



HAL
open science

Altérations cérébrales associées à l'hypoxie et au syndrome d'apnées obstructives du sommeil à l'exercice

Mathieu Marillier

► **To cite this version:**

Mathieu Marillier. Altérations cérébrales associées à l'hypoxie et au syndrome d'apnées obstructives du sommeil à l'exercice. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes, 2017. Français. NNT : 2017GREAS048 . tel-01757963

HAL Id: tel-01757963

<https://theses.hal.science/tel-01757963>

Submitted on 4 Apr 2018

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 LA COMMUNAUTE UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

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

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Mathieu MARILLIER

Thèse dirigée par **Samuel VERGES**,
Chargé de Recherche INSERM, Université Grenoble Alpes

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

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

ALTERATIONS CEREBRALES ASSOCIEES A L'HYPOXIE ET AU SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL A L'EXERCICE

Thèse soutenue publiquement le **13 décembre 2017**,
devant le jury composé de :

M. Frédéric COSTES

PU-PH, Université de Clermont-Ferrand (Rapporteur)

M. Stéphane PERREY

PU, Université de Montpellier (Rapporteur)

Mme Fabienne MOUGIN-GUILLAUME

MCU, Université de Franche-Comté (Membre)

M. Vincent NOUGIER

PU, Université Grenoble Alpes (Président)

M. Samuel VERGES

CR INSERM, Université Grenoble Alpes (Directeur de thèse)





Université Grenoble Alpes

Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement
Grenoble



Hôpital Sud

Unité Médicale Sports et Pathologies
UF Recherche Exercice et Santé
Grenoble



Laboratoire Hypoxie Physiopathologie

INSERM U1042
Grenoble

RÉSUMÉ

Chez l'homme, l'hypoxie correspond à une inadéquation entre les besoins tissulaires et les apports en oxygène. Cet état est une caractéristique commune à l'exposition à l'altitude et au syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), bien que celle-ci soit continue dans le premier cas et intermittente et nocturne dans le second.

L'hypoxie d'altitude entraîne une altération des performances cognitives et motrices. La réduction de la performance à l'exercice en altitude a longtemps été attribuée à une altération du métabolisme musculaire du fait d'une réduction de l'apport en oxygène. Les perturbations cérébrales induites par l'hypoxie pourraient également avoir un rôle majeur dans cette limitation.

Le SAOS, véritable enjeu de santé publique, est associé à des troubles cognitifs pouvant ainsi influencer le fonctionnement quotidien des patients souffrant de ce syndrome et résulter en une somnolence diurne excessive, une baisse de la qualité de vie ou encore une réduction de la productivité au travail et des performances scolaires. Le fait que ces altérations cérébrales puissent influencer les capacités motrices et à l'effort des patients atteints d'apnées obstructives du sommeil reste en revanche à investiguer.

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à deux modèles d'exposition hypoxique et à leurs conséquences cérébrales et neuromusculaires. Nous avons tout d'abord étudié l'effet d'une exposition à l'hypoxie d'altitude aiguë (quelques heures) et prolongée (plusieurs jours) sur la fonction neuromusculaire et ses répercussions à l'exercice chez le sujet sain. Nous avons ensuite étudié l'influence du modèle d'hypoxie intermittente associé au SAOS sur la fonction neuromusculaire et la tolérance à l'exercice de ces patients. Nous avons ainsi cherché à caractériser les altérations cérébrales à l'exercice en lien avec ce syndrome et leur réversibilité suite à un traitement en ventilation par pression positive continue.

Chez le sujet sain, nous avons démontré que la performance à l'exercice impliquant une masse musculaire réduite (fléchisseurs du coude) n'était pas limitée par une fatigue centrale accrue après 1 et 5 jours d'exposition à une altitude de 4350 m. Nous avons mis en évidence que la dysfonction musculaire (force et endurance réduites) observée chez le patient SAOS est associée à un déficit d'activation supraspinal et une augmentation de l'inhibition intracorticale. De plus, nos résultats suggèrent qu'une altération de la réponse cérébrovasculaire à l'exercice puissent impacter négativement la tolérance à l'exercice des patients souffrant d'un SAOS sévère. Ces altérations neuromusculaires et cérébrovasculaires n'étaient pas corrigées après un traitement de huit semaines par ventilation nocturne en pression positive continue soulignant la nature persistante de ces altérations cérébrales.

Mots-clés: syndrome d'apnées obstructives du sommeil; fonction neuromusculaire; exercice; hypoxie; hypoxie intermittente; cerveau.

ABSTRACT

In humans, hypoxia is defined as the mismatch between tissue requirement and oxygen delivery. This condition is a common feature between high-altitude exposure and obstructive sleep apnea syndrome (OSA), although it is continuous in the first instance and intermittent and nocturnal in the second one.

High-altitude exposure causes an impairment in cognitive and motor performance. The reduction in exercise performance observed under hypoxic condition has been mainly attributed to altered muscle metabolism due to impaired oxygen delivery. However, hypoxia-induced cerebral perturbations may also play a major role in exercise limitation.

OSA, a major public health concern, is associated with cognitive impairment that can alter patients' daytime functioning and result in excessive daytime sleepiness, reduced quality of life and lowered work productivity and school performance. The fact that these cerebral alterations can influence motor and exercise performance in patients with obstructive sleep apnea remains to be investigated.

In this thesis, we investigated two different models of hypoxic exposure and their cerebral and neuromuscular consequences. First, we assessed the effect of acute (several hours) and prolonged (several days) high-altitude exposure on the neuromuscular function and its repercussions during exercise in healthy subject. Then, we then investigated the model of intermittent hypoxia associated with OSA and its influence on the neuromuscular function and exercise tolerance in these patients. We sought to characterize cerebral alterations during exercise associated with this syndrome and their reversibility following continuous positive airway pressure treatment.

In healthy subject, we showed that exercise performance involving a small muscle mass (elbow flexors) was not limited by an exacerbated amount of central fatigue after 1 and 5 days of high-altitude exposure (4,350 m). We highlighted that muscle dysfunction (reduced strength and endurance) was associated with a supraspinal activation deficit and an increase in intracortical inhibition. Moreover, our results suggest that an alteration in cerebrovascular response during exercise may contribute to reduced exercise tolerance observed in patients with severe OSA syndrome. The neuromuscular and cerebrovascular abnormalities were not reversed following an eight-week continuous positive airway pressure treatment, highlighting the persistent nature of the cerebral alterations.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome; neuromuscular function; exercise; hypoxia; intermittent hypoxia; brain.

Remerciements

"L'esprit s'enrichit de ce qu'il reçoit, le cœur de ce qu'il donne" - Victor Hugo

C'est pourquoi je tiens à remercier les nombreuses personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à ce travail de thèse...

A *Samuel Vergès*, pour ton accueil aux prémices de cette aventure, ta confiance au cours de ces trois années et ton soutien dans les moments importants.

A *Frédéric Costes* et *Stéphane Perrey*, qui ont accepté d'évaluer ce travail et dont les remarques ne pourront qu'être constructives.

A *Fabienne Mougin-Guillaume*, *Vincent Nougier* et *Jean-Louis Pépin*, qui ont accepté de faire partie de ce jury afin d'apporter un regard critique sur ce travail.

A *Patrick Lévy* et *Jean-Louis Pépin*, pour leur accueil au sein du laboratoire HP2.

A *Anne-Favre Juvin* et *Stéphane Doutreleau*, pour leur accueil au sein de l'Unité Sports & Pathologies dans laquelle j'ai fait mes gammes tout au long de ces trois années.

A *Elise Belaïdi* et *Anne Briançon-Marjollet*, avec qui j'ai pris plaisir à enseigner et échanger deux années durant. J'aurais au moins autant appris que ce que j'ai pu transmettre grâce à cette opportunité...

A *Monique Mendelson*, *Mathieu Gruet*, *Patrice Flore* et *Bernard Wuyam* pour les échanges scientifiques et leurs suggestions judicieuses concernant l'élaboration de ce manuscrit.

A mes camarades doctorants de galère, *Anna* notre "maman" qui a été d'un courage exemplaire, *Marion* pour ton écoute dans les moments difficiles, *Julie* pour ton accent chantant qui me rappelle les Pyrénées ainsi qu'à *Léa* et *Samarmar*, les deux petites du groupe. Mention spéciale à *Thibault*, que j'aime particulièrement embêter, pour ton aide durant mes expérimentations ! A *Sébastien*, pour nos discussions scientifiques toujours intéressantes et nos footings du midi qui sont trop rares...

A mes amis athlètes du GUC, *Nina*, *Cédric*, *Benoit*, *David*, *Maxime*, *Julien* et tous les autres pour les séances partagées baskets aux pieds, les bagarres sur un champ de cross et tous les autres bons moments !

A toutes les personnes que j'ai côtoyé sur les pistes d'escrime pendant plus de quinze ans ! A ces trois années au Pôle France de Tarbes où j'aurais grandi et appris à ne jamais rien lâcher, à nos soirées "belotte" à l'internat...

A *Philippe*, mon papa d'adoption, *Cathy*, *Agathe* et *Victor* pour avoir accueilli un grand oiseau tombé du nid ! Pour tous ces moments que nous avons partagé et pour tous ceux à venir !

A *Marie-Céline*, *Patricia* et *Dominique*, pour leur gentillesse, leur simplicité et leur accueil du côté d'Annecy ! Sans oublier les randonnées, les dégustations de Pumonte et les couchers de soleil sur l'Ile de Beauté...

A *Eliane* et *François*, mes grands-parents maternels, à *Gabrielle* et *Jean*, mes grands-parents paternels. Je regrette de n'avoir que peu ou pas connu la plupart d'entre vous, moi le petit-fils d'ouvriers et de paysans qui n'oubliera jamais d'où il vient...

A tout le reste de ma famille que je ne prends pas assez le temps d'aller voir, dans le Morvan ou ailleurs !

A mes parents *Isabelle* et *Jean-Claude* pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises, pour les moments simples passés autour d'une table en famille et que j'apprécie tant. A toi ma petite *Mamoune* pour ton soutien dans tout ce que j'ai entrepris, ta douceur et nos câlins malgré mes 26 ans ! A toi mon *Papou* sur qui je peux toujours compter, pour tous les kilomètres parcourus afin de me soutenir un sabre à la main et nos balades à vélo que nous aimons partager...

A *Margot*, ma petite sœur préférée dont je suis si fier, pour notre complicité de toujours ! Petite mais déterminée, sans doute un brin têtue, tu as su trouvé ton équilibre... Sache que je serai toujours là si le besoin s'en fait sentir. A *Arthur* pour l'attention qu'il t'apporte et qui a été adopté au sein de notre famille !

A *Anne-Cath*, mon mini que je porte dans mon cœur et qui m'a toujours soutenu durant le plus long marathon auquel j'ai participé ! Pour le soleil que tu m'apportes, ta joie de vivre et ta bonne humeur... Pour toutes les aventures qu'il nous reste à partager en compagnie de notre petite étoile.

"Every morning in Africa, a gazelle wakes up, it knows it must outrun the fastest lion or it will be killed. Every morning in Africa, a lion wakes up. It knows it must run faster than the slowest gazelle, or it will starve. It doesn't matter whether you're the lion or a gazelle - when the sun comes up, you'd better be running" - Christopher Mc Dougall

Tables des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	15
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LITTERATURE.....	19
Fonction et fatigue neuromusculaire.....	20
Concept de fatigue.....	20
Fatigue neuromusculaire et concepts associés.....	20
Origines de la fatigue neuromusculaire.....	21
Investigation de la fonction neuromusculaire.....	22
Investigation de la fonction neuromusculaire par stimulation électrique périphérique.....	24
Investigation de la fonction neuromusculaire par stimulation magnétique transcrânienne.....	28
Evaluation de la réponse hémodynamique cérébrale et musculaire.....	34
Principes de la spectroscopie proche infrarouge.....	34
Spectroscopie proche infrarouge et exercice.....	37
Hypoxie, cerveau et exercice.....	42
Impact cérébral de l'hypoxie aiguë.....	42
Exercice et fatigue neuromusculaire en hypoxie aiguë.....	43
Exercice et fatigue neuromusculaire en hypoxie chronique.....	52
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil.....	56
Physiopathologie et épidémiologie.....	56
Diagnostic et sévérité.....	57
Traitement.....	58
Risque cardiovasculaire et métabolique associés au SAOS.....	59
Altérations cérébrales et syndrome d'apnées obstructives du sommeil.....	62
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et aptitude à l'exercice.....	68
DEUXIEME PARTIE: CONTRIBUTION PERSONNELLE.....	76
Objectifs scientifiques.....	77
Méthodologie générale.....	79
Evaluations de la fonction neuromusculaire.....	79
Exploration fonctionnelle à l'exercice.....	85
Réactivité cérébrovasculaire à l'hypercapnie.....	86
Spectroscopie proche infrarouge.....	87
Diagnostic et traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil.....	90
Questionnaires.....	90
Résultats.....	92
Exposition à l'altitude chez le sujet sain.....	93

SAOS et fonction neuromusculaire	111
SAOS et réponse hémodynamique cérébrale à l'exercice.....	141
TROISIEME PARTIE: DISCUSSION GENERALE & PERSPECTIVES.....	169
Excitabilité/inhibition corticospinale et fatigue centrale	170
SAOS et exercice: des altérations cérébrales persistantes.....	172
L'hypoxie: une influence délétère sur la fonction neuromusculaire.....	174
BIBLIOGRAPHIE	181
ANNEXES	200

Publications

Marillier M, Arnal PJ, Le Roux Mallouf T, Rupp T, Millet GY, Verges S. **Effects of high-altitude exposure on supraspinal fatigue and corticospinal excitability and inhibition.** *European Journal of Applied Physiology* (2017); 117(8):1747-1761.

Marillier M, Gruet M, Baillieul S, Le Roux Mallouf T, Wuyam B, Tamsier R, Levy P, Pepin JL, Verges S. **Neuromuscular dysfunction and cortical impairments during exercise in patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome.** Soumis à *Chest*.

Marillier M, Wuyam B, Tamsier R, Levy P, Pepin JL, Verges S. **Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance in patients with severe sleep apnea syndrome.** Soumis à *Sleep*.

Baillieul S, Wuyam B, Pepin JL, Marillier M, Tamsier R, Perennou D, Verges S. **Continuous positive airway pressure improves gait control in severe obstructive sleep apnea: a prospective, controlled study.** Soumis à *Plos One*.

Mendelson M, Bailly S, Marillier M, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I, Doutreleau S, Verges S, Tamsier R, Pepin JL. **Obstructive sleep apnea syndrome, objectively-measured physical activity and exercise training interventions: A systematic review and meta-analysis.** Soumis à *Respirology*.

Laurent J, Guinot M, Le Roux Mallouf T, Marillier M, Larribaut J, Verges S. **Effects of acute salbutamol intake on peripheral and central fatigue during knee extensions in healthy trained men.** Soumis à *Medicine & Science in Sports & Exercise*.

Communications orales et affichées

Baillieul S, Wuyam B, Marillier M, Perennou D, Pepin JL, Verges S. **Continuous positive airway pressure improves gait control in severe obstructive sleep apnea.** *European Respiratory Society 2016 International Congress*, Septembre 2016, London, Royaume-Uni.

Verges S, Marillier M, Arnal PJ, Le Roux Mallouf T, Rupp T, Millet GY. **Effects of high-altitude exposure on supraspinal fatigue and corticospinal excitability and inhibition.** *International Hypoxia Symposia*, Février 2017, Lake Louise, Canada.

Marillier M, Gruet M, Baillieul S, Le Roux Mallouf T, Wuyam B, Tamisier R, Levy P, Pepin JL, Verges S. **Reduced voluntary activation and increased intracortical inhibition during leg extensions in severe sleep apnoea patient.** *European Respiratory Society 2017 International Congress*, Septembre 2017, Milan, Italie. *2017 Excellence Grant in Clinical Physiology and Exercise*.

Marillier M, Gruet M, Baillieul S, Le Roux Mallouf T, Wuyam B, Tamisier R, Levy P, Pepin JL, Verges S. **Activation volontaire réduite et inhibition intracorticale accrue à l'exercice chez le patient atteint de syndrome d'apnées obstructives du sommeil.** *Le Congrès du Sommeil*, Novembre 2017, Marseille, France.

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. SITES ET CAUSES POTENTIELS DE LA FATIGUE NEUROMUSCULAIRE	21
FIGURE 2. REPRESENTATION DES DIFFERENTES TECHNIQUES DE STIMULATION ELECTRIQUE ET MAGNETIQUE UTILISEES POUR INVESTIGUER LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE	23
FIGURE 3. FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE DU QUADRICEPS ET FORCE EVOQUEE PAR UNE SECOUSSE POTENTIEE OU NON POTENTIEE	25
FIGURE 4. CALCUL DU NIVEAU D'ACTIVATION VOLONTAIRE PAR LA TECHNIQUE DE LA SECOUSSE SURIMPOSEE	27
FIGURE 5. DETERMINATION DU NIVEAU D'ACTIVATION VOLONTAIRE PAR STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE	31
FIGURE 6. DISPOSITIF NIRS ET COEFFICIENTS D'EXTINCTION DES DIFFERENTS CHROMOPHORES	35
FIGURE 7. EVOLUTIONS DES CONCENTRATIONS D'OXYHEMOGLOBINE, DE DEOXYHEMOGLOBINE ET D'HEMOGLOBINE TOTALE CEREBRALE ET MUSCULAIRE LORS D'UN EFFORT INCREMENTAL MAXIMAL SUR ERGOCYCLE	38
FIGURE 8. FATIGUE PERIPHERIQUE EVALUEE APRES UN EXERCICE SUR ERGOCYCLE REALISE SOUS 3 CONDITIONS EXPERIMENTALES DIFFERENTES (NORMOXIE, HYPOXIE MODEREE, HYPOXIE SEVERE)	47
FIGURE 9. CHANGEMENTS REGIONAUX D'OXYGENATION CEREBRALE A L'EXERCICE INCREMENTAL EN NORMOXIE ET EN HYPOXIE.....	48
FIGURE 10. NIVEAU D'ACTIVATION VOLONTAIRE EVALUE PAR STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE AVANT ET APRES UN EXERCICE SUR ERGOCYCLE REALISE EN HYPOXIE AIGUE OU EN NORMOXIE	49
FIGURE 11. NIVEAU D'ACTIVATION VOLONTAIRE EVALUE PAR STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE AVANT ET APRES UN EXERCICE SUR ERGOCYCLE REALISE EN NORMOXIE, EN HYPOXIE AIGUE OU EN HYPOXIE CHRONIQUE	54
FIGURE 12. TAUX DE MORTALITE ET SEVERITE DU SAOS	56
FIGURE 13. INVESTIGATION DU SOMMEIL ET DIAGNOSTIC DU SAOS PAR POLYSOMNOGRAPHIE	58
FIGURE 14. SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET COMORBIDITES VASCULAIRES	60
FIGURE 15. SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET ALTERATIONS STRUCTURELLES CEREBRALES.....	64
FIGURE 16. ALTERATIONS DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL ET CONSEQUENCES COGNITIVES	67
FIGURE 17. DISPOSITIF EXPERIMENTAL UTILISE POUR L'EVALUATION DE LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE LORS D'UN EXERCICE DES FLECHISSEURS DU COUDE	79
FIGURE 18. DISPOSITIF EXPERIMENTAL UTILISE POUR L'EVALUATION DE LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE LORS D'UN EXERCICE DES EXTENSEURS DU GENOU.....	80
FIGURE 19. DETERMINATION DU SITE OPTIMAL DE STIMULATION POUR LE QUADRICEPS DROIT	82
FIGURE 20. DISPOSITIF EXPERIMENTAL LORS D'UN TEST DE REPONSE A L'HYPERCAPNIE	87
FIGURE 21. MESURE DE LA REPONSE HEMODYNAMIQUE ET DE L'OXYGENATION CEREBRALE PAR SPECTROSCOPIE PROCHE INFRAROUGE AU NIVEAU DU CORTEX PREFRONTAL GAUCHE.....	88
FIGURE 22. PLACEMENT DES OPTODES AU NIVEAU DU VASTE LATERAL DU QUADRICEPS AVANT UN TEST D'EFFORT INCREMENTAL MAXIMAL	89

