolique et la limitation de la mortalité précoce n'attendent pas forcément une perte de poids importante (concept « fat but fit »).

Des travaux récents démontrent l'intérêt dans l'obésité de modalités d'exercice jusqu'ici réservées aux sportifs, mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer la faisabilité et l'efficacité dans la prévention et le traitement des anomalies cardio-métaboliques associées à l'obésité. Parmi ces modalités, l'exercice intermittent intense pourrait donc être une alternative d'AP intéressante pour des individus plus jeunes indemnes de maladie cardiovasculaire, particulièrement si une progression vers ces intensités élevées est mise en place après une période initiale d'AP d'intensité modérée.

Références

1. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005 Apr 20;293(15):1861-7.
2. Hills AP, Byrne NM. Physical activity in the management of obesity. *Clin Dermatol*. 2004 Jul-Aug;22(4):315-8.
3. Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. *Nutr Rev*. 2009 Feb;67(2):114-20.
4. Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jun;33(6 Suppl):S459-71; discussion S93-4.
5. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *Jama*. 1999 Oct 27;282(16):1547-53.
6. USDHHS. Physical activity and Health: a report of the Surgeon General. Atlanta GA: US Department of Health and Human Services, 1996.
7. Thorogood A, Mottillo S, Shimony A, et al Isolated aerobic exercise and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2011 Aug;124(8):747-55.
8. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997 Oct;21(10):941-7.
9. Boutcher SH, Dunn SL. Factors that may impede the weight loss response to exercise-based interventions. *Obes Rev*. 2009 Nov;10(6):671-80.
10. Ross R, Janssen I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jun;33(6 Suppl):S521-7; discussion S8-9.
11. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Feb;41(2):459-71.
12. Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999 Nov;31(11 Suppl):S547-52.
13. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:323-41.
14. Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, et al Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Feb;14(2):336-41.

15. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *Bmj*. 2001 Mar 24;322(7288):716–20.
16. Kay SJ, Fiatarone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2006 May;7(2):183–200.
17. Ballor DL, Poehlman ET. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994 Jan;18(1):35–40.
18. Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL, et al Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Med Sci Sports Exerc*. 1999 Sep;31(9):1320–9.
19. Lambert CP, Wright NR, Finck BN, Villareal DT. Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. *J Appl Physiol*. 2008 Aug;105(2):473–8.
20. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al Muscle inflammatory response and insulin resistance: synergistic interaction between macrophages and fatty acids leads to impaired insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Jun;296(6):E1300–10.
21. Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA, et al Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006 Jul;291(1):E99–E107.
22. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S64–73.
23. Rashid S, Genest J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Dec;15(12):2875–88.
24. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002 Nov 7;347(19):1483–92.
25. van Aggel-Leijssen DP, Saris WH, Hul GB, van Baak MA. Short-term effects of weight loss with or without low-intensity exercise training on fat metabolism in obese men. *Am J Clin Nutr*. 2001 Mar;73(3):523–31.
26. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595–607.
27. Thyfault JP, Kraus RM, Hickner RC, et al Impaired plasma fatty acid oxidation in extremely obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Dec;287(6):E1076–81.
28. Korach-Andre M, Gao J, Gounarides JS, et al Relationship between visceral adiposity and intramyocellular lipid content in two rat models of insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Jan;288(1):E106–16.
29. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999 Jan;103(2):253–9.
30. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005 May;115(5):1111–9.
31. Wei Y, Chen K, Whaley-Connell AT, et al Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Mar;294(3):R673–80.
32. Bell LM, Watts K, Siafrikas A, et al Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4230–5.
33. Sloan RP, Shapiro PA, Demeersman RE, et al Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. *J Appl Physiol*. 2007 Sep;103(3):1007–11.
34. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005 Apr;98(4):1154–62.
35. Henriksen EJ. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2006 Jan 1;40(1):3–12.
36. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):939–60.
37. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. 2004 Mar;53(3):413–9.
38. Devries MC, Samjoo IA, Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Oct;16(10):2281–8.
39. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, et al Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan;21(1 Pt 1):191–8.
40. St George A, Bauman A, Johnston A, et al Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):68–76.
41. Antic V, Dulloo A, Montani JP. Multiple mechanisms involved in obesity-induced hypertension. *Heart Lung Circ*. 2003;12(2):84–93.
42. Hodnett BL, Hester RL. Regulation of muscle blood flow in obesity. *Microcirculation*. 2007 Jun-Jul;14(4-5):273–88.
43. Frisbee JC. Obesity, insulin resistance, and microvessel density. *Microcirculation*. 2007 Jun-Jul;14(4-5):289–98.
44. Frisbee JC, Samora JB, Peterson J, Bryner R. Exercise training blunts microvascular rarefaction in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Nov;291(5):H2483–92.
45. Frisbee JC. Reduced nitric oxide bioavailability contributes to skeletal muscle microvessel rarefaction in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Aug;289(2):R307–R16.
46. Gavin TP, Stallings HW, Zwetsloot KA, et al Lower capillary density but no difference in VEGF expression in obese vs. lean young skeletal muscle in humans. *J Appl Physiol*. 2005 Jan;98(1):315–21.
47. Clark MG. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Oct;295(4):E732–50.
48. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res*. 2009 Jan;335(1):165–89.
49. Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, Frisbee JC. Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology*. 2008 Aug;15(2):79–89.
50. Moien-Afshari F, Ghosh S, Elmi S, et al Exercise restores endothelial function independently of weight loss or hyperglycaemic status in db/db mice. *Diabetologia*. 2008 Jul;51(7):1327–37.
51. INSERM Ec. Activité physique. Contextes et effets sur la santé. 2008.
52. Durstine JL, Moore GE. ASCM'S exercise management for persons with chronic diseases and disabilities. *Human Kinetics ed, Champaign IL, USA*. 2004.
53. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. 2012 Mar 1;590(Pt 5):1077–84.
54. Whyte LJ, Gill JM, Cathcart AJ. Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism*. 2010 Oct;59(10):1421–8.
55. Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, et al Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Oct;43(10):1849–56.