Abréviations

AMT	seuil moteur déterminé sur muscle contracté - <i>active motor threshold</i>
ASL	marquage de spins artériels - <i>arterial spin labeling</i>
AVC	accident vasculaire cérébral
CaO₂	contenu artériel en oxygène
CMV	contraction maximale volontaire
DSC	débit sanguin cérébral
EFX	exploration fonctionnelle à l'exercice
EMG	Electromyographie
ERT	<i>extrapolated resting twitch</i>
FC	fréquence cardiaque
FiO₂	fraction inspirée en oxygène
FMV	force maximale volontaire
HbO₂	oxyhémoglobine
HbTot	hémoglobine totale
HDL	lipoprotéine de haute densité - <i>high-density lipoprotein</i>
HHb	Déoxyhémoglobine
IAH	indice d'apnée-hypopnée
IC	insuffisance cardiaque
IMC	indice de masse corporelle
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LICI	inhibition intracorticale à intervalle long <i>long-interval intracortical inhibition</i>
MEP	potentiel évoqué moteur - <i>motor evoked potential</i>
NAV	niveau d'activation volontaire
NAV_{TMS}	niveau d'activation volontaire mesuré par stimulation magnétique transcrânienne
NIRS	spectroscopie proche infrarouge - <i>near infrared spectroscopy</i>
P_{ET,CO2}	pression de fin d'expiration en dioxyde de carbone
PiO₂	pression inspirée en oxygène
PPC	pression positive continue
RCV	réactivité cérébrovasculaire
RMS	amplitude du signal électromyographique - <i>root mean square</i>
RMT	seuil moteur de repos - <i>resting motor threshold</i>
SaO₂	saturation artérielle en oxygène
SAOS	syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SB	substance blanche
SG	substance grise
SICI	inhibition intracorticale à intervalle court <i>short-interval intracortical inhibition</i>
SP	période de silence - <i>silent period</i>
SpO₂	saturation pulsée en oxygène
TEP	tomographie à émission de positons
TMS	stimulation magnétique transcrânienne
Tw	réponse mécanique évoquée par stimulation électrique d'un nerf ou d'un muscle - <i>twitch</i>

VBM *voxel based morphometry*
 $\dot{V}O_{2\max}$ consommation maximale en oxygène
 $\dot{V}O_{2\text{pic}}$

INTRODUCTION GENERALE

L'hypoxie est pour un organisme vivant définie comme une inadéquation entre les besoins tissulaires et les apports en oxygène. Cette situation se produit lorsque la quantité d'oxygène apportée aux tissus par le sang est insuffisante pour resynthétiser l'ATP (Schumacker and Cain 1987). Ainsi, l'hypoxie se manifeste généralement à la suite d'une hypoxémie correspondant à une diminution de la quantité d'oxygène transportée dans le sang mais également du fait d'une réduction du débit sanguin régional. Le cortex cérébral apparaît être un tissu particulièrement sensible à l'hypoxie continue mis en évidence par une désoxygénation marquée et une hyperperfusion évaluée à partir des variations d'hémoglobine tissulaire (Rupp et al. 2013b). L'hypoxie intermittente correspond à une succession de périodes d'exposition à l'hypoxie entrecoupées de retours à un état de normoxie ou à une hypoxie moins sévère (Powell and Garcia 2000). Les variations de l'oxygénation du tissu cérébral sont également sensibles aux fluctuations de la saturation artérielle observées lors d'une exposition à l'hypoxie intermittente (Rupp et al. 2016). L'hypoxie continue et l'hypoxie intermittente caractérisent d'un côté l'exposition à l'altitude et de l'autre le syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

Un nombre grandissant d'individus se rend aujourd'hui en altitude pour effectuer un trek ou pratiquer l'alpinisme alors que d'autres s'y rendent pour raisons professionnelles (e.g. mineurs, guides, secouristes en montagne). L'exposition à l'altitude est associée à des répercussions neurologiques cliniques comme l'apparition de céphalées pouvant évoluer en un mal aigu des montagnes et dont la forme la plus sévère est l'œdème cérébral de haute altitude (Wilson et al. 2009). Plusieurs domaines de la cognition (fonctions exécutives, capacités de perception et d'attention, mémoire à court terme) sont impactées négativement lors d'une exposition à l'hypoxie (McMorris et al. 2017). Ceci met en évidence l'effet délétère de ce stimulus sur le fonctionnement cérébral du sujet sain. De plus, une détérioration des performances motrices est également observée en altitude. La réduction de la performance à l'exercice en conditions hypoxiques a longtemps été attribuée à une altération du métabolisme musculaire en lien avec l'altération de l'apport en oxygène. Cependant, les perturbations cérébrales induites par l'hypoxie pourraient jouer un rôle majeur dans cette dégradation fonctionnelle (Verges et al. 2012).

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est caractérisé par une hypoxie et une hypercapnie intermittente mais aussi par une fragmentation du sommeil et une augmentation des efforts respiratoires. Ces phénomènes sont consécutifs à des épisodes répétés de collapsus complets ou partiels du pharynx intervenant au cours du sommeil (Levy et al. 2015). Aujourd'hui, sa prévalence ne cesse d'augmenter du fait de notre mode vie sédentaire et de l'obésité croissante, facteur de risque principal de ce syndrome. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est associé à un risque cardiovasculaire et métabolique accru (mortalité supérieure suite à des événements cardiovasculaires). Cette pathologie est également associée à des troubles cognitifs impactant par exemple les capacités attentionnelle et de vigilance des patients (Bucks et al. 2013). Ceci met en lumière l'impact délétère de ce syndrome sur le fonctionnement cérébral. Ces troubles cognitifs peuvent ainsi influencer le fonctionnement quotidien des patients souffrant de ce syndrome et résulter en une somnolence diurne excessive, une baisse de la qualité de vie ou encore une réduction de la productivité au travail et des performances scolaires. Le fait que ces altérations cérébrales puissent influencer les capacités motrices et à l'effort des patients atteints d'apnées obstructives du sommeil reste en revanche à investiguer. Ainsi, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil représente aujourd'hui un véritable problème de santé publique.

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à deux modèles d'exposition hypoxique et à leurs conséquences cérébrales et neuromusculaires. Nous avons tout d'abord étudié l'effet d'une exposition à l'hypoxie d'altitude aigue et prolongée (plusieurs jours) sur la fonction neuromusculaire et ses répercussions à l'exercice chez le sujet sain. Nous avons ensuite étudié l'influence du modèle d'hypoxie intermittente associé au syndrome d'apnées obstructives du sommeil sur la fonction neuromusculaire et la tolérance à l'exercice de ces patients. Nous avons ainsi cherché à caractériser les altérations cérébrales à l'exercice en lien avec ce syndrome et leur réversibilité suite à un traitement en ventilation par pression positive continue.

Ce manuscrit de thèse se décompose en trois parties. Dans un premier temps, nous ferons l'état des connaissances actuelles sur la fatigue neuromusculaire induite par un exercice ainsi que sur les outils permettant son investigation (techniques de neurostimulation). Nous décrirons ensuite les principes de la spectroscopie proche infrarouge permettant l'évaluation de la réponse hémodynamique cérébrale et

musculaire à l'exercice. Nous nous intéresserons ensuite aux connaissances actuelles concernant l'exercice en hypoxie chez le sujet sain et l'influence de cette condition sur la fatigue neuromusculaire. Enfin, nous consacrerons un chapitre relatif au syndrome d'apnées obstructives du sommeil dans lequel nous détaillerons principalement les altérations cérébrales associées à ce syndrome et l'impact potentiel de ces altérations sur les capacités fonctionnelles à l'exercice physique de ces patients.

Dans un second temps, nous décrirons notre contribution personnelle aux thématiques abordées en décrivant les méthodes utilisées au cours de ce travail. Nous présenterons également les résultats obtenus au cours de trois études expérimentales présentées sous forme d'articles scientifiques acceptés ou soumis dans des journaux internationaux.

Dans un troisième temps, nous tenterons de synthétiser les résultats obtenus au cours de nos expérimentations dans le cadre d'une discussion générale. Nous évoquerons également les perspectives de recherche en lien avec nos résultats et les pistes éventuelles de travaux futurs.

PREMIERE PARTIE: REVUE DE LITTERATURE

Fonction et fatigue neuromusculaire

Concept de fatigue

La notion de fatigue est un terme général correspondant à un état physiologique caractérisé par une sensation de lassitude. Elle peut être causée par un effort physique ou intellectuel intense ou prolongé et se traduit par une difficulté à continuer cet effort, la fatigue pouvant être atténuée grâce à des périodes de repos.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la fatigue induite par l'exercice musculaire se traduisant par une réduction de la capacité d'un muscle à générer une force ou une puissance (Gandevia 2001), caractérisée généralement par une réduction de la force maximale volontaire (FMV; Enoka and Duchateau (2008)). En complément de cette évaluation objective, Enoka (2012) propose un concept plus global de la fatigue qui inclut également les perceptions de la fatigue que ressent l'individu au cours d'une tâche. Ces perceptions impliquent des facteurs homéostatiques (processus physiologiques nécessaires au maintien de l'intégrité physique et énergétique de l'organisme) et psychologiques (attentes, motivation, humeur). Cette définition met ainsi en évidence une composante objective et mesurable de la fatigue et une composante subjective de celle-ci en lien avec la perception de l'exercice.

Fatigue neuromusculaire et concepts associés

La capacité du muscle à générer une force maximale décline dès lors que l'exercice a commencé (Gandevia 2001), la fatigue se développant alors progressivement bien avant que le muscle ne puisse plus réaliser la tâche demandée. La fatigue neuromusculaire peut donc être définie comme "toute réduction induite par l'exercice de la capacité d'un muscle à générer une force ou une puissance, indépendamment du fait que la tâche puisse être maintenue ou non" (Bigland-Ritchie and Woods 1984). Elle a également été définie comme "une augmentation progressive de l'effort requis pour produire une force désirée suivie d'une incapacité progressive à maintenir cette force de manière continue ou répétée" (Enoka and Stuart 1992), rappelant ainsi la dimension subjective de la fatigue. Il apparaît alors qu'une tâche nécessitant une force sous maximale peut être poursuivie malgré le développement de la fatigue de manière précoce au cours de l'exercice. Ceci renvoie au concept

d'endurance qui correspond à la durée pendant laquelle la tâche demandée peut être réalisée (Bigland-Ritchie et al. 1978). Lorsque cette dernière ne peut plus être soutenue, on parle alors de "task-failure" qui correspond à l'arrêt de l'exercice (Gandevia 2001).

Origines de la fatigue neuromusculaire

La production volontaire d'une force musculaire est le résultat d'une succession d'étapes (constituant la fonction neuromusculaire) depuis la planification du mouvement, la génération d'un potentiel d'action au niveau du cortex moteur conduit par le faisceau pyramidal, relayé au niveau spinal par les motoneurones jusqu'à l'appareil contractile au sein du muscle. Une altération de la fonction neuromusculaire lors d'une ou plusieurs de ces étapes peut ainsi négativement impacter la production de force (cf. Figure 1 ci-dessous).

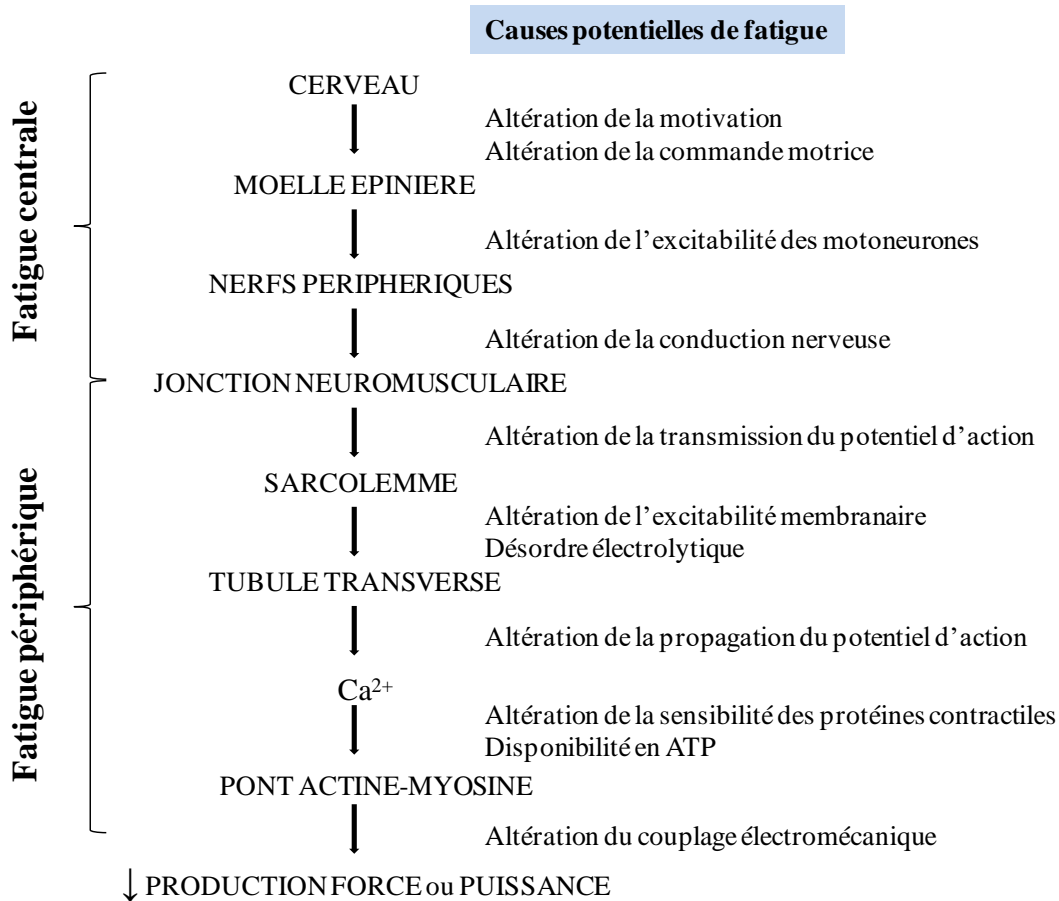


Figure 1. Sites et causes potentiels de la fatigue neuromusculaire (d'après Edwards (1981)).

La fatigue neuromusculaire peut ainsi être subdivisée en une composante périphérique, liée à des altérations se produisant au niveau ou en aval de la jonction neuromusculaire, et en une composante centrale, liée à des altérations se produisant en amont de cette jonction et qui se caractérisent par une réduction progressive de l'activation volontaire d'un muscle lors d'un exercice (Gandevia 2001). La fatigue supraspinale, un "sous-ensemble" de la fatigue centrale, fait référence à un défaut de commande motrice provenant du cortex moteur (Gandevia 2001). Les composantes périphérique et centrale sont étroitement reliées car le recrutement des motoneurones dépend de la commande descendante provenant des sites supraspinaux alors que la commande centrale est influencée par une combinaison de réflexes inhibiteurs ou excitateurs provenant du muscle, des articulations, des tendons et des afférences cutanées (Gandevia 1998). Ainsi, le modèle d'Edwards (1981) ne permet à lui seul d'expliquer la complexité de la fatigue neuromusculaire. Il serait par exemple nécessaire d'y ajouter le rôle des afférences de type III et IV renseignant sur le statut métabolique musculaire et ayant la capacité d'influencer le développement de la fatigue d'origine périphérique et centrale (Amann et al. 2015).

Investigation de la fonction neuromusculaire

La fonction neuromusculaire ainsi que la fatigue qui résulte de la tâche proposée peuvent être investiguées suite à différents types d'exercice, comme lors de l'activité isolée d'un muscle ou d'un groupe de muscles (contractions intermittentes des fléchisseurs du coude (Todd et al. 2003) ou des extenseurs du genou (Gruet et al. 2014b)) ou lors d'un exercice global (e.g. cyclisme (Jubeau et al. 2017) ou course à pied (Millet et al. 2011b)). L'évaluation de la fonction et de la fatigue neuromusculaire est généralement réalisée avant le début (en l'absence de fatigue, état initial), au cours (si la tâche le permet) et après l'exercice.

Suite à un exercice, l'évaluation la plus directe de la fatigue est obtenue grâce à la mesure de la force induite par une contraction maximale volontaire (CMV, Vollestad (1997)). Cette mesure est notamment dépendante de la motivation du sujet, il est donc nécessaire que celui-ci soit préalablement entraîné à réaliser ce type de contraction et qu'il reçoive des encouragements verbaux standardisés (Gandevia 2001). Bien que l'étude de la capacité d'un muscle à générer une force soit une évaluation fiable de la fatigue (Vollestad 1997), la mesure de la FMV et de sa réduction au cours d'un exercice

ne permet pas de déterminer l'origine (centrale ou périphérique) de la fatigue neuromusculaire (Gandevia 2001). Ainsi, lorsque la cessation d'un exercice se produit, elle peut s'accompagner de fatigue d'origine périphérique, centrale ou les deux (Gandevia 2001).

Ainsi, afin de déterminer l'origine de la fatigue neuromusculaire, il peut être intéressant d'étudier la réponse musculaire induite par une stimulation électrique du nerf ou du muscle couplée à des enregistrements EMG (électromyographie) et à la mesure de la force afin d'investiguer les adaptations centrales et périphériques induites par l'exercice (Millet et al. 2011a). La stimulation magnétique transcrânienne au niveau du cortex moteur peut être utilisée afin d'investiguer les modifications corticospinales (excitabilité et inhibition) se produisant au cours d'un exercice ainsi que dans le but de mettre en évidence la composante supraspinale de la fatigue neuromusculaire (Taylor and Gandevia 2001; Todd et al. 2003; Gruet et al. 2013). Bien que non-utilisées au cours de cette thèse, la stimulation médullaire cervicale (pour investiguer les mécanismes spinaux de la fatigue, (Taylor 2006; Gruet et al. 2013)) ainsi que la stimulation magnétique au niveau d'un nerf (comparable à la stimulation électrique périphérique, (Verges et al. 2009)) sont également des outils à disposition afin d'investiguer la fonction neuromusculaire.

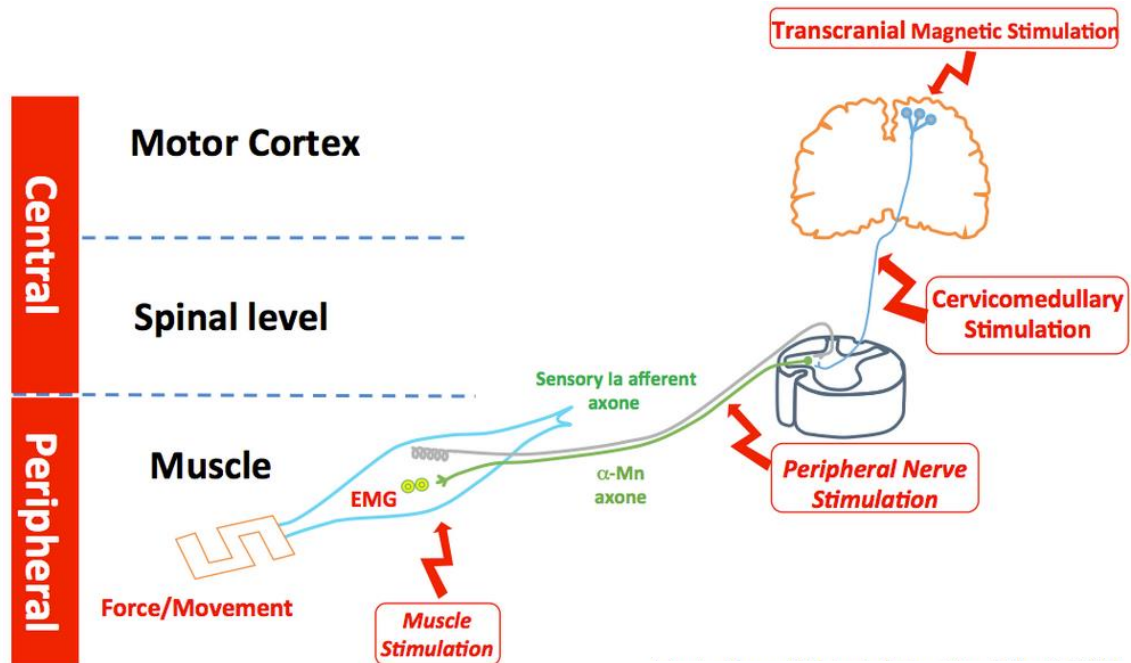


Figure 2. Représentation des différentes techniques de stimulation électrique et magnétique utilisées pour investiguer la fonction neuromusculaire (adapté de Millet et al. (2011a)).

Investigation de la fonction neuromusculaire par stimulation électrique périphérique

Plusieurs muscles ou groupes musculaires peuvent être stimulés via leur nerf moteur respectif (e.g. les extenseurs du genou via le nerf fémoral), les muscles superficiels pouvant être également stimulés directement en plaçant des électrodes sur le muscle (Hultman et al. 1983).

Composante périphérique de la fatigue neuromusculaire

Les adaptations d'origine périphérique peuvent être étudiées par stimulation électrique périphérique en stimulant le nerf moteur lorsque le muscle qu'il innerve est relâché. L'intensité optimale doit d'abord être déterminée en augmentant progressivement l'intensité de stimulation afin d'obtenir une réponse mécanique (secousse ou "twitch", Tw) et électrophysiologique (onde M) maximale (Millet et al. 2011a). Une intensité supramaximale (120-150% de l'intensité optimale) est habituellement utilisée ensuite pour assurer le recrutement d'un nombre maximal d'unités motrices malgré les changements mineurs de position de l'électrode au cours de l'exercice et l'influence d'une hyperpolarisation des motoneurones potentiellement associée au développement de la fatigue. La Tw ne peut pas toujours être mesurée par stimulation du nerf du fait de la co-activation des muscles antagonistes. C'est notamment le cas pour le nerf musculocutané dont la stimulation évoquera une contraction des fléchisseurs et des extenseurs du coude (Todd et al. 2003). La stimulation électrique du muscle (au niveau du point moteur) est alors nécessaire pour mesurer la Tw (Todd et al. 2003).

Afin d'utiliser la Tw comme un indice de fatigue d'origine périphérique, il semble nécessaire que la stimulation soit délivrée lorsque la potentiation musculaire soit complète (Place et al. 2007). La potentiation induite par une contraction préalable du muscle correspond à la phosphorylation de chaînes de myosine qui induit une augmentation de la sensibilité des protéines contractiles au Ca^{2+} ce qui entraîne une Tw supérieure suite à la contraction musculaire préalable (Rassier and Macintosh 2000). Ainsi, la Tw potentiée semble être un indice plus fiable de fatigue périphérique que la Tw non-potentiée (Kufel et al. 2002).

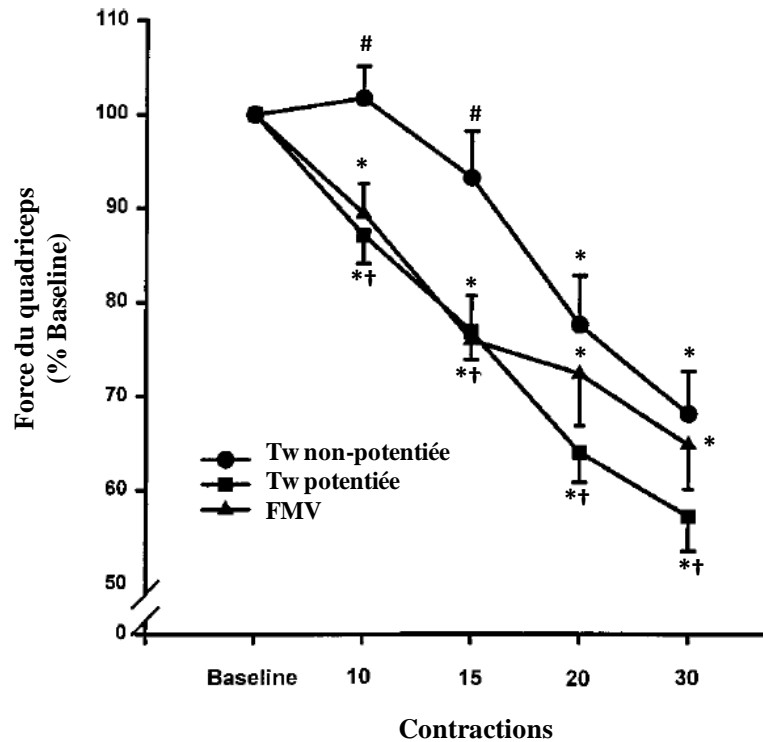


Figure 3. Force maximale volontaire (FMV) du quadriceps et force évoquée par une secousse (Tw) potentiée ou non potentiée avant (Baseline) et 15 minutes après avoir réalisé 10, 15, 20 ou 30 contractions (extrait et adapté de Kufel et al. (2002)). Selon ces auteurs, le changement de la Tw potentiée n'était jamais différent de celui de la FMV, au contraire de la Tw non potentiée après 10 et 15 contractions. * significativement différent de baseline, $p < 0.005$; † significativement différent de Tw non-potentiée; # significativement différent de la FMV.

Il est également possible d'utiliser une double stimulation (doublet) (e.g. 100 Hz, Place et al. (2007)) afin d'étudier la réponse mécanique du muscle investigué. L'utilisation de doublets à basse (en dessous de la fréquence de fusion tétanique, 10-20 Hz) et haute (au-dessus de la fréquence de fusion tétanique, 80-100 Hz) fréquence permet d'étudier la nature de la fatigue d'origine périphérique au cours d'un protocole de fatigue. Il faut alors s'intéresser au ratio de la réponse mécanique obtenue après une stimulation paire à basse et haute fréquence (Verges et al. 2009). La fatigue dite "basse fréquence" est donc associée à une perte de force plus importante à faible fréquence de stimulation et à une récupération lente (Edwards et al. 1977). Ce type de fatigue d'origine périphérique serait liée à une altération du couplage excitation-contraction (réduction de la sensibilité des myofibrilles au Ca^{2+} (Allen et al. 1995a) et du largage du Ca^{2+} au niveau du sarcoplasme (Hill et al. 2001) notamment). La fatigue dite "haute fréquence" est quant à elle associée à une perte de force plus importante à haute

Fonction et fatigue neuromusculaire

fréquence de stimulation et serait liée à une altération de l'excitabilité membranaire notamment en lien avec l'accumulation extracellulaire de K^+ et une altération de l'activité $Na^+-K^+-ATPase$ (McKenna et al. 2008). Enfin, les changements d'origine périphérique peuvent être investigués en induisant un tétanos à haute fréquence bien que cette méthode semble limitée par l'inconfort qui y est associé et ne semble pas utilisable chez le patient (Millet et al. 2011a).

L'onde M représente l'activation de l'ensemble des motoneurones qui innervent un muscle et est le résultat de tous les potentiels d'action générés par la stimulation d'un nerf moteur (Palmieri et al. 2004). Les modifications des caractéristiques de l'onde M peuvent être utilisées pour étudier la propagation des potentiels d'action en direction de la jonction neuromusculaire et au niveau du sarcolemme. Une réduction de l'amplitude de l'onde M provient généralement de l'altération de la transmission des potentiels d'action au niveau de la jonction neuromusculaire ou à une variation de l'amplitude de ceux-ci au niveau des fibres musculaires (Fuglevand et al. 1993). L'allongement de la durée de l'onde M serait lié à un ralentissement de la propagation des potentiels d'action au niveau du sarcolemme ou à la désynchronisation de la décharge des motoneurones (Scaglioni et al. 2003). Enfin, une augmentation de la latence de l'onde M, qui correspond à la durée entre la stimulation électrique et le début de la réponse électrophysiologique, reflèterait une dysfonction du nerf moteur (Kouzaki et al. 2016).

Composante centrale de la fatigue neuromusculaire

L'activation volontaire est définie comme l'intensité de la commande nerveuse descendante vers les muscles sollicités durant un effort (Gandevia 2001). La technique courante afin d'investiguer le niveau d'activation volontaire (NAV) maximal d'un muscle est la technique de la secousse surimposée ("interpolated twitch technique", Merton (1954)). La composante centrale de la fatigue neuromusculaire est ainsi mise en évidence lorsque ce NAV chute à l'effort. Cette technique consiste à délivrer une secousse unique lors d'une CMV et de comparer l'amplitude de la réponse mécanique surimposée à celle induite par la secousse potentiée sur un muscle relâché (Allen et al. 1995b). L'utilisation de doublets à haute fréquence (100 Hz) est également possible et pourrait être plus adaptée qu'une secousse unique dans le but de mesurer le NAV (Place et al. 2007).

D'autres alternatives à cette technique sont possibles afin d'investiguer la composante centrale de la fatigue neuromusculaire par stimulation électrique périphérique. Le "central activation ratio" consiste à comparer la force obtenue lors d'une CMV (i.e. FMV) à celle produite par une CMV et l'ajout d'un train de stimuli (Bigland-Ritchie et al. 1978). La comparaison de la FMV à la force évoquée par un tétanos à haute fréquence est également envisageable (Merton 1954). Enfin, les modifications du "root mean square" (RMS, amplitude moyenne du signal EMG) normalisé à l'onde M ($\text{RMS} \cdot \text{M}^{-1}$) lors d'une CMV au cours ou après l'exercice peuvent être également utilisées (Millet et al. 2003). Sa reproductibilité est toutefois inférieure à celle de la technique de la secousse surimposée (Place et al. 2007) mais permet d'examiner les changements d'activité EMG des différents chefs qui constituent un groupe musculaire (e.g. pour le quadriceps, Millet et al. (2011a)).

La limite principale de toutes ces techniques de stimulation électrique périphérique repose dans le fait qu'aucune d'entre elles ne permet la différenciation des mécanismes spinaux et supraspinaux impliqués dans les adaptations d'origine centrale lors d'un exercice (Millet et al. 2011a).

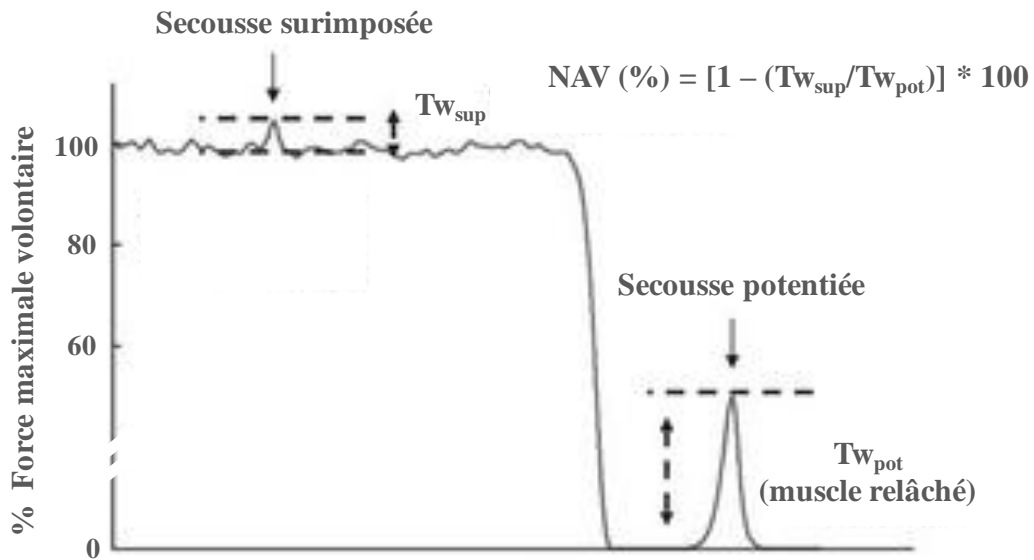


Figure 4. Calcul du niveau d'activation volontaire (NAV) par la technique de la secousse surimposée ("twitch interpolated technique", Merton (1954)). $T_{w_{sup}}$: amplitude de la réponse mécanique lors d'un stimulation surimposée; $T_{w_{pot}}$: amplitude de la réponse mécanique lors d'un stimulation sur muscle relâché préalablement potentielé.

La stimulation électrique permet également d'étudier l'excitabilité des motoneurones α en s'intéressant au réflexe H. Lors d'une stimulation du nerf à faible intensité, des potentiels d'action naissent au niveau des axones des fibres afférentes Ia et se dirigent vers la moelle épinière. Ceux-ci provoquent à leur tour des potentiels d'action au niveau du motoneurone α en direction du muscle, la réponse enregistrée à l'EMG correspondant au réflexe H (Aagaard et al. 2002). Lorsque l'intensité de stimulation est très importante (i.e. supramaximale), les potentiels d'action antidromiques au niveau des motoneurones α rentrent en collision avec ceux provoqués à l'origine par la stimulation des fibres afférentes Ia, ce qui annule le réflexe H (Aagaard et al. 2002). Ainsi, une augmentation de l'amplitude du réflexe H (normalisée à l'onde M) indique une augmentation de l'excitabilité des motoneurones α (et/ou une réduction de l'inhibition présynaptique (Aagaard et al. 2002) puisque celle-ci est affectée par les afférences musculaires et extra-musculaires (organes tendineux de Golgi, mécanorécepteurs cutanés, afférences de type III et IV, Zehr (2002); Amann et al. (2015)) et par la commande supraspinale descendante (Zehr 2002) si sa mesure est réalisée lors d'une contraction volontaire).

Il est également possible d'étudier la commande supraspinale en s'intéressant à l'onde V (normalisée à l'onde M) grâce à la stimulation électrique périphérique. Lors d'une stimulation supramaximale du nerf au cours d'une contraction volontaire, les impulsions motrices efférentes résultant de l'activation des motoneurones vont rentrer en collision avec les potentiels d'action antidromiques générés par cette stimulation (Aagaard et al. 2002). Avec l'augmentation de l'intensité de la contraction (e.g. lors d'une CMV) et donc de la commande supraspinale descendante, ces potentiels d'action antidromiques seront alors annulés et l'amplitude de la réponse évoquée à l'EMG (i.e. l'onde V) sera d'autant plus importante (Aagaard et al. 2002), l'augmentation du rapport onde V/onde M reflétant une activité motrice efférente accrue.

Investigation de la fonction neuromusculaire par stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) consiste à appliquer une impulsion magnétique au niveau du cortex cérébral (notamment moteur) induisant une dépolarisation neuronale. La TMS permet d'étudier les modifications des voies

corticospinales et le développement de la composante supraspinale (i.e. au niveau ou en amont du cortex moteur) de la fatigue neuromusculaire au cours d'un exercice (Gruet et al. 2013). Cette technique présente l'avantage d'être relativement indolore en comparaison à la stimulation électrique corticale.

Excitabilité corticospinale et inhibition intracorticale

Un potentiel évoqué moteur ("motor evoked potential", MEP) est la réponse électromyographique musculaire à la TMS. Les caractéristiques d'une MEP (e.g. son amplitude) sont le reflet de l'excitabilité des voies corticales et spinales (si normalisation à l'onde M afin d'exclure une modification d'origine périphérique). Afin d'étudier au mieux les modifications de l'excitabilité corticospinale à l'exercice, il est nécessaire que les MEPs soient enregistrées au cours d'une contraction volontaire. En effet, l'amplitude des MEPs est supérieure (du fait de l'augmentation de l'excitabilité les neurones corticospinaux) sur un muscle contracté versus relâché (Rothwell et al. 1991) où la variabilité de leurs mesures est également supérieure (Saisanen et al. 2008).

Deux étapes préalables sont nécessaires à une mesure adéquate des MEPs: la détermination du site puis de l'intensité optimale de stimulation. Le site optimal de stimulation pour le groupe musculaire considéré correspond au site pour lequel l'amplitude des MEPs est maximale parmi tous les sites investigués au niveau du cortex moteur (voir Gruet et al. (2014a). Le seuil moteur de repos (resting motor threshold, RMT) correspond à l'intensité minimale de stimulation permettant l'obtention d'une MEP d'amplitude supérieure à 0.05 mV lors d'au moins 50% des stimuli délivrés sur muscle relâché (Groppa et al. 2012). De manière similaire, le seuil moteur peut également être déterminé sur muscle contracté (active motor threshold, AMT) lors d'une contraction à faible intensité (Temesi et al. 2014). Une intensité optimale de 120-140% RMT ou 120-170% AMT est généralement utilisée (Groppa et al. 2012). L'intensité optimale peut également être déterminée par courbe de recrutement et correspond alors à l'intensité minimale pour laquelle l'amplitude des MEPs est maximale sur muscle contracté (Rupp et al. 2012). Il semble que cette méthode, réalisée à 20% FMV, soit la plus adaptée afin de déterminer l'intensité optimale de stimulation et d'étudier ainsi les modifications corticospinales et l'activation volontaire par TMS au cours d'un protocole de fatigue (Temesi et al. 2014).

Lors d'une TMS délivrée à une intensité supérieure au seuil moteur pendant une contraction volontaire, une interruption du signal EMG va succéder la MEP qui a été générée (Fuhr et al. 1991). Cette interruption est appelée période de silence ("silent period", SP) et sa durée est de quelques centaines de millisecondes. Elle serait liée à l'activation des récepteurs GABA_B, neurotransmetteur inhibiteur au sein du système nerveux central (McDonnell et al. 2006). La période initiale et finale de la SP serait d'origine spinale et corticale (Fuhr et al. 1991; Inghilleri et al. 1993). Lors d'un protocole de fatigue, l'augmentation de la durée de la SP induite par une stimulation médullaire cervicale étant moindre en comparaison à l'augmentation de la durée de la SP induite par TMS, l'inhibition supplémentaire provient très certainement de processus intracorticaux (Taylor et al. 1996; Levenez et al. 2008). La durée de la SP est généralement considéré comme un indice de l'inhibition intracorticale (Fuhr et al. 1991; Di Lazzaro et al. 2005), sans pourtant exclure une contribution spinale.

Les interactions neuronales intracorticales, facilitatrices et inhibitrices, peuvent être analysées en appliquant deux TMS successives séparées par un intervalle de temps défini et en étudiant les caractéristiques de la MEP générée durant la période de suppression du signal EMG. L'inhibition intracorticale à intervalle long ("long-interval intracortical inhibition", LICI) peut être mesurée pour un intervalle interstimulus de 60-200 ms (Valls-Sole et al. 1992) et serait médiée par l'activité inhibitrice des récepteurs GABA_B, la SP et LICI reflétant la durée et l'amplitude de l'inhibition intracorticale, respectivement (McDonnell et al. 2006). A l'opposé, la réponse sera facilitée (i.e. l'amplitude de la MEP générée sera supérieure en comparaison à celle obtenue suite à une TMS simple) pour un intervalle interstimulus de 25-50 ms (Valls-Sole et al. 1992). L'inhibition intracorticale à intervalle court ("short-interval intracortical inhibition", SICI) peut être mesurée pour un intervalle interstimulus de 2-5 ms (Kujirai et al. 1993) et serait médiée par l'activité inhibitrice des récepteurs GABA_A (Di Lazzaro et al. 2005). Concernant l'étude de SICI, la première TMS appliquée au niveau du cortex sera inférieure au seuil moteur avant une deuxième TMS dont l'intensité sera supérieure au seuil moteur.