56. Little JP, Gillen JB, Percival ME, et al Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2011 Dec;111(6):1554–60.
57. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, et al Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation.* 2008 Jul 22;118(4):346–54.
58. Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes (Lond).* 2008 Apr;32(4):684–91.
59. Bilski JJ, Teleglow A, Zahradnik-Bilska A, et al Effects of exercise on appetite and food intake regulation. *Medicina Sportiva.* 2009;13(2):82–94.

RÉSUMÉ

L'obésité, véritable problème de santé publique, est associée à une morbidité cardiovasculaire et métabolique accrue. La littérature récente souligne l'importance du sommeil comme élément contributif de l'obésité. En effet, cette relation est bidirectionnelle : le sommeil peut participer à la pathogenèse de l'obésité et cette dernière joue également un rôle étiologique dans le développement des anomalies respiratoires nocturnes, en particulier du syndrome d'apnées du sommeil (SAOS). L'activité physique régulière constitue une modalité importante de la prise en charge de l'obésité et du SAOS et peut participer à la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques. Cependant, quel que soit l'âge, l'obésité et le SAOS ont souvent été associés à une intolérance à l'effort.

Dans ce travail de thèse nous avons donc exploré la relation entre l'activité physique, l'obésité, le sommeil et les facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique associés chez des adultes en surpoids/obèses présentant un SAOS et des adolescents obèses, population dans laquelle ce risque est en cours d'installation.

Après avoir montré l'importance de l'activité physique spontanée dans la maîtrise de l'hypertension artérielle du soir chez des personnes porteuses d'un SAOS à haut risque cardiovasculaire et la faiblesse des niveaux d'AP dans cette population, nous avons vérifié l'effet du SAOS sur la condition physique aérobie et l'oxydation lipidique dans un groupe de participants SAOS non obèses.

La surcharge graisseuse thoracique peut majorer la contrainte ventilatoire à l'exercice et contribuer à l'intolérance à l'effort dans l'obésité. Nous avons recherché si les facteurs ventilatoires pouvaient rendre compte de l'intolérance à l'effort de l'adolescent obèse. Cette population dans laquelle la morbidité cardio-métabolique n'est pas encore complètement installée, a été choisie pour limiter l'impact de cette dernière sur la condition physique et isoler les facteurs ventilatoires éventuellement responsables de cette intolérance. Nous avons mis en évidence une respiration à plus bas niveau de volume pulmonaire ainsi qu'une contrainte ventilatoire et un essoufflement majorés lors d'un exercice avec port du poids (marche), réversibles par un programme d'exercice de 12 semaines; réversibilité pouvant expliquer une partie de l'amélioration de la condition physique induite par l'entraînement. Nous avons également confirmé la présence d'anomalies métaboliques et cardiovasculaires précoces chez le jeune obèse (inflammation, stress oxydant, insulino-résistance) et une altération de la qualité et de la durée du sommeil.