Composante supraspinale de la fatigue neuromusculaire

Comme évoqué précédemment, la détermination du NAV par stimulation électrique périphérique ne permet pas de déterminer l'origine du déficit d'activation central (i.e. spinale et/ou supraspinale, Millet et al. (2011a)). Un déficit d'activation d'origine supraspinale peut être objectivé par la mesure d'une réponse mécanique musculaire ("superimposed twitch", SIT) lors d'une TMS délivrée pendant une CMV et est interprétée comme une commande corticale sous-optimale (Gandevia et al. 1996). La détermination du NAV par TMS (NAV_{TMS}) nécessite l'estimation de l'amplitude de la réponse mécanique qui serait obtenue par TMS sur muscle relâché ("extrapolated resting twitch", ERT) du fait de la faible excitabilité des voies corticospinales au repos (Todd et al. 2003). Elle est obtenue grâce à la relation linéaire négative qui existe entre le % FMV sur lequel est appliqué la TMS et l'amplitude de la réponse mécanique mesurée (Todd et al. 2003). Lorsque cette relation n'est pas suffisamment linéaire ($r < 0.9$), l'ERT n'est pas retenue et le NAV_{TMS} n'est pas calculé pour la série de contractions concernée (voir figure 5 ci-dessous, Hunter et al. (2006)). La validité de cette méthode afin de déterminer le NAV_{TMS} a d'abord été démontrée pour les fléchisseurs du coude par Todd et al. (2003) puis validée ensuite pour les extenseurs du genou (Sidhu et al. 2009a; Goodall et al. 2009). Une réduction du NAV_{TMS} à l'issue d'un exercice met donc en évidence une fatigue d'origine supraspinale.

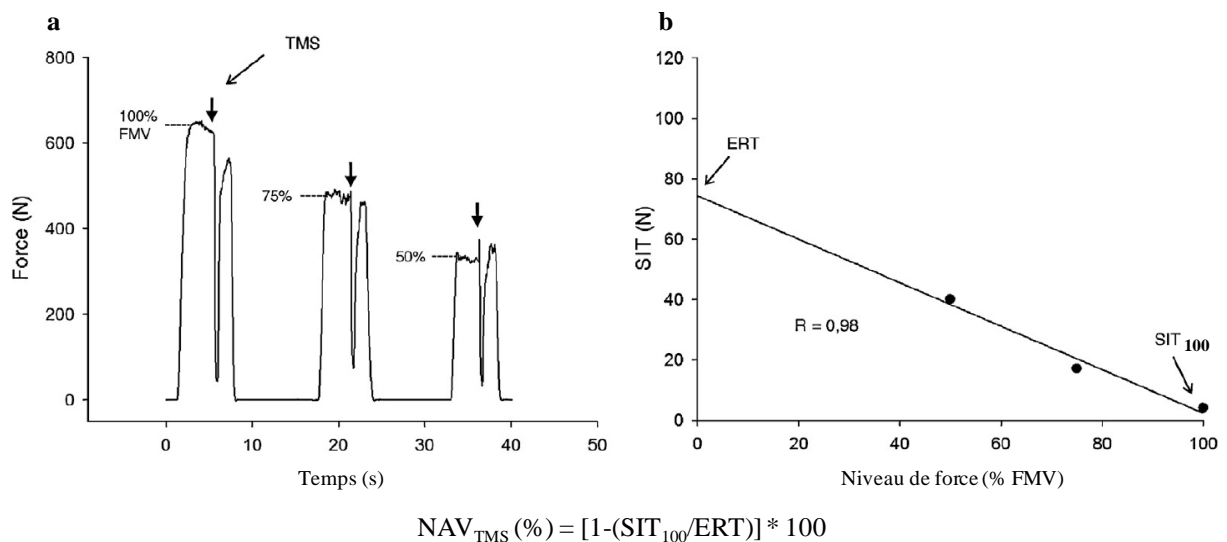


Figure 5. Détermination du niveau d'activation volontaire (NAV_{TMS}) par stimulation magnétique transcrânienne (TMS). a) Contractions à 100, 75 et 50% de la force maximale volontaire (FMV) où une TMS est délivrée sur chaque niveau de force. b) Détermination de l'ERT (extrapolated resting twitch) grâce à la relation linéaire entre le % FMV sur lequel est appliqué la TMS et l'amplitude de la réponse mécanique mesurée. La SIT à 100% FMV (SIT₁₀₀) et l'ERT permettent le calcul du NAV_{TMS} (d'après Gruet et al. (2014a)).

Tableau récapitulatif des principales variables électromyographiques et mécaniques mesurées par stimulation électrique périphérique et stimulation magnétique transcrânienne simple ou double pour l'évaluation de la fonction et la fatigue neuromusculaire.

Technique de stimulation	Variables	Paramètres mesurés
Stimulation électrique périphérique	Onde M	Excitabilité du sarcolemme
	Twitch	Contractilité musculaire - Fatigue périphérique
	NAV	Activation volontaire maximale - Fatigue centrale
Stimulation magnétique transcrânienne		
Stimulation simple	MEP	Excitabilité corticospinale
	SP	Durée de l'inhibition intracorticale médiée par GABA _B
	SIT	Déficit supraspinal
	ERT	Secousse contrôle estimée pour le calcul du NAV _{TMS}
	NAV _{TMS}	Activation volontaire corticale - Fatigue supraspinale
Double stimulation	SICI	Amplitude de l'inhibition intracorticale à intervalle court médiée par GABA _A
	LICI	Amplitude de l'inhibition intracorticale à intervalle long médiée par GABA _B

ERT: secousse contrôle extrapolée (*extrapolated resting twitch*); LICI: inhibition intracorticale à intervalle long; MEP: potentiel évoqué moteur; NAV: niveau d'activation volontaire; NAV_{TMS}: niveau d'activation volontaire mesuré par stimulation magnétique transcrânienne; SIT: secousse surimposée (*superimposed twitch*); SP: période de silence; SICI: inhibition intracorticale à intervalle court.

A retenir sur le chapitre 'Fonction et fatigue neuromusculaire'

- La fonction neuromusculaire correspond à une succession d'étapes dont le résultat est la production volontaire d'une force musculaire. Elle inclue la planification du mouvement, la génération d'un potentiel d'action au niveau du cortex moteur conduit par le faisceau pyramidal, relayé au niveau spinal par les motoneurones jusqu'à l'appareil contractile au sein du muscle.
- La fatigue neuromusculaire correspond à une réduction de la capacité d'un muscle à générer une force ou une puissance induite par un exercice. Elle est subdivisée en une composante périphérique et en une composante centrale.
- La stimulation électrique périphérique d'un nerf moteur ou d'un muscle permet d'investiguer les composantes périphérique et centrale de la fonction neuromusculaire impliquées dans la production de force avant, au cours et à l'issue d'une tâche fatigante.
- La stimulation électrique périphérique d'un nerf moteur ou d'un muscle ne permet pas en revanche de différencier l'origine spinale ou supraspinale de la composante centrale de la fatigue neuromusculaire.
- La stimulation magnétique transcrânienne au niveau du cortex moteur permet d'investiguer l'excitabilité et l'inhibition des voies corticospinales motrices et ses modifications au cours d'un exercice.
- La stimulation magnétique transcrânienne au niveau du cortex moteur permet ainsi l'étude du développement de la composante supraspinale de la fatigue neuromusculaire au cours d'un exercice.
- Cette technique présente l'avantage d'être relativement indolore par rapport à la stimulation électrique corticale, ce qui en fait une technique de choix chez le sujet sain mais également chez le patient.

Evaluation de la réponse hémodynamique cérébrale et musculaire

Principes de la spectroscopie proche infrarouge

La spectroscopie proche infrarouge (*near-infrared spectroscopy*, NIRS) est une technique optique d'oxymétrie non-invasive permettant l'étude des variations de l'oxygénation tissulaire et de l'hémodynamique au niveau cérébral mais aussi musculaire (Ferrari et al. 2004; Ferrari and Quaresima 2012). La NIRS permet de quantifier les concentrations de différents chromophores que sont l'oxyhémoglobine ([HbO₂], hémoglobine oxygénée), la déoxyhémoglobine ([HHb], hémoglobine réduite) et l'hémoglobine totale ([HbTot], qui correspond à la somme de [HbO₂] et [HHb]) ainsi qu'une estimation de la saturation tissulaire en oxygène basée sur les concentrations de HbO₂ et HHb mesurées.

Cette technique d'imagerie non-invasive repose sur l'utilisation de lumière de longueur d'ondes infrarouge (650-950 nm). Les photons dans le spectre du proche infrarouge sont capables de traverser les tissus sur plusieurs centimètres, notamment au niveau du cortex cérébral (Perrey 2008). La lumière infrarouge est cependant sensible au statut de l'hémoglobine, de la myoglobine et de la cytochrome oxydase, les variations des spectres d'absorption en infrarouge représentant l'état d'oxygénation de ces chromophores (Hoshi 2003; Ward et al. 2006).

La relation entre l'absorption des photons infrarouges et la concentration du chromophore étudié repose sur la loi de Beer-Lambert. L'absorption de la lumière est proportionnelle à 3 éléments que sont la concentration du chromophore étudié, la distance parcourue par le faisceau lumineux et le coefficient d'extinction de ce chromophore (Wahr et al. 1996). La différence entre l'intensité de la lumière émise et reçue renseigne donc sur la concentration des différents chromophores au sein d'un tissu pour une longueur d'onde donnée. Ainsi, lorsque l'intensité de la lumière reçue au niveau de l'optode réceptrice est faible, l'absorption des photons infrarouges est importante et la concentration du chromophore en question l'est également.

Un dispositif NIRS est composé de 3 éléments dans le but d'être utilisé pour mesurer l'absorption de la lumière dans un tissu: une source émettrice de lumière (diode laser ou électroluminescente), un détecteur de lumière et un dispositif électronique permettant de générer la source de lumière mais aussi de convertir les

Evaluation de la réponse hémodynamique cérébrale et musculaire

signaux de lumière originaux recueillis en concentration des différents chromophores (Perrey 2008). La lumière infrarouge émise au contact de la peau va donc être en partie détectée par l'optode réceptrice placée à une distance de 3-6 cm des optodes émettrices. L'analyse des signaux obtenus par NIRS se base ainsi sur le signal lumineux détecté qui varie selon l'absorption des photons infrarouges.

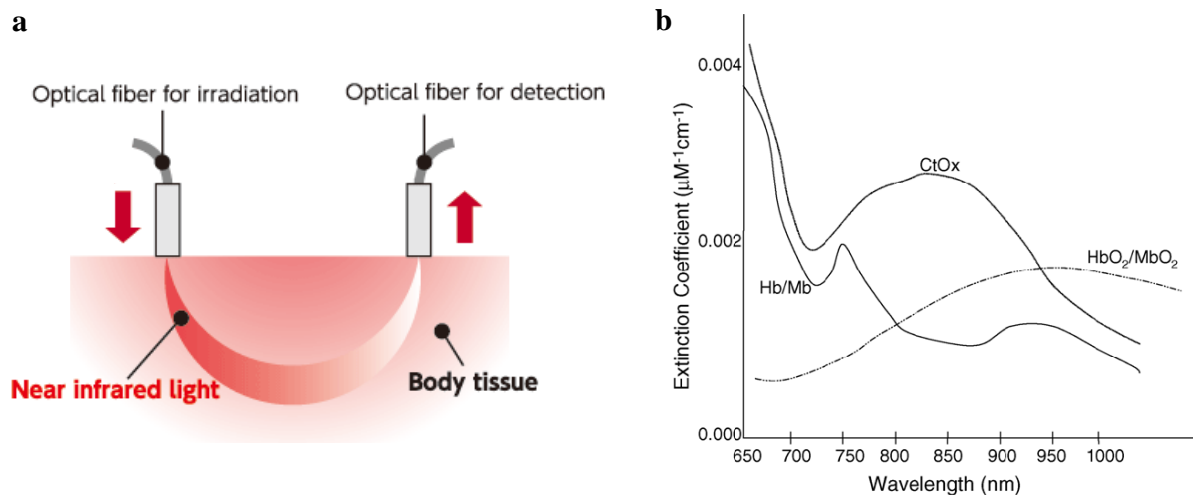


Figure 6. Dispositif NIRS permettant la transmission et la détection de la lumière infrarouge au sein d'un tissu (a) et coefficients d'extinction des différents chromophores en fonction de la longueur d'onde de la lumière émise (b, extrait de Ward et al. (2006)). CtOx: cytochrome oxydase; HbO₂: oxyhémoglobine; Hb: déoxyhémoglobine; MbO₂: oxy-myoglobine; Mb: déoxy-myoglobine.

L'utilisation de la NIRS dans le but d'étudier la réponse hémodynamique au niveau du cortex cérébral est une mesure indirecte de l'activité neuronale, caractérisée par une augmentation de la consommation d'oxygène de ces cellules. Lors d'une activité neuronale accrue, on assiste à une vasodilatation importante permettant une augmentation de l'apport en O₂ et en substrats aux neurones afin de combler l'élévation de la demande métabolique et de la consommation en oxygène cérébrale, caractérisant le couplage neurovasculaire (Fox and Raichle 1986; Fox et al. 1988). Cela se traduit par une augmentation de [HbO₂] et une diminution de [HHb] au niveau de la région cérébrale investiguée par NIRS (e.g. Maki et al. (1995)) lors d'une tâche cognitive.

La NIRS à onde continue (*continuous wave NIRS*) permet de mesurer des changements de [HbO₂] et [HHb] à partir d'une valeur initiale au sein d'un tissu. Ces mesures sont les premières à avoir été réalisées au cours de travaux utilisant la NIRS

Evaluation de la réponse hémodynamique cérébrale et musculaire

afin d'étudier la réponse hémodynamique et l'oxygénation du cerveau (Jobsis 1977). Ce type d'appareil, qui repose sur le recueil continu du faisceau de lumière émis par la source lumineuse, permet la quantification de valeurs relatives de [HbO₂] et [HHb] et d'observer les changements dynamiques du volume sanguin cérébral régional par l'intermédiaire des fluctuations de [HbTot] (Hoshi 2003; Perrey 2008; Ekkekakis 2009). La spectroscopie résolue spatialement (*spatially resolved spectroscopy*) permet la détermination de valeurs relatives de [HbO₂] et [HHb] mais aussi une estimation de la saturation tissulaire en O₂ (Perrey 2008), le dispositif utilisé au cours de cette thèse étant une NIRS à onde continue résolue spatialement (Oxymon Mark III, Artinis, Pays-Bas). A l'opposé, la spectroscopie résolue en temps (*time resolved spectroscopy*) permet la détermination de valeurs absolues de la concentration des chromophores (Hoshi 2003; Perrey 2008; Ekkekakis 2009).

L'utilisation de la NIRS présente de multiples avantages. Sa mesure étant totalement non-invasive, cette technique peut être utilisée de manière répétée ou sur de longues durées. On peut noter également une facilité d'utilisation lorsque l'expérimentateur est exercé, sa transportabilité (notamment pour les dispositifs à onde continue pouvant être sans fil) et un rapport signal sur bruit convenable même lorsque le sujet est en mouvement. De plus, la NIRS renseigne sur le statut (oxygéné ou réduit) des chromophores (et pas seulement sur les aspects quantitatifs d'hémoglobine et donc de quantité totale de sang) et permet la mesure séparée de [HbO₂] et [HHb]. La bonne résolution temporelle de la NIRS (fréquence d'échantillonnage importante) permet également une analyse précise de la réponse hémodynamique cérébrale (Huppert et al. 2006). Cependant, la résolution spatiale de la mesure par NIRS reste faible et son utilisation se limite aux structures superficielles du cerveau puisque la lumière infrarouge émise ne pénètre ce tissu que sur 2-3 cm (Perrey 2008). La technique de NIRS semble ainsi la plus appropriée afin d'étudier la réponse hémodynamique et l'oxygénation cérébrale à l'exercice en comparaison aux techniques telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou la tomographie à émission de positons (TEP) qui sont plus difficilement coupables à la réalisation d'un exercice physique.

Spectroscopie proche infrarouge et exercice

A l'exercice, la régulation du débit sanguin cérébral (DSC) est primordiale afin d'assurer un fonctionnement cérébral normal, la majeure partie du débit sanguin étant redistribuée en direction des muscles actifs (Smith and Ainslie 2017). Alors que le DSC augmente jusqu'à une intensité $\sim 60\% \dot{V}O_{2\max}$ afin de combler la demande cérébrale en oxygène et substrats nécessaires au métabolisme cérébral, celui-ci atteint un plateau ou tend à diminuer pour des intensités d'exercice supérieures (Ogoh and Ainslie 2009; Smith and Ainslie 2017). Pourtant, le maintien d'un apport adéquat en oxygène lors d'un exercice maximal est nécessaire afin de répondre à la demande cérébrale (Smith and Ainslie 2017). Cette réduction du DSC résulte en une baisse de l'oxygénation cérébrale, ce qui pourrait alors participer à limiter la capacité d'un sujet à soutenir un exercice très intense (Ogoh and Ainslie 2009; Smith and Ainslie 2017).

L'étude de la réponse hémodynamique et de l'oxygénation cérébrale à l'exercice par NIRS est principalement réalisée au niveau du cortex préfrontal (PFC), pouvant être associée à une mesure musculaire (e.g. le vaste latéral du quadriceps) (Perrey 2008). Lors d'un effort incrémental maximal chez le sujet sain (e.g. Rupp and Perrey (2008)), on assiste généralement à une augmentation progressive du volume sanguin ([HbTot]) et de l'oxygénation cérébrale ([HbO₂]) au niveau du PFC, ainsi qu'une élévation moindre de [HHb] suggérant toutefois une augmentation de la consommation cérébrale en O₂, ceci jusqu'à une intensité élevée mais inférieure à $\dot{V}O_{2pic}$ (Rooks et al. 2010). Lorsque l'intensité de l'exercice approche $\dot{V}O_{2pic}$, [HbO₂] chute alors que [HHb] augmente jusqu'à l'arrêt de l'effort (i.e. à épuisement), ce qui suggère que l'apport cérébral en O₂ est insuffisant en comparaison à la demande (Rooks et al. 2010). Cette réduction de l'oxygénation cérébrale au niveau du PFC suggère également la possibilité que cette région puisse être impliquée dans la décision d'arrêter l'effort (Perrey 2017). La réponse hémodynamique cérébrale à l'effort incrémental pourrait être influencée par plusieurs facteurs comme l'intensité de l'exercice, le niveau d'entraînement et l'état de santé des sujets (Rooks et al. 2010). La NIRS peut également être utilisée afin d'investiguer la réponse hémodynamique et l'oxygénation cérébrale au cours d'exercice impliquant une masse musculaire réduite (e.g. contractions unilatérales du quadriceps (Rupp et al. 2015) ou des fléchisseurs du coude (Millet et al. 2012)). Dans ces conditions, on assiste à une augmentation progressive du volume sanguin ([HbTot]) et de l'oxygénation

Evaluation de la réponse hémodynamique cérébrale et musculaire

cérébrale ($[HbO_2]$) au niveau du PFC jusqu'à l'arrêt de l'effort (i.e. à épuisement, e.g. Rupp and Perrey (2009); Rupp et al. (2015)) alors que $[HHb]$ chute (Rupp and Perrey 2009) ou est peu modifié (Rupp et al. 2015) à l'exercice. Ainsi, un exercice impliquant une masse musculaire réduite ne semble pas associé à une désoxygénation cérébrale à l'arrêt de l'exercice (i.e. à épuisement), contrairement à un exercice global (e.g. effort incrémental maximal sur ergocycle) (Rupp and Perrey 2009).

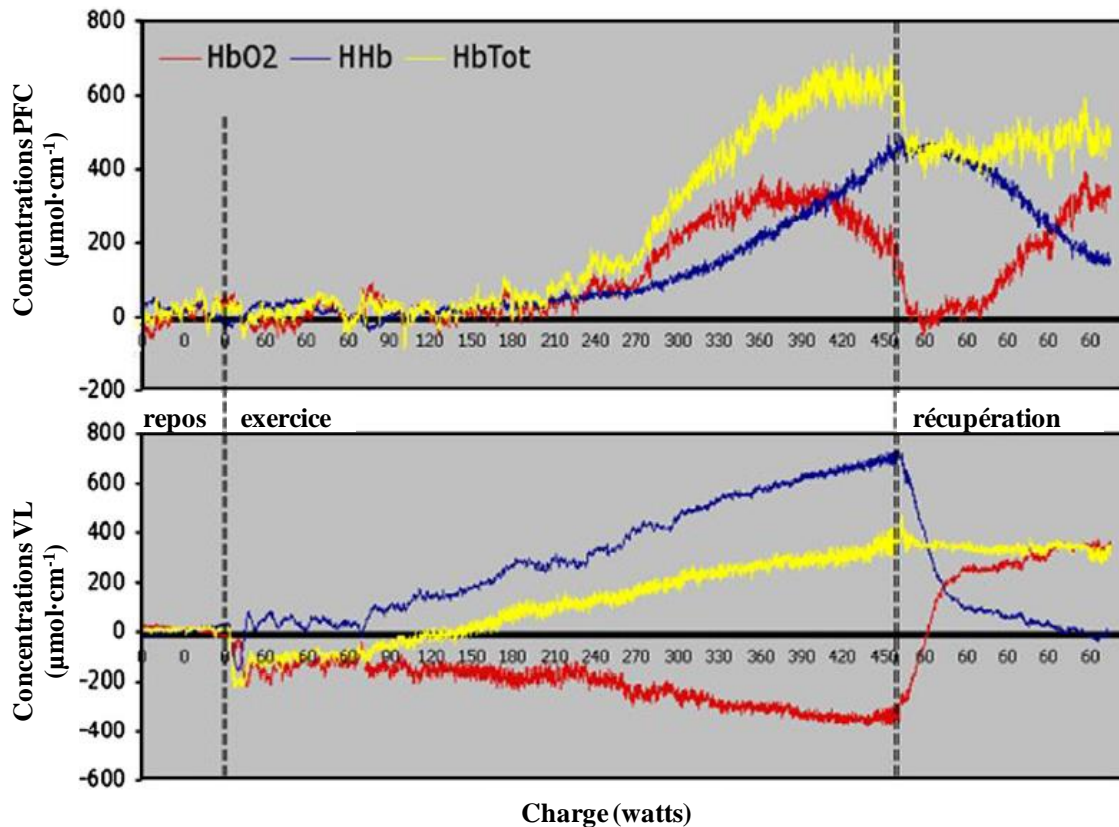


Figure 7. Evolutions des concentrations d'oxyhémoglobine ($[HbO_2]$), de déoxyhémoglobine ($[HHb]$) et d'hémoglobine totale ($[HbTot]$) cérébrale (cortex préfrontal, PFC) et musculaire (vaste latéral, VL) mesurées par spectroscopie proche infrarouge lors d'un effort incrémental maximal sur ergocycle chez un sujet sain (d'après Perrey (2008), modifié de Rupp and Perrey (2008)).

L'étude de la réponse hémodynamique et de l'oxygénation cérébrale à l'exercice au niveau du PFC a été critiquée (Ekkekakis 2009). Ce choix aurait davantage reposé sur un aspect pratique (placement au niveau du front afin d'éviter la déformation des signaux NIRS) que théorique (en rapport avec la fonction du PFC à l'effort). Cet auteur suggère également que les résultats obtenus au niveau du PFC jusqu'ici ont été présentés comme étant représentatifs du fonctionnement global (plutôt que régional)

Evaluation de la réponse hémodynamique cérébrale et musculaire

du cerveau à l'exercice. Celui-ci propose une approche psychophysiological afin d'expliquer les résultats obtenus par NIRS lors d'un effort incrémental maximal. L'oxygénation supérieure pour une intensité d'exercice sous-maximale puis la désoxygénation du PFC représenterait l'aspect appétitif puis aversif de l'exercice relatif à son intensité.

Lors d'un exercice maximal incrémental, Subudhi et al. (2009) ont rapporté un profil de désoxygénation similaire entre le cortex préfrontal, pré-moteur et moteur et suggèrent que ce phénomène participe à la décision intégrative d'arrêter l'effort lorsque l'intensité est maximale. D'autres travaux rapportent des réponses différentes entre le PFC et le cortex moteur à l'effort sous-maximal prolongé (Rupp et al. 2013a) ou incrémental maximal (Jung et al. 2015). Dans ces deux études, l'oxygénation au niveau du PFC augmente au cours de l'exercice alors qu'elle chute de manière concomitante en ce qui concerne le cortex moteur. A l'exercice sous-maximal prolongé, l'oxygénation cérébrale au niveau du PFC ne chute pas avant la fin de l'exercice (Perrey 2017). Ainsi, la réduction de l'oxygénation cérébrale au niveau du PFC (i.e. l'hypothèse de l'hypofrontalité, Dietrich and Sparling (2004)) n'interviendrait qu'en cas de conditions spécifiques d'exercice (e.g. effort maximal conduit jusqu'à épuisement) afin de rediriger les ressources nécessaires vers des structures davantage impliquées dans le contrôle du mouvement à l'effort (Perrey 2017).

Le PFC est connu pour son rôle concernant la planification du mouvement, les processus de prise de décision et possède des projections vers les aires pré-motrices (Miller and Cohen 2001). Cette région cérébrale pourrait également jouer le rôle de carrefour pour le réseau neuronal impliqué dans la régulation de la commande centrale en lien avec le développement de la composante centrale de la fatigue à l'exercice (Perrey 2015). Le PFC reçoit des informations liées au contexte émotionnel et motivationnel (analyse bénéfice-coût) du cortex cingulaire antérieur et du cortex orbitofrontal durant l'exercice, ainsi que des informations afférentes (Robertson and Marino 2016b). Après intégration de toutes ces informations, le PFC serait en mesure d'influencer la réponse à l'exercice (arrêt ou poursuite de l'effort en modifiant ou non sa stratégie) via l'aire pré-motrice et les noyaux gris centraux (Robertson and Marino 2016b). Bien que le rôle du PFC dans la décision de poursuivre ou non l'exercice reste

Evaluation de la réponse hémodynamique cérébrale et musculaire

encore à démontrer (Meeusen et al. 2016; Robertson and Marino 2016a), ceci en fait une région d'investigation privilégiée à l'exercice, notamment grâce à la NIRS.

A retenir sur le chapitre 'Evaluation de la réponse hémodynamique cérébrale et musculaire'

- La spectroscopie proche infrarouge (*near infrared spectroscopy*, NIRS) repose sur l'utilisation de lumière de longueur d'ondes infrarouge (650-950 nm) et l'absorption des photons émis au sein des tissus.
- La NIRS permet d'étudier les variations de l'oxygénation tissulaire et de l'hémodynamique cérébrale et musculaire en quantifiant les concentrations de différents chromophores (l'oxyhémoglobine [HbO₂], la déoxyhémoglobine [HHb] et l'hémoglobine totale [HbTot]).
- L'utilisation de la NIRS afin d'étudier la réponse hémodynamique au niveau du cortex cérébral (e.g. lors d'une tâche cognitive) est une mesure indirecte de l'activité neuronale.
- Du fait des différents avantages qu'elle présente (e.g. facilité d'utilisation, transportabilité, possibilité d'utilisation lorsque le sujet est en mouvement), la technique NIRS est particulièrement appropriée pour l'étude de la réponse hémodynamique et de l'oxygénation cérébrale à l'exercice.
- La mesure par NIRS à l'exercice est principalement réalisée au niveau du cortex préfrontal, cette région corticale étant une zone d'investigation privilégiée du fait de son rôle intégratif des informations qu'elle reçoit et de l'influence qu'elle exercerait sur d'autres régions corticales.
- La réponse cérébrale lors d'un effort incrémental maximal est d'abord caractérisée par une augmentation progressive du volume sanguin ([HbTot]) et de l'oxygénation cérébrale ([HbO₂]) au niveau du cortex préfrontal. Une élévation moindre de [HHb] suggère une augmentation de la consommation cérébrale en O₂. Lors d'un exercice à intensité proche de $\dot{V}O_{2pic}$ sur ergocycle par exemple, [HbO₂] peut chuter alors que [HHb] augmente jusqu'à l'arrêt de l'effort (i.e. à épuisement), suggérant un déséquilibre entre la demande et l'apport cérébral en O₂.
- La réponse cérébrale lors d'un exercice impliquant une masse musculaire réduite (e.g. contractions unilatérales d'un membre) est caractérisée par une augmentation progressive du volume sanguin ([HbTot]) et de l'oxygénation cérébrale ([HbO₂]) au niveau du cortex préfrontal. [HHb] chute ou est peu modifié au cours de ce type d'exercice. Contrairement à l'exercice global (e.g. effort incrémental maximal sur ergocycle), ce type d'exercice n'est pas associé à une désoxygénation cérébrale à l'arrêt de l'exercice (i.e. à épuisement).

Hypoxie, cerveau et exercice

Impact cérébral de l'hypoxie aiguë

L'hypoxie correspond à une diminution de la disponibilité en oxygène au sein d'un tissu. Les neurones au sein du cerveau sont capables de détecter et de modifier rapidement leur activité en réponse à ce stimulus. La plupart d'entre eux diminuent alors leur demande métabolique en réduisant leur activité du fait que le cerveau ne possède qu'une très faible réserve en oxygène et ne peut reposer sur les processus métaboliques anaérobies (Neubauer and Sunderram 2004). D'autres neurones, situés notamment dans le thalamus et le bulbe rachidien, sont excités par l'hypoxie et sont responsables de l'augmentation de l'activité respiratoire et sympathique (Dillon and Waldrop 1992; Horn et al. 2000) afin d'assurer la survie de l'organisme. L'électroencéphalographie (EEG) permet d'étudier les changements régionaux de l'activité neuronale grâce à l'enregistrement d'un signal électrique représentant la sommation des potentiels d'action suite à la décharge synchrone de neurones corticaux via des électrodes placées sur le cuir chevelu du sujet. L'utilisation de cette technique lors d'exposition aiguë à l'hypoxie met en évidence un ralentissement de l'activité EEG (Rebuck et al. 1976; Kraaier et al. 1988; Ozaki et al. 1995) reflétant une réduction de l'activité neuronale, les modifications les plus importantes se produisant lorsque la sévérité de l'hypoxie est importante (saturation artérielle en O₂, SaO₂ ≤ 75%). Une revue systématique et méta-analyse récente s'est intéressée à l'effet de l'hypoxie sur les processus cognitifs (McMorris et al. 2017). Ces auteurs rapportent un effet négatif de l'hypoxie sur la cognition indépendamment de la tâche réalisée. En effet, les performances réalisées au cours de tâches investiguant les fonctions exécutives, la perception et l'attention ainsi que la mémoire à court terme étaient négativement impactées par l'hypoxie.

La TMS a également été utilisée afin d'investiguer l'effet de l'exposition aiguë (< 1h) à l'hypoxie sur l'excitabilité et l'inhibition des neurones au repos (sans modification induite par une activité cognitive ou un exercice). L'hypoxie aiguë semblerait avoir un effet limité sur l'excitabilité corticospinale motrice mis en évidence par une amplitude de la MEP et de l'onde M non modifiées (ratio MEP·M⁻¹) ni sur l'inhibition intracorticale (reflétée par la durée de la SP) au repos (Goodall et al. 2010; Millet et al. 2012; Rupp et al. 2012). Cependant, Szubski et al. (2006) ont rapporté une augmentation de

l'excitabilité corticospinale reflétée par une réduction du RMT et une diminution de l'inhibition intracorticale en hypoxie (fraction inspirée en O₂, FiO₂ 0.12 pendant ~ 30 min). Alors qu'une heure d'exposition à l'hypoxie (FiO₂ = 0.12) n'influçait aucun paramètre relatif à l'excitabilité corticospinale, Rupp et al. (2012) ont rapporté une augmentation de l'excitabilité corticospinale et de l'inhibition intracorticale lors de contractions maximales et sous maximales du quadriceps après 3h d'exposition, ce qui suggère un effet dépendant du temps d'exposition à l'hypoxie sur ces paramètres. Cependant, l'impact de ces modifications corticospinales sur la performance motrice n'a pas été étudié dans cette étude. L'étude de l'impact de l'hypoxie aigue sur l'excitabilité et l'inhibition corticospinale à l'exercice a également mené à des résultats discordants. Goodall et al. (2010) et Millet et al. (2012) n'ont pas rapporté de différence concernant ces paramètres au cours d'un exercice réalisé en normoxie et en hypoxie. Inversement, Goodall et al. (2012) ont démontré une augmentation d'environ 20% de l'excitabilité corticospinale suite à un exercice sur ergocycle. Par comparaison à une exposition aigue en hypoxie telle qu'investiguée dans la plupart des études antérieures, une exposition prolongée à l'hypoxie (plusieurs heures voire plusieurs jours) pourrait avoir des effets spécifiques sur la fonction neuronale en lien avec le développement de phénomènes tels les symptômes caractérisant le mal aigu des montagnes (e.g. maux de tête, fatigue, nausée; Hackett and Roach (2001)) par exemple. Suite à une exposition de 3-5 jours à 4554 m, Miscio et al. (2009) ont mis en évidence une diminution de l'excitabilité des circuits corticaux excitateurs (augmentation du RMT) et inhibiteurs (diminution de l'inhibition intracorticale à intervalle court, SICI) en lien avec la survenue des symptômes caractérisant le mal aigu des montagnes. L'effet de l'hypoxie et de la durée d'exposition sur les paramètres d'excitabilité et d'inhibition corticospinale restent à préciser ainsi que les conséquences éventuelles d'une modification de ces paramètres lors d'une tâche motrice.

Exercice et fatigue neuromusculaire en hypoxie aigue

Performance aérobie et mécanismes de limitations

Il est bien connu que la performance lors d'un exercice aérobie est réduite lorsque celui-ci est réalisé en conditions hypoxiques (Amann et al. 2006a; Wehrlin and Hallen 2006; Amann et al. 2007b). Wehrlin and Hallen (2006) ont par exemple

démontré une réduction linéaire de $\dot{V}O_{2max}$ et de la performance pour un exercice de course à pied réalisé à une altitude simulée de 300 à 2800 m, ces deux paramètres étant impactés négativement dès une altitude de 800 m. Cette réduction de la performance en hypoxie aiguë a été jusqu'ici attribuée à une altération de l'apport en O_2 en direction des muscles actifs impactant alors négativement le métabolisme musculaire (Verges et al. 2012; Goodall et al. 2014a). Cette altération proviendrait à la fois d'une réduction du contenu artériel en O_2 (CaO_2 ; par l'intermédiaire de la réduction de la SaO_2 notamment) et d'une réduction du débit sanguin maximal en direction de ces muscles à l'exercice maximal (Calbet et al. 2003a). La réduction du débit sanguin en direction des muscles actifs pourrait résulter de l'augmentation du coût du travail respiratoire en condition hypoxique (hyperventilation) entraînant une redistribution du débit sanguin vers les muscles respiratoires (Harms et al. 1997) ou encore d'une réduction du débit cardiaque maximal entraînant une compétition entre les différents tissus et ne pouvant ainsi redistribuer davantage de sang en direction des muscles squelettiques (Calbet et al. 2003a).

Le rôle indépendant du CaO_2 et du coût du travail respiratoire sur le développement de la fatigue périphérique en hypoxie a été démontré par Amann et al. (2007a). En modifiant le travail respiratoire par ventilation assistée au cours d'un exercice réalisé en hypoxie (FiO_2 0.15) à même niveau de SaO_2 , ces auteurs démontrent que l'augmentation du coût du travail respiratoire dans cette condition (du fait de l'hyperventilation induite par l'hypoxie) est associée à un développement accéléré de la fatigue périphérique. L'effet indépendant du CaO_2 sur le développement de la fatigue périphérique en hypoxie a été mis en évidence par la réalisation d'un exercice sous deux conditions de FiO_2 (0.21 en normoxie; 0.15 en hypoxie) à même niveau de travail respiratoire. La réduction de l'apport en O_2 vers les muscles actifs résulte alors en une perturbation du métabolisme musculaire (Adams and Welch 1980). Les métabolites participant au développement de la fatigue périphérique comme l'ion H^+ ou le phosphate inorganique (Allen et al. 2008) s'accumulent ainsi plus rapidement lorsque l'apport en O_2 au sein du muscle est réduit (Hogan et al. 1999), participant ainsi à la réduction accélérée de la contractilité musculaire.

Sévérité de l'hypoxie et développement de la fatigue neuromusculaire

La sévérité de l'hypoxie semble jouer un rôle clé concernant la contribution respective de la fatigue d'origine périphérique et centrale dans la limitation de la performance à l'exercice (Verges et al. 2012; Goodall et al. 2014a). En condition d'hypoxie modérée, la vitesse de développement de la fatigue d'origine périphérique semble accrue. Amann et al. (2006b) ont ainsi mis en évidence que la quantité de fatigue périphérique accumulée après un exercice en hypoxie aiguë (FiO_2 0.15; SpO_2 82%) était supérieure à celle développée en normoxie (FiO_2 0.21; SpO_2 95%) et en hyperoxie (FiO_2 1.0; SpO_2 100%) pour un exercice de même durée réalisée à charge constante et identique (valeur absolue) dans les trois conditions (314 ± 13 W). Ces auteurs concluent que les modifications de CaO_2 et SpO_2 influencent la vitesse de développement de la fatigue d'origine périphérique. Amann et al. (2006a) ont également manipulé l'oxygénation artérielle au cours d'un exercice sur cycloergomètre de 5 kilomètres devant être réalisé dans 4 conditions expérimentales différentes, selon des paramètres de FiO_2 , SpO_2 et CaO_2 . Les participants étaient placés soit en hypoxie modérée (0.15; 77%; $18 \text{ mL O}_2 \cdot \text{dL}^{-1}$), en normoxie (0.21; 91%; $21 \text{ mL O}_2 \cdot \text{dL}^{-1}$), en iso-oxie (0.28; 98%; $23 \text{ mL O}_2 \cdot \text{dL}^{-1}$) ou en hyperoxie (1.0; 100%; $24 \text{ mL O}_2 \cdot \text{dL}^{-1}$). L'augmentation du CaO_2 de l'hypoxie à l'hyperoxie (augmentation de SpO_2 de 77 à 100%) résultait en une amélioration de la performance (12%), de la puissance développée au cours de l'exercice (30%) et en une augmentation de la commande centrale mise en évidence par la mesure du signal EMG intégré (43%). Malgré ces différences observées, la quantité de fatigue périphérique à la fin de l'effort était similaire entre les 4 conditions expérimentales, ce qui suggère l'existence d'un "seuil critique" de fatigue périphérique au-delà duquel l'effort est arrêté ou l'intensité de l'exercice est réduite. Ces auteurs proposent ainsi qu'en condition d'hypoxie modérée, le développement accéléré de la fatigue d'origine périphérique en lien avec l'oxygénation artérielle réduite va déclencher une inhibition de la commande centrale via des afférences renseignant sur le statut métabolique musculaire (Amann et al. 2009; Blain et al. 2016; Sidhu et al. 2017), agissant ainsi comme un mécanisme protecteur pour le muscle mais réduisant également la performance à l'exercice.