Compte tenu des difficultés à perdre du poids dans la durée, nous avons étudié l'effet d'un programme d'exercice seul, sans restriction calorique, sur les marqueurs pré-cliniques de morbidité métabolique et vasculaire ainsi que le sommeil dans un groupe d'adolescents obèses. Nous avons montré une correction partielle des anomalies métaboliques et cardiovasculaires, une amélioration des quantités et qualité de sommeil ainsi qu'une augmentation des niveaux d'activité physique malgré l'absence de perte de poids. Les adolescents qui diminuaient le plus leur masse grasse viscérale bénéficiaient le plus d'améliorations métaboliques.

Le maintien à long terme des acquis après un réentraînement en clinique constitue un enjeu important. Ainsi, une partie méthodologique de ce travail avait pour but d'évaluer la transférabilité sur le terrain d'indicateurs métaboliques mesurés en laboratoire (i.e. Lipoxmax et point de croisement glucido-lipidique) en vue de favoriser la mise en œuvre d'Activités Physiques Adaptées. Cette étude a permis de souligner la nécessité d'une détermination spécifique en fonction de l'activité physique adaptée envisagée.

En conclusion, nos résultats soulignent l'intérêt majeur de l'activité physique et de l'exercice (sans restriction calorique) dans la prise en charge de la personne en surpoids ou obèse présentant ou non un SAOS.

Mots clés : obésité, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, activité physique, exercice, risque cardiovasculaire, sommeil

ABSTRACT

Obesity is a major public health issue and is associated with increased cardiovascular and metabolic morbidity. Recent studies underline the potential bidirectional association between sleep and obesity: sleep seems to contribute to the pathogenesis of obesity and obesity also appears to play an etiological role in the development of sleep disturbances, such as obstructive sleep apnea (OSA). Physical activity is an important modality for the treatment of obesity and OSA and can contribute to decreasing cardiovascular and metabolic risk factors. However, both obesity and OSA have been associated with exercise intolerance.

In this thesis, we explored the relation between physical activity, exercise, obesity, sleep and associated cardiovascular and metabolic risk factors in overweight/obese adults with OSA and obese adolescents.

We showed that physical activity is the major determinant for evening blood pressure in adults with OSA presenting high cardiovascular risk. We then explored the effects of OSA on cardiorespiratory fitness and lipid oxidation in non-obese adults with OSA.

Accumulation of chest wall fat can increase ventilatory constraint during exercise and may contribute to exercise intolerance in obesity. Thus, we aimed to verify the role of ventilatory factors in obese adolescents' exercise tolerance. We chose this population because their cardiovascular and metabolic risk factors are not fully established therefore we could isolate the effects of ventilatory factors on exercise tolerance. Our results showed that obese adolescents breathed at lower lung volumes and presented ventilatory constraint during weight-bearing exercise (walking). Exercise training improved breathing strategy by restoring breathing at higher lung volumes and decreasing ventilatory constraint. We also confirmed the presence of cardiovascular and metabolic abnormalities (inflammation, oxidative stress, insulin-resistance) and altered sleep quality and quantity.

Long-term maintenance of weight loss is difficult to achieve, thus we examined the effects of exercise training alone, without dietary restriction, on markers of cardiovascular metabolic morbidity and sleep in obese adolescents. In the absence of weight loss, we showed improved metabolic and cardiovascular anomalies, improved sleep quality and quantity as well as increased spontaneous physical activity. The subgroup of participants who lost the most visceral fat demonstrated greater improvements in insulin-resistance and inflammation.

Maintaining the beneficial effects of an exercise rehabilitation program is of particular importance. Thus, a methodological part of this thesis focused on the transferability of metabolic indices measured in a laboratory (i.e. Lipoxmax and crossover point) onto the field in order to prescribe Adapted Physical Activities. This study suggests the need to perform specific tests to use these indices outside of a clinical setting.

In conclusion, our results highlight the major role of physical activity and exercise (without dietary restriction) in the prevention and treatment of overweight/obesity with or without OSA.

Keywords : obesity, obstructive sleep apnea, physical activity, exercise, cardiovascular risk, sleep