Cependant, lorsque l'hypoxie devient sévère, les mécanismes exclusivement centraux (indépendamment des afférences musculaires) de la fatigue deviendraient

prépondérants dans la limitation de la performance à l'exercice (Verges et al. 2012; Goodall et al. 2014a). L'hypothèse d'une inhibition de la commande centrale, sensible à la sévérité accrue de l'hypoxie cérébrale et se développant indépendamment de la fatigue d'origine périphérique, a été démontrée par Amann et al. (2007b). Dans cette étude, les sujets ont réalisé un exercice sur ergocycle à charge constante (~80% de la puissance maximale de normoxie) jusqu'à épuisement dans 3 conditions expérimentales: en normoxie (FiO_2 0.21; SpO_2 94%), en hypoxie modérée (FiO_2 0.15; SpO_2 82%) et en hypoxie sévère (FiO_2 0.10; SpO_2 67%). Juste avant l'arrêt de l'effort (*task failure*), l'hypoxémie artérielle était corrigée par une supplémentation aiguë en O_2 (FiO_2 0.30) afin d'évaluer son effet sur la capacité des participants à poursuivre l'exercice. Alors que cette supplémentation en O_2 ne permettait pas la prolongation de l'exercice en normoxie et en hypoxie modérée, le temps d'effort jusqu'à épuisement en hypoxie sévère était améliorée de 171% en moyenne lorsque cette supplémentation était appliquée. De plus, la quantité de fatigue périphérique développée à l'arrêt de l'effort en hypoxie sévère avant supplémentation en O_2 était inférieure à celle observée dans les deux autres conditions (réduction de la T_w potentiée de 23% en hypoxie sévère contre 36 et 37% en normoxie et en hypoxie modérée). En revanche, après supplémentation en O_2 et un temps d'exercice supérieur associé, la quantité de fatigue périphérique développée en hypoxie sévère était équivalent aux deux autres conditions (réduction de la T_w potentiée de 36%), soulignant à nouveau ce "seuil critique" de développement de la fatigue périphérique à épuisement précédemment évoqué (Amann et al. 2006a).

Amann et al. (2007b) proposent ainsi que le facteur majeur de la limitation de la commande centrale et de la performance à l'exercice soit la fatigue d'origine périphérique en normoxie jusqu'en hypoxie modérée (FiO_2 0.21-0.12) alors qu'en hypoxie sévère ($FiO_2 < 0.12$) la limitation soit principalement liée à une fatigue d'origine centrale, particulièrement sensible à la sévérité de l'hypoxémie et impliquant très certainement une hypoxie cérébrale (cf. ci-dessous). Ainsi, les mécanismes de fatigue périphérique contribueraient majoritairement à la limitation de la performance en hypoxie lorsque celle-ci est légère ou modérée ($SpO_2 > 75\%$; altitude < 4000 m). En revanche, lorsque la sévérité de l'hypoxie augmente ($SpO_2 < 75\%$; altitude > 5000 m), les mécanismes centraux deviendraient prépondérants dans cette limitation (Amann et al. 2007b; Goodall et al. 2010; Verges et al. 2012; Goodall et al. 2014a). Plusieurs questions

restent cependant en suspens concernant cette théorie, comme sa validité lorsque l'exercice est réalisé à même puissance de travail relative en normoxie et en hypoxie (tenant compte de la réduction de la puissance maximale sur cycloergomètre en hypoxie notamment) ou la question du type d'exercice considéré (impliquant une masse musculaire plus ou moins importante par exemple; voir ci-dessous).

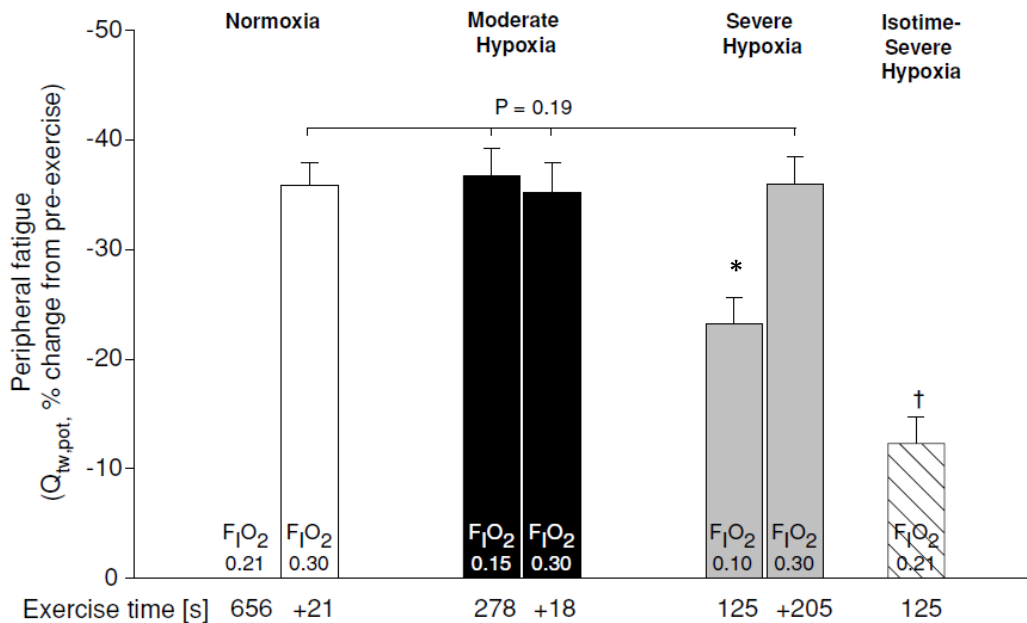


Figure 8. Fatigue périphérique mise en évidence par la réduction de la twitch potentiée ($Q_{tw, pot}$) évaluée après un exercice sur ergocycle réalisé sous 3 conditions expérimentales différentes (normoxie, FiO_2 0.21; hypoxie modérée, FiO_2 0.15; hypoxie sévère, FiO_2 0.10). Le temps d'effort maintenu dans chaque condition et le temps additionnel d'effort après supplémentation en O_2 (FiO_2 0.30) est indiqué sous l'axe des abscisses. L'exercice réalisé en hypoxie sévère (FiO_2 0.10; 125 ± 6 s) a été répété en normoxie (isotime-severe hypoxia) afin de mettre en évidence l'effet de l'hypoxie sévère sur la fatigue périphérique. * significativement différent de FiO_2 0.15 et 0.30, $p < 0.05$; † significativement différent de FiO_2 0.10, 0.15 et 0.30, $p < 0.05$. Les données à épuisement en normoxie (juste avant la supplémentation en O_2) ne sont pas disponibles (d'après Amann et al. (2007b)).

Oxygénation cérébrale et fatigue neuromusculaire

Plusieurs études ayant utilisées la NIRS ont suggéré le rôle central de la réduction de l'oxygénation cérébrale dans la limitation de la performance lors d'un exercice aérobie en hypoxie (Subudhi et al. 2007; Subudhi et al. 2008; Subudhi et al. 2009). Ainsi, alors que l'oxygénation cérébrale mesurée au niveau du PFC augmentait pour des intensités comprises entre 25 et 75% de la puissance maximale développée avant de

chuter à intensité maximale en normoxie (FiO_2 0.21), celle-ci chutait tout au long de l'exercice en hypoxie (FiO_2 0.12) au cours d'un effort incrémental maximal sur ergocycle (Subudhi et al. 2007). En utilisant une supplémentation en O_2 (FiO_2 0.60) immédiatement avant l'arrêt d'un exercice incrémental maximal sur ergocycle en normoxie ou en hypoxie (pression inspiratoire en O_2 , PiO_2 86 mmHg), Subudhi et al. (2008) renforce l'hypothèse de l'importance de la réduction de l'oxygénation cérébrale dans la limitation de la performance en hypoxie puisque cette supplémentation ne permettait une amélioration de l'oxygénation cérébrale et de la performance qu'en condition hypoxique. La réduction de l'oxygénation cérébrale à l'exercice ne semble pas se restreindre au PFC puisqu'elle se produit également au niveau du cortex pré-moteur et moteur et semble particulièrement exacerbée en hypoxie (PiO_2 79 mmHg) ce qui pourrait impacter la poursuite de l'exercice dans cette condition (Subudhi et al. 2009).

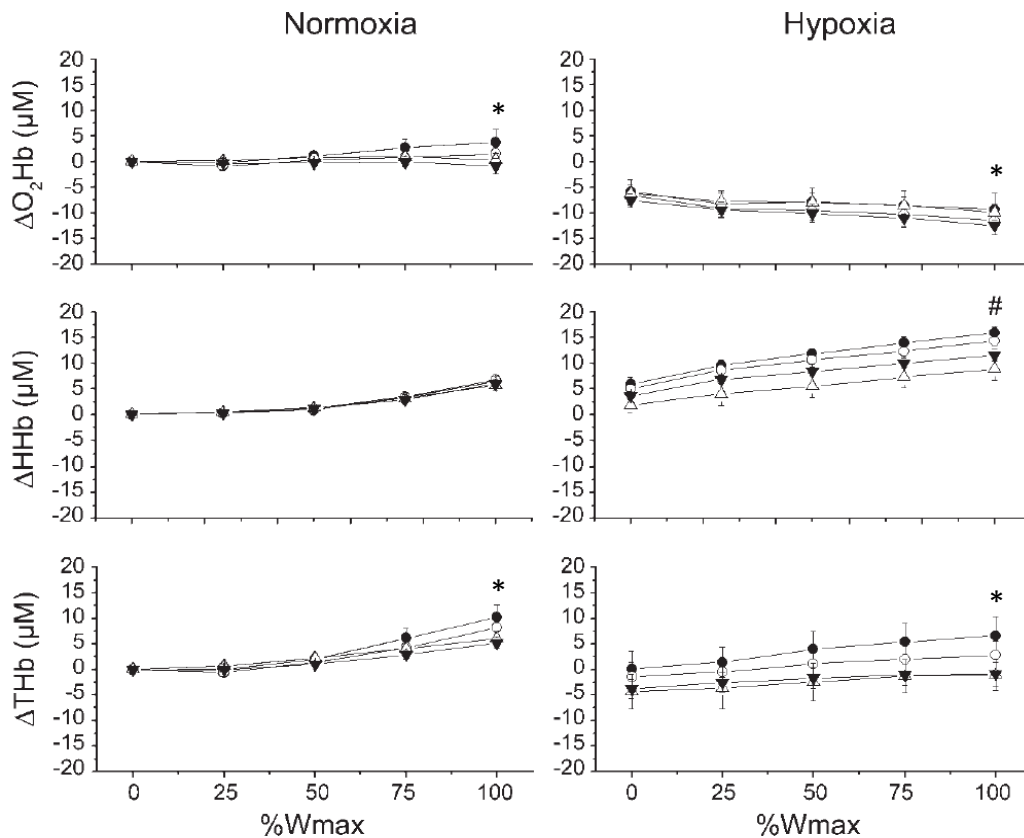


Figure 9. Changements régionaux d'oxygénation cérébrale à l'exercice incrémental en normoxie et en hypoxie (baseline: normoxie au repos). Les cinétiques sont similaires au niveau du cortex préfrontal droit (○), du cortex préfrontal gauche (●), et du cortex pré-moteur (△) et moteur (▲) gauche. Légères différences régionales à 100% W_{max} : * cortex préfrontal droit > cortex préfrontal gauche, $p < 0.05$; cortex préfrontal gauche > cortex pré-moteur et moteur gauche. L'importance de la désoxygénation est supérieure en hypoxie ($p < 0.05$; d'après Subudhi et al. (2009)).

Goodall et al. (2012) ont également mis en évidence la relation existante entre la réduction de la disponibilité cérébrale en O₂ et l'accentuation du développement de la fatigue centrale en hypoxie sévère. Les participants ont réalisé un exercice sur ergocycle à une puissance représentant $77 \pm 5\%$ de la puissance maximale déterminée en normoxie. Cet exercice a été conduit jusqu'à épuisement en hypoxie (FiO₂ 0.13; SaO₂ 78%), pour une durée équivalente à l'épuisement en hypoxie mais en condition normoxique (session contrôle) et jusqu'à épuisement en normoxie. La stimulation électrique du nerf fémoral et la TMS ont été utilisées afin d'investiguer le développement et l'origine de la fatigue neuromusculaire du quadriceps au cours de cet exercice. La performance (temps jusqu'à épuisement) était inférieure en hypoxie comparativement à la normoxie (54% soit 3.6 ± 1.3 vs. 8.1 ± 2.9 min) alors que la fatigue globale à épuisement n'était pas différente entre les deux conditions (réduction similaire de la FMV). Alors que la quantité de fatigue périphérique induite était également similaire entre ces deux conditions à épuisement (réduction similaire de la Tw potentiée), le NAV_{TMS} était inférieur en hypoxie comparativement à la normoxie suggérant que les mécanismes supraspinaux de la fatigue contribuaient davantage à la réduction de la FMV en condition hypoxique. De plus, l'oxygénation cérébrale et la disponibilité cérébrale en O₂ (estimée par Doppler transcrânien et NIRS) chutaient au cours de l'exercice en hypoxie en comparaison à la normoxie, ces deux mesures étant corrélées avec le NAV_{TMS} évalué 2.5 min après épuisement. Ces résultats suggèrent que la réduction de la performance à l'exercice en hypoxie sévère est due en partie à une réduction de la commande centrale provenant du cortex moteur dont la cause est probablement la réduction de la disponibilité cérébrale en O₂ (Goodall et al. 2012).

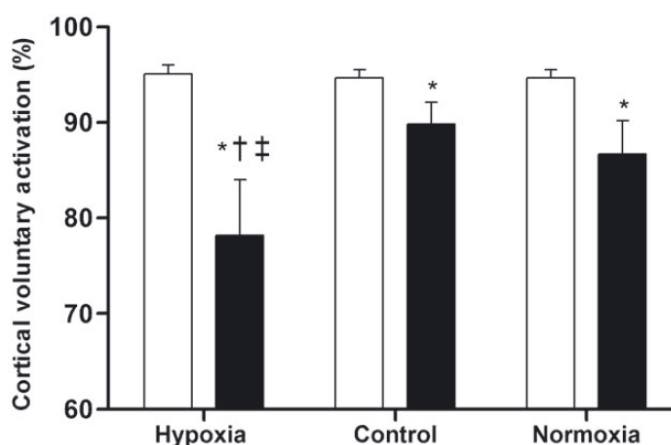


Figure 10. Niveau d'activation volontaire évalué par stimulation magnétique transcrânienne avant (barres blanches) et après (barres noires) un exercice sur ergocycle réalisé en hypoxie aigue ou en normoxie. * significativement différent de baseline, $p < 0.05$; † significativement différent de control, $p < 0.05$; ‡ significativement différent de normoxia, $p < 0.05$ (d'après Goodall et al. (2012)).

Il faut cependant souligner que Goodall et al. (2012) et d'autres travaux similaires (e.g. Amann et al. (2007b); Amann et al. (2013); Goodall et al. (2014b)) ont comparé la contribution respective de la fatigue d'origine périphérique et centrale dans la limitation de la performance à l'exercice en normoxie et en hypoxie en utilisant une même puissance absolue dans ces deux conditions. Ainsi, la puissance relative utilisée dans ces deux conditions était différente puisque la puissance maximale atteinte est inférieure en hypoxie (e.g. Subudhi et al. (2007); Puthon et al. (2016)), ce qui représente une limitation importante à ces travaux. Jubeau et al. (2017) ont ainsi évalué la contribution respective de la fatigue d'origine périphérique et centrale au cours d'un exercice prolongé de 4 heures (3 périodes de 80 min séparées de 25 min afin de réaliser des évaluations neuromusculaires) réalisé sur ergocycle en normoxie et en hypoxie (FiO_2 0.12 soit ~ 4000 m) à même puissance relative (45% de la puissance maximale développée dans la condition respective). Ces auteurs rapportent une réduction similaire de la FMV ($\sim 22\%$), du NAV déterminé par stimulation périphérique, du NAV_{TMS} ou encore des indices de fatigue périphérique (T_w ou doublets) entre les deux conditions expérimentales malgré une réduction de l'oxygénation cérébrale au niveau du PFC et du cortex moteur en hypoxie par rapport à la condition normoxique. Ces résultats suggèrent ainsi que lorsqu'un exercice est réalisé à la même puissance relative d'intensité modérée, un exercice prolongé n'induit pas davantage de fatigue centrale ou supraspinale en hypoxie par rapport à la normoxie. La réduction de la disponibilité cérébrale en O_2 pourrait toutefois contribuer au fait que la quantité de fatigue centrale développée soit similaire entre ces deux conditions malgré une intensité d'exercice absolue plus faible en hypoxie. Cet exercice n'étant pas réalisé jusqu'à épuisement, la contribution respective de la fatigue d'origine périphérique et centrale en hypoxie et normoxie reste à déterminer lorsqu'une même intensité relative est utilisée dans cette situation.

Exercice isolé en hypoxie aigue

Alors que l'hypoxie réduit de manière systématique la performance aérobie lors d'un exercice impliquant une masse musculaire importante (type exercice sur cycloergomètre, '*whole-body exercise*'), la performance lors d'un exercice impliquant une plus petite masse musculaire (exercice isolé) semble être soit similaire soit inférieure en condition hypoxique (e.g. Fulco et al. (1996); Millet et al. (2009); Rupp and Perrey

(2009); Goodall et al. (2010)). Ces deux types d'exercice peuvent ainsi diverger concernant les effets de l'hypoxie sur la limitation de la performance. Contrairement à un exercice impliquant une masse musculaire importante durant lequel la puissance maximale développée (sur ergocycle par exemple est réduite en condition hypoxique, la FMV n'est pas impactée en hypoxie (Perrey and Rupp 2009), ce qui permet d'étudier la fatigue induite par un exercice isolé réalisé à intensité identique (même % de FMV) en hypoxie et en normoxie. L'implication du système cardiorespiratoire dans la limitation de la performance à l'exercice en hypoxie est par ailleurs moindre dans le cadre d'un exercice isolé en comparaison à un exercice impliquant une masse musculaire importante (Calbet et al. 2009). Pour une même sévérité d'hypoxie, le niveau de désaturation engendré par un exercice impliquant une masse musculaire importante est également plus conséquent et s'accroît progressivement au cours de l'effort par rapport à un exercice sur muscle isolé (Kayser et al. 1994; Calbet et al. 2009). Le pattern d'oxygénation cérébrale pourrait également différer entre ces deux types d'exercice en hypoxie: l'oxygénation cérébrale au cours d'un effort impliquant une masse musculaire importante chute (Amann et al. 2007b; Subudhi et al. 2007; Subudhi et al. 2008) alors qu'elle semble augmenter légèrement lors d'un exercice isolé (Rupp and Perrey 2009; Goodall et al. 2010).

Goodall et al. (2010) se sont intéressés à la contribution respective de la fatigue d'origine périphérique et centrale dans la limitation de la performance au cours d'un exercice des extenseurs du genou en hypoxie en fonction de sa sévérité. Cet exercice unilatéral était réalisé à 60% FMV dans 4 conditions expérimentales distinctes: en normoxie (FiO_2 0.21; SpO_2 98%), en hypoxie légère (0.16; 93 %), en hypoxie modérée (0.13; 85 %) et en hypoxie sévère (0.10; 74%) jusqu'à épuisement. Alors que la performance (temps d'effort à épuisement) était seulement inférieure en hypoxie sévère en comparaison à la normoxie (15.9 ± 5.4 vs. 24.7 ± 5.5 min respectivement), la quantité de fatigue globale à épuisement était similaire entre ces 4 conditions (~ 30% de réduction de FMV). Cependant, la quantité de fatigue d'origine périphérique développée à l'arrêt de l'effort était moindre en hypoxie sévère par rapport à la normoxie alors que la réduction du NAV_{TMS} était supérieure en hypoxie sévère, suggérant une fatigue d'origine supraspinale accrue dans cette condition expérimentale. A l'arrêt de l'exercice, l'oxygénation cérébrale en hypoxie sévère était inférieure aux trois autres conditions expérimentales et également en comparaison aux valeurs de repos observée dans cette

condition. Ces résultats suggèrent qu'en hypoxie sévère, la contribution de la fatigue supraspinale dans la limitation de la performance lors d'un exercice impliquant une masse musculaire réduite est importante, en partie à cause d'une moindre oxygénation cérébrale (Goodall et al. 2010). En condition d'hypoxie légère à modérée, cette limitation serait davantage liée aux mécanismes périphériques de la fatigue sans systématiquement résulter en une réduction significative de la performance en comparaison à la normoxie (Goodall et al. 2010) certainement en raison d'une moindre altération de l'apport en O₂ vers les muscles actifs en hypoxie lors d'un exercice impliquant une masse musculaire réduite (Calbet et al. 2009).

Exercice et fatigue neuromusculaire en hypoxie chronique

L'exposition prolongée à l'altitude (hypoxie chronique) entraîne une série d'adaptations comme par exemple une augmentation du taux d'hémoglobine ou une augmentation progressive de la ventilation (Rusko et al. 2004; Ainslie and Ogoh 2010). En hypoxie chronique, une augmentation du taux d'hémoglobine, de la SaO₂ et du CaO₂ a été rapportée (Bender et al. 1988; Wolfel et al. 1991; Calbet et al. 2003b), ce qui pourrait entraîner une augmentation de l'apport en O₂ en direction des muscles actifs dans cette condition par rapport à une exposition aigüe. Alors que Calbet et al. (2003b) rapportent une telle amélioration, les deux autres études précédemment citées (Bender et al. 1988; Wolfel et al. 1991) observent un apport en O₂ similaire en direction des muscles actifs en hypoxie aigüe et chronique du fait d'une diminution du débit sanguin au niveau de la cuisse. Sachant que la vitesse de développement de la fatigue d'origine périphérique est dépendante de l'apport périphérique en O₂ (Amann and Calbet 2008), une amélioration de cet apport suite à une exposition prolongée à l'hypoxie pourrait résulter en une moindre quantité de fatigue périphérique suite au même exercice réalisé en hypoxie chronique comparativement à l'hypoxie aigüe.

Amann et al. (2013) ont ainsi étudié l'impact de l'acclimatation sur le développement de la fatigue d'origine périphérique et centrale au cours d'un exercice aérobie réalisé sur ergocycle (138 ± 14 W) en normoxie (PiO₂ 147 mmHg; SpO₂ 94%); en hypoxie aigüe (74 mmHg; 62%) et en hypoxie chronique (76 mmHg; 76%, suite à 14 jours à 5260 m d'altitude). La durée de l'exercice (10.6 ± 0.7 min) correspondait à la performance réalisée en hypoxie aigüe, celle-ci étant plus faible qu'en normoxie et en

hypoxie chronique (Calbet et al. 2003b). Ces auteurs rapportent une augmentation du CaO_2 et de la SpO_2 ainsi qu'une augmentation de l'estimation de l'apport en O_2 au niveau musculaire en hypoxie chronique (suite à 14 jours à 5260 m d'altitude) par rapport à l'hypoxie aiguë, les changements de HbTot évalués par NIRS étant utilisés comme reflet du débit sanguin musculaire. Malgré ces adaptations, une quantité similaire de fatigue périphérique était retrouvée dans ces deux conditions (réduction de T_w potentiée $\sim 20\%$), suggérant une absence d'amélioration du développement de la fatigue d'origine périphérique suite à l'acclimatation (Amann et al. 2013). À l'opposé, la quantité de fatigue d'origine centrale développée était réduite de $52 \pm 12\%$ en hypoxie chronique par rapport à l'hypoxie aiguë (réduction atténuée du NAV déterminé par stimulation périphérique). Ces auteurs attribuent l'atténuation de la fatigue centrale développée en hypoxie chronique à une amélioration de la disponibilité cérébrale en O_2 dans cette condition en comparaison à l'hypoxie aiguë, participant ainsi à l'amélioration partielle de la performance en hypoxie chronique.

Dans le même projet de recherche et en utilisant un design expérimental très similaire, Goodall et al. (2014b) ont étudié les réponses corticospinales et la fatigue centrale grâce à la TMS suite à 14 jours d'exposition à 5260 m d'altitude. En hypoxie aiguë, la réduction de l'oxygénation au niveau du PFC était plus importante qu'en normoxie et en hypoxie chronique alors que la disponibilité cérébrale en O_2 était moindre en hypoxie aiguë en comparaison à la normoxie ($19 \pm 14\%$) et l'hypoxie chronique ($20 \pm 12\%$) à la fin de l'exercice. Ces auteurs rapportent également une augmentation de l'excitabilité corticospinale en hypoxie chronique en comparaison aux deux autres conditions expérimentales (augmentation du ratio $\text{MEP} \cdot \text{M}^{-1}$ lors de contractions à 50 et 75% FMV notamment). De plus, la réduction du NAV_{TMS} à l'issue de l'exercice était significative en hypoxie aiguë (-11%) alors qu'elle ne l'était pas en normoxie (-4%) et en hypoxie chronique (-6%), suggérant une atténuation de la fatigue d'origine supraspinale après une exposition prolongée à l'altitude. Ces auteurs proposent ainsi que cette atténuation observée en hypoxie chronique est attribuable à une augmentation de l'excitabilité corticospinale résultant d'une augmentation de la disponibilité cérébrale en O_2 .

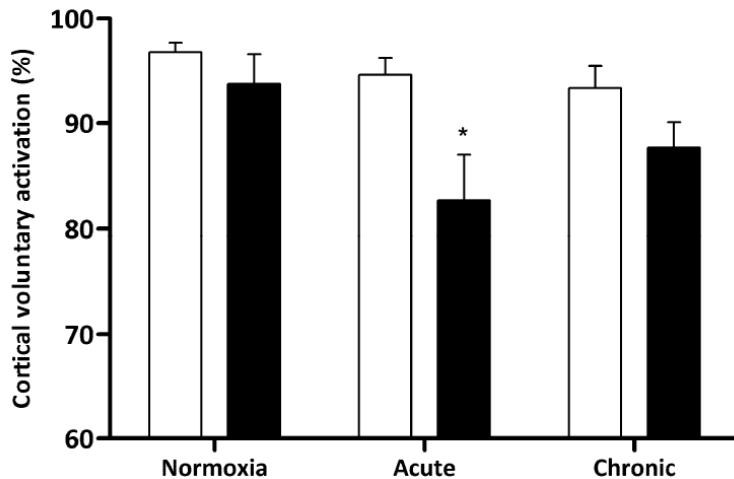


Figure 11. Niveau d'activation volontaire évalué par stimulation magnétique transcrânienne avant (barres blanches) et après (barres noires) un exercice sur ergocycle réalisé en normoxie, en hypoxie aigue ou en hypoxie chronique. * significativement différent de baseline (d'après Goodall et al. (2014b)).

Calbet et al. (2009) ont rapporté une réduction l'apport en O₂ vers les muscles actifs et de $\dot{V}O_{2max}$ à la fois lors d'un exercice isolé du quadriceps et un exercice sur ergocycle réalisé en hypoxie aigue (FiO₂ 0.105). Cependant, ces paramètres étaient rétablis et similaires à la normoxie seulement pour l'exercice isolé après 9 semaines d'acclimatation à 5260 m. Kayser et al. (1994) ont comparé les réponses à l'exercice isolé (fléchisseurs du poignet) et sur ergocycle avant et après 1 mois d'exposition à 5050 m d'altitude. Ces auteurs suggèrent que l'hypoxie chronique induit une réduction de la commande centrale (mise en évidence par une absence d'augmentation de l'EMG intégré dans cette condition) seulement au cours de l'exercice sur ergocycle, participant ainsi à la limitation de la performance réalisée.

Ainsi, les effets d'une exposition prolongée à l'altitude sur le développement de la fatigue centrale et supraspinale au cours d'un exercice impliquant une masse musculaire réduite restent à préciser du fait des différences évoquées avec un exercice impliquant une plus grande masse musculaire (e.g. ergocycle) et des limitations associées à ces investigations (comparaison à des intensités relatives d'exercice différentes entre normoxie et hypoxie). Ceci est aujourd'hui possible grâce à l'utilisation de techniques d'investigation comme la TMS permettant la mise en évidence de la composante supraspinale de la fatigue neuromusculaire. Comme évoqué précédemment, l'effet de l'hypoxie et de la durée d'exposition sur les paramètres d'excitabilité et d'inhibition corticospinale restent également à préciser à la fois en condition de repos et d'exercice.

A retenir sur le chapitre 'Hypoxie, cerveau et exercice'

- En hypoxie, plusieurs domaines de la cognition sont impactés négativement, mettant en évidence l'effet délétère de ce stimulus sur le fonctionnement cérébral.
- En condition d'hypoxie aigue sévère (saturation artérielle en O₂ < 75%), les mécanismes centraux de la fatigue neuromusculaire, notamment sa composante supraspinale, jouent un rôle prépondérant dans la limitation de la performance à l'exercice.
- La réduction de la disponibilité cérébrale en O₂ en hypoxie aigue sévère semble participer au développement de la fatigue supraspinale à l'exercice impliquant une masse musculaire importante (e.g. exercice sur ergocycle) mais également lorsque celle-ci est plus réduite (e.g. extension unilatérale du genou).
- En hypoxie chronique, l'amélioration de la disponibilité cérébrale en O₂ semble participer à l'atténuation de la fatigue centrale et supraspinale, participant ainsi à la normalisation partielle de la performance lors d'un exercice impliquant une masse musculaire importante.
- Les effets d'une exposition prolongée à l'altitude sur le développement de la fatigue centrale et supraspinale au cours d'un exercice impliquant une masse musculaire réduite restent à préciser.
- Du fait de résultats antérieurs contradictoires, l'effet de l'hypoxie et de la durée d'exposition sur les paramètres d'excitabilité et d'inhibition corticospinale au repos et à l'exercice évalués par stimulation magnétique transcrânienne restent à préciser.

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Physiopathologie et épidémiologie

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est caractérisé par des épisodes répétés de collapsus complets ou partiels du pharynx intervenant au cours du sommeil. La manifestation de ces collapsus pharyngés serait notamment liée à un rétrécissement du calibre des voies aériennes (provenant de modifications anatomiques ou fonctionnelles), une augmentation de la collapsibilité du pharynx et une perte d'efficacité de l'activité du réflexe protecteur du pharynx (Levy et al. 2015). Les conséquences directes de ces évènements respiratoires sont une hypoxie et une hypercapnie intermittente, une fragmentation du sommeil liée à des éveils nocturnes répétés mais également une augmentation des efforts respiratoires, ceci conduisant à une activation sympathique, un stress oxydant et une inflammation systémique (Levy et al. 2015). Alors que le SAOS est associé à une altération de la vigilance et à des troubles cognitifs (Bucks et al. 2013), les conséquences cardiovasculaires et métaboliques de ce syndrome ont également été mises en évidence (Marin et al. 2005; Levy et al. 2009; Drager et al. 2015). Ainsi, une augmentation de la mortalité toutes causes confondues a été rapportée chez les patients souffrant d'un SAOS, notamment dans sa forme la plus sévère (Punjabi et al. 2009), ce qui en fait donc une préoccupation de santé majeure.

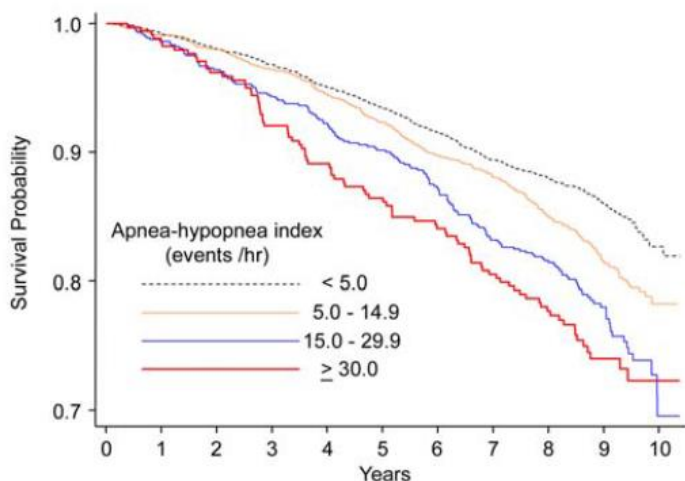


Figure 12. Taux de mortalité et sévérité du SAOS. Le taux de mortalité toutes causes confondues augmente avec la sévérité du SAOS (Punjabi et al. 2009).

Alors que 2% des femmes et 4% des hommes d'âge moyen semblaient souffrir d'un SAOS dans les premières évaluations épidémiologiques (Young et al. 1993), cette prévalence a par la suite été réévaluée pour atteindre environ 5% des adultes d'âge moyen (Young et al. 2002), ces auteurs reconnaissant cependant que cette pathologie est

généralement peu reconnue et sous diagnostiquée. Une étude plus récente (Peppard et al. 2013) estime que 3% des femmes et 10% des hommes âgé(e)s de 30 à 49 ans ainsi que 9% des femmes et 17% des hommes âgé(e)s de 50 à 70 ans souffriraient d'un SAOS modéré à sévère. Ce travail met donc en évidence le fait que l'âge et le sexe masculin sont des facteurs de risque pour la survenue d'un SAOS. Il apparait également que le surpoids et l'obésité participent grandement au développement du SAOS (Peppard et al. 2013), certains auteurs suggérant même que l'obésité soit le facteur de risque le plus important de survenue du SAOS (Pillar and Shehadeh 2008), formant alors un cercle vicieux où chacun participerait à l'aggravation de l'autre.

Diagnostic et sévérité

La polysomnographie est l'examen de référence dans le but d'investiguer objectivement le sommeil (Van de Water et al. 2011). Elle permet le diagnostic du SAOS en détectant les événements respiratoires anormaux se produisant au cours du sommeil. Ce dispositif permet d'enregistrer en continu les flux ventilatoires par l'intermédiaire d'un capteur bucco-nasal. L'activité cérébrale, musculaire, cardiaque et les mouvements oculaires sont respectivement enregistrés grâce à un électro-encéphalogramme, un électro-oculogramme bilatéral, un électromyogramme et un électrocardiogramme. Un capteur situé à la base du cou permet l'analyse du niveau de ronflement. La saturation pulsée en oxygène (SpO_2) est mesurée grâce à un oxymètre de pouls alors que des ceintures thoracique et abdominale permettent d'enregistrer les efforts respiratoires associés ou non aux événements respiratoires observés.

Une apnée correspond à une chute du débit ventilatoire $\geq 90\%$ pendant une durée ≥ 10 secondes tandis qu'une hypopnée est définie par une réduction de ce débit $\geq 30\%$ pendant une durée ≥ 10 secondes associée à une désaturation artérielle en oxygène $\geq 3\%$ ou à un micro-éveil (Berry et al. 2012). Une apnée sera considérée comme obstructive si elle est associée à des mouvements thoraciques et abdominaux alors que la cotation de l'origine (centrale ou obstructive) d'une hypopnée n'est pas obligatoire (Berry et al. 2012). Ces événements respiratoires permettent de calculer un index d'apnée-hypopnée (IAH), correspondant au nombre d'événements respiratoires répertoriés par heure de sommeil et permettant d'évaluer la sévérité du SAOS.

Le diagnostic d'un SAOS est fait si ≥ 5 évènements respiratoires (majoritairement d'origine obstructive) sont enregistrés par heure de sommeil (index d'apnée-hypopnée, IAH ≥ 5) associés à des symptômes ou des signes cliniques, comme une somnolence diurne excessive par exemple (Levy et al. 2015). Ce diagnostic peut également être fait si l'IAH du patient est ≥ 15 , indépendamment de la présence de symptômes ou de signes cliniques (Levy et al. 2015). Ainsi, le SAOS sera considéré comme léger si l'IAH est compris entre 5 et 15, modéré si l'IAH compris entre 15 et 30, et sévère si IAH > 30 .

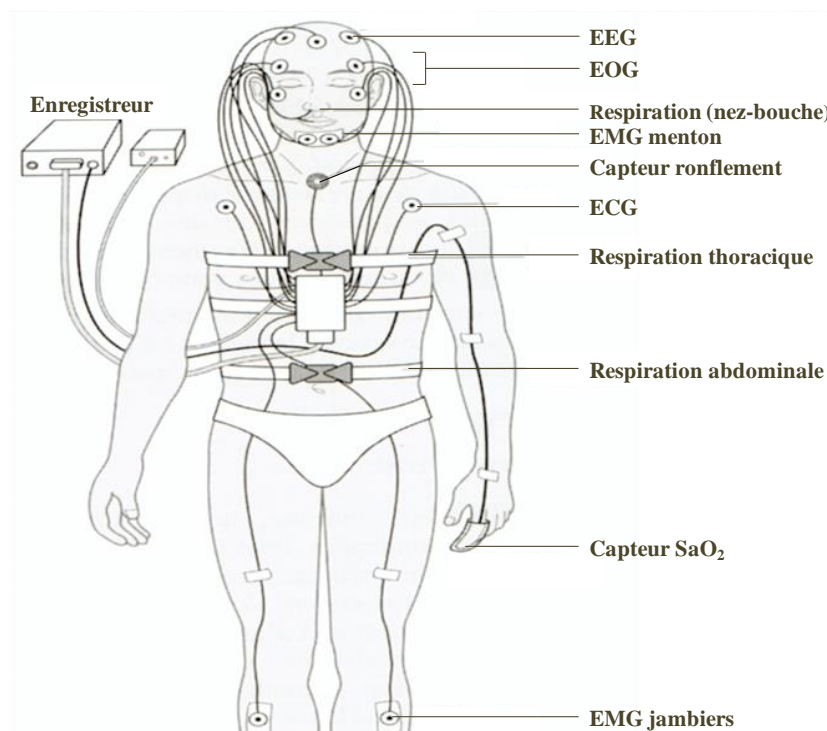


Figure 13. Investigation du sommeil et diagnostic du SAOS par polysomnographie.

Traitement

Le traitement de référence du SAOS est la ventilation nocturne en pression positive continue (PPC) à l'aide d'un masque dans le but d'éviter le collapsus des voies aériennes au cours du sommeil (Giles et al. 2006). Dans une méta-analyse récente, Iftikhar et al. (2017) ont rapporté que le traitement par PPC était le moyen le plus efficace dans le but de réduire la sévérité du SAOS, en comparaison avec d'autres alternatives comme l'exercice physique ou la réduction pondérale. L'efficacité de ce traitement a été démontrée concernant la réduction du risque d'accident de la circulation (Mazza et al. 2006), de la somnolence diurne et des troubles cognitifs. Il permet également l'amélioration de la qualité de vie (Naegele et al. 1998; Antic et al.

2011; Bucks et al. 2013) malgré la persistance de certaines de ces altérations après intervention (mémoire à court terme dans Naegele et al. (1998) par exemple). Cependant, l'efficacité du traitement par PPC sur la morbidité cardiovasculaire ou toutes causes confondues dans le syndrome d'apnées du sommeil ne semble pas établie (Yu et al. 2017). Toutefois, la durée d'utilisation de la PPC apparaît comme un facteur clé afin d'atténuer les conséquences cardiovasculaires associées au SAOS (Sanchez-de-la-Torre et al. 2013), l'observance étant considérée comme un problème majeur dans la prise en charge du SAOS par cette thérapeutique (Sawyer et al. 2011).

Risque cardiovasculaire et métabolique associés au SAOS

Comme évoqué précédemment, le SAOS est associé à un risque accru de décès toutes causes confondues, et ceci indépendamment de tout autre facteur de risque (Yaggi et al. 2005). Ce syndrome est également associé à une mortalité supérieure suite à des évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral, Marin et al. (2005)). Les évènements respiratoires et notamment l'hypoxie intermittente qui résulte de l'alternance des cycles répétés d'hypoxie-réoxygénation (Levy et al. 2015) semblent particulièrement impliquée dans la genèse des maladies cardiovasculaires et métaboliques associées au SAOS (Somers et al. 2008), par l'intermédiaire de différents mécanismes tels que le stress oxydant, une hyperactivité sympathique, une dysfonction métabolique, une inflammation systémique ou encore une dysfonction endothéliale vasculaire (Somers et al. 2008; Levy et al. 2015).

Une très forte prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients souffrant d'un SAOS est généralement rapportée. En effet, 46% des patients ayant un IAH compris entre 30 et 50 et 53.6% dont l'IAH est > 50 sont hypertendus (Lavie et al. 2000). Il a même été démontré une association dose-réponse entre la sévérité du SAOS et la survenue de cette maladie (Peppard et al. 2000). Dans un modèle d'hypoxie intermittente nocturne chez le sujet sain et tentant de reproduire les conditions d'un SAOS sévère (30 séquences de désaturation et resaturation en oxygène par heure), Tamisier et al. (2011) ont démontré une augmentation significative de la tension artérielle après 14 nuits d'exposition, mettant en évidence le rôle délétère de l'hypoxie intermittente dans le développement de l'hypertension artérielle. Ces auteurs suggèrent

également que l'hyperactivité sympathique participe très probablement à cette augmentation de la tension artérielle.

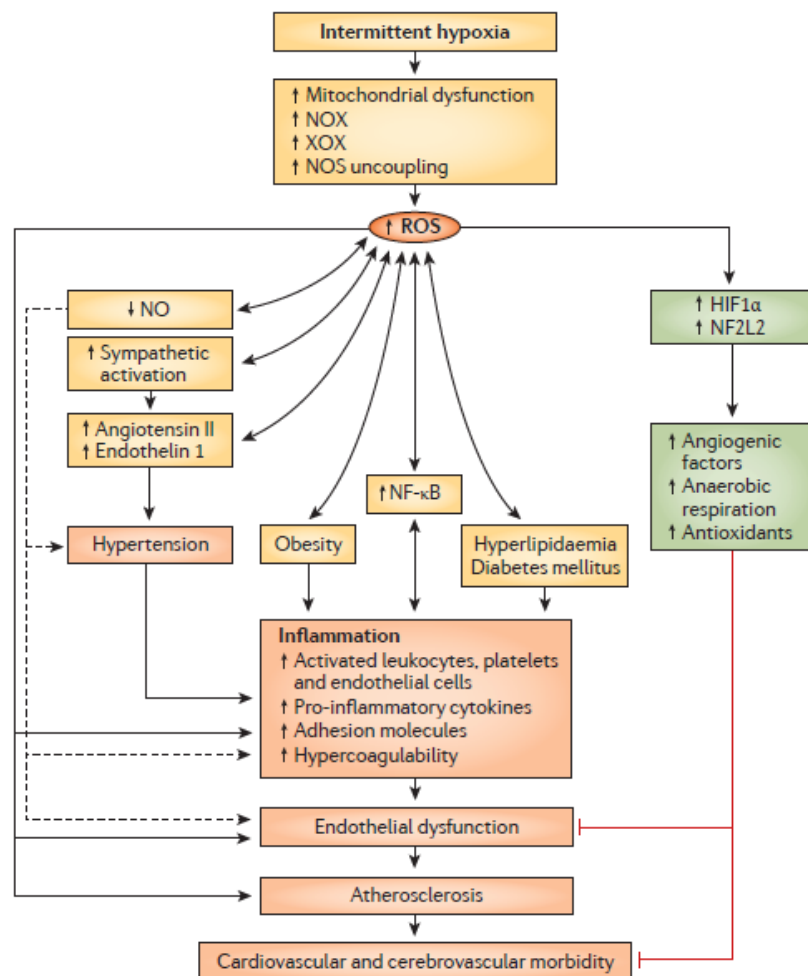


Figure 14. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et comorbidités vasculaires. (d'après Levy et al. (2015)). Selon ces auteurs, l'hypoxie intermittente est à l'origine de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) résultant en un stress oxydant favorisant l'hyperactivité sympathique, l'inflammation cellulaire et systémique et les comorbidités vasculaires associées au SAOS. HIF1α: facteur induit par l'hypoxie-1α; NF2L2: nuclear factor (erythroid-derived 2)- like 2; NF-κB: nuclear factor-κB; NO: oxyde nitrique; NOS: oxyde nitrique synthase; NOX: NADPH oxydase; XOX: xanthine oxydase.

Dans une étude de cohorte (*Sleep Heart and Health Study*) regroupant 4422 patients âgés de plus de 40 ans et suivis prospectivement pendant 8,7 ans en moyenne, Gottlieb et al. (2010) ont mis en évidence la relation entre SAOS et le risque de développer une insuffisance coronarienne, mais seulement chez les hommes de moins de 70 ans, avec un rapport de risques (hazard ratio) après ajustement de 1,10 pour chaque augmentation de 10 de l'IAH. Cette association entre SAOS et le développement

d'une insuffisance coronarienne avait précédemment été soulignée par Peker et al. (2006) chez qui 16,2% des patients SAOS présentaient une insuffisance coronarienne après 7 ans de suivi contre 5,4% chez les sujets non-SAOS.

Au cours d'une étude observationnelle, Yaggi et al. (2005) ont démontré que le SAOS était également un facteur de risque indépendant pour la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC), et ceci d'autant plus que la sévérité du syndrome est élevée. Arzt et al. (2005) ont démontré un risque accru (odds ratio = 4.33) de présenter un AVC pour les patients SAOS ayant un IAH ≥ 20 comparativement aux sujets contrôles (IAH < 5) après ajustement pour différents facteurs confondants tels que l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle (IMC) notamment. Concernant la partie prospective de cette étude proposant un suivi à 4 ans, les auteurs rapportent également un risque accru d'AVC (odds ratio = 4.31) concernant les patients SAOS dont l'IAH ≥ 20 . Cependant, malgré le fait que ce risque soit toujours élevé chez ces patients (odds ratio = 3.08) après ajustement pour les facteurs précédemment cités, il ne l'était plus de manière significative (Arzt et al. 2005). Ces auteurs proposent alors que le SAOS précéderait la survenue de l'AVC et pourrait contribuer à sa genèse. Plus récemment, une autre publication de la *Sleep Heart and Health Study* concernant 5422 sujets suivis sur une durée de 8,7 ans en moyenne a mis en évidence une association positive entre AVC ischémique et IAH obstructif chez les individus masculins (Redline et al. 2010). Alors que les hommes ayant un IAH > 19 (quartile le plus élevé) présentaient un rapport de risque (hazard ratio) après ajustement de 2,86 par rapport au quartile de référence (IAH compris entre 0 et 4), le risque de survenue d'un AVC chez sujets féminins était augmenté pour un IAH > 25 (Redline et al. 2010).

La survenue de différents troubles métaboliques, participant au risque cardiovasculaire associé au SAOS, a également été mise en évidence dans ce syndrome (Drager et al. 2015). Ainsi, une résistance à l'insuline suggérant une altération du métabolisme glucidique chez le patient SAOS a été rapportée lors d'études transversales (Ip et al. 2002; Punjabi et al. 2002). Punjabi et al. (2004) ont démontré que le SAOS était associé à une intolérance au glucose et à une résistance à l'insuline (indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire et de l'IMC notamment), suggérant alors que ces altérations pourraient contribuer à la survenue d'un diabète de type II. Dans une étude de cohorte regroupant 8678 patients et proposant un suivi médian de 67 mois,

Kendzierska et al. (2014) ont démontré que la sévérité initiale du SAOS permettait de prédire le risque de survenue d'un diabète, les patients ayant un IAH > 30 présentant un rapport de risque (hazard ratio) 30% supérieur de développer cette pathologie par rapport aux individus contrôles (IAH < 5).

Le SAOS semble également associé à une altération du métabolisme lipidique bien que cette relation ne soit pas encore totalement caractérisée (Drager et al. 2015). Ainsi, Newman et al. (2001) ont démontré que le taux de cholestérol total chez les hommes de moins de 65 ans et le taux de triglycérides sans distinction de sexe pour les individus de moins de 65 ans étaient positivement associés à la sévérité de la pathologie, alors que le taux de cholestérol HDL (High-Density Lipoproteins) était inversement corrélé à la sévérité du SAOS (sauf chez les hommes âgés de 65 ans et plus). L'association entre SAOS et altération du métabolisme lipidique a été récemment renforcée par les résultats d'une étude sur 2081 sujets où la sévérité de l'hypoxie intermittente nocturne (caractérisée par l'index de désaturation en oxygène > 3%) était indépendamment associée à une dyslipidémie métabolique (définie comme un taux de triglycérides ≥ 150 mg/dL associé à un taux de cholestérol HDL ≤ 50 mg/dL pour les femmes et ≤ 40 mg/dL pour les hommes, Trzepizur et al. (2013)). Alors que les altérations du métabolisme lipidique participent largement à la survenue de l'athérosclérose (Newman et al. 1986; Berenson et al. 1998), le lien entre SAOS, dyslipidémie et athérosclérose ne semble pas encore totalement éclairci (Drager et al. 2010; Drager et al. 2015). En se basant sur les résultats de modèles animaux, il semblerait cependant que l'hypoxie intermittente soit un initiateur important de l'athérosclérose via ces altérations du métabolisme lipidique, mais aussi via l'inflammation systémique notamment (Drager et al. 2015).

Altérations cérébrales et syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Les troubles cognitifs associés au SAOS sont aujourd'hui largement reconnus, ce syndrome impactant les capacités d'attention et de vigilance, la mémoire visuelle et verbale à long terme, les capacités visuo-spatiales et constructives ainsi que les fonctions exécutives (Bucks et al. 2013). Les résultats concernant la mémoire à court terme ainsi que le fonctionnement cognitif global sont équivoques alors que les compétences linguistiques, expressive ou réceptrice, semblent préservées (Bucks et al.

2013; Bucks et al. 2017). Il semble également que la sévérité de l'hypoxémie nocturne soit associée à une détérioration du fonctionnement cognitif global (Aloia et al. 2004) alors que les altérations de l'attention et de la vigilance semblent davantage liées à la fragmentation du sommeil (Bucks et al. 2013). Ces déficits cognitifs peuvent impacter négativement le fonctionnement diurne (Engleman and Douglas 2004) et ainsi résulter en une baisse de la productivité au travail (Mulgrew et al. 2007) et de la performance scolaire (Gozal 1998; Hunter et al. 2016).

Ces altérations cognitives (et émotionnelles) résulteraient des conséquences associées aux collapsus pharyngés répétés, à savoir: une hypoxie intermittente suivie de phases de réoxygénation, l'alternance d'une hyper- et d'une hypocapnie, des variations du débit sanguin cérébral et la fragmentation du sommeil (la contribution de ce dernier facteur ayant été certainement sous-estimée) (Rosenzweig et al. 2015). Ces phénomènes, délétères lorsque l'hypoxie intermittente est chronique, modérée à sévère et la fréquence de ces cycles importante (Navarrete-Opazo and Mitchell 2014; Almendros et al. 2014), pourraient être à l'origine d'altérations structurelles au niveau cérébral. En effet, des changements hypotrophiques de la substance grise (SG) ont été rapportés dans les régions préfrontales, hippocampiques, parahippocampiques et cérébelleuses notamment, alors que la substance blanche (SB) semble être également impactée (Rosenzweig et al. 2015). A l'opposé, des processus adaptatifs semblent se produire en réponse à l'hypoxie intermittente lorsque l'exposition à celle-ci est aiguë, légère et la fréquence de ces cycles est faible (processus généralement appelés "préconditionnement" pour évoquer la résistance aux lésions issues d'expositions sévères à l'hypoxie/ischémie) (Almendros et al. 2014; Navarrete-Opazo and Mitchell 2014). Ces phénomènes adaptatifs ont été récemment suggérés chez le patient SAOS où une hypertrophie de la SG cérébrale a été rapporté (Rosenzweig et al. 2013; Baril et al. 2017) bien qu'une multitude de facteurs puissent rentrer en compte pour expliquer la mise en place de ces processus adaptatifs/maladaptatifs, tels que le stade et la sévérité du SAOS, la réserve cognitive du patient (capacité du cerveau à essayer activement d'affronter ou de compenser les effets de la pathologie, Stern (2002)) ainsi que sa susceptibilité idiosyncratique (disposition personnelle à réagir à un stimulus) (Lavie (2015); Rosenzweig et al. (2015); Rosenzweig and Morrell (2017)). Les modifications anatomiques cérébrales pourraient ainsi expliquer les altérations cognitives précédemment évoquées (Rosenzweig et al. 2015).

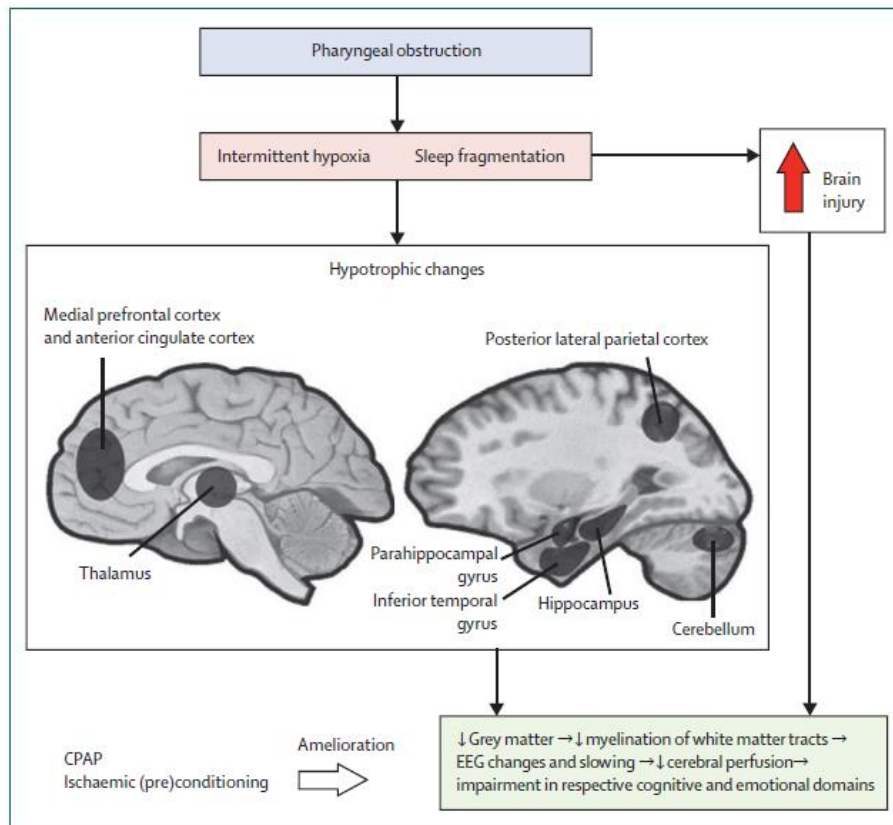


Figure 15. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et altérations structurelles cérébrales (d'après Rosenzweig et al. (2015)). Selon ces auteurs, l'hypoxie intermittente et la fragmentation du sommeil issues des collapsus pharyngés répétés aboutissent à des lésions cérébrales et notamment en des changements hypotrophiques cérébraux. S'ensuivent des déficits cognitifs et émotionnels qui peuvent être améliorés par traitement par pression positive continue (CPAP) et (pré)conditionnement ischémique.

Ainsi, Castronovo et al. (2014) ont mis en évidence une réduction diffuse de l'intégrité des fibres de la SB au niveau de nombreuses régions cérébrales, corrélée à des altérations cognitives concernant la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives chez des patients souffrant d'un SAOS sévère. Alors que 3 mois de traitement par PPC ne permettaient qu'une amélioration partielle de l'intégrité de la SB, ces auteurs ont rapporté une réversibilité presque complète des altérations de celle-ci après 12 mois de suivi, conjointement à une amélioration significative des aptitudes cognitives précédemment citées (Castronovo et al. 2014). Canessa et al. (2011) ont, quant à eux, mis en évidence une réduction du volume de la SG cérébrale dans 3 clusters (cortex pariétal postérieur gauche, gyrus frontal supérieur droit et gyrus parahippocampique gauche) chez des sujets ayant un SAOS sévère comparativement à des sujets contrôles et ont rapporté des altérations cognitives concomitantes concernant la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives chez ces patients. Entre autres, le volume de SG

dans les 3 clusters précédemment cités était négativement corrélé avec le nombre d'erreurs au test de Stroop (Stroop 1935) évaluant les fonctions exécutives. La sévérité de la pathologie (IAH et temps avec SpO₂ nocturne < 90%) était inversement corrélé avec le volume de matière grise concernant le cortex pariétal postérieur gauche (Canessa et al. 2011). Ces auteurs rapportent également une augmentation du volume total de SG cérébrale chez ces patients SAOS après 3 mois de traitement par PPC alors que 5 clusters spécifiques (2 clusters hippocampiques et 3 clusters frontaux) sont sujets à une augmentation du volume de SG (Canessa et al. 2011). Une amélioration des performances cognitives relatives à la mémoire, l'attention et les fonctions cognitives ont été également mises en évidence (Canessa et al. 2011). Ces deux études démontrent donc que le SAOS sévère est associé à des altérations anatomiques cérébrales qui contribuent certainement au déclin cognitif de ces patients, un traitement à long terme pouvant être nécessaire pour inverser ces altérations structurelles et cognitives (Canessa et al. 2011; Castronovo et al. 2014; Rosenzweig et al. 2015).

Bien que le lien entre modifications anatomiques cérébrales et troubles cognitifs semble exister chez les patients SAOS, une revue systématique de la littérature récente (Celle et al. 2016) s'intéressant aux études utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) afin de détecter ces modifications anatomiques (volume de SG par *voxel-based morphometry*, VBM) a remis en cause leur existence. Ces auteurs pointent du doigt les faiblesses méthodologiques associées à ces investigations comme la faible taille des échantillons ou la précision du modèle statistique employé. En se basant sur ces critères méthodologiques, seules 3 études ont rapporté des résultats robustes mais contradictoires concernant la preuve d'altérations anatomiques cérébrales chez les patients SAOS (Celle et al. 2016). Deux d'entre elles mettaient tout de même en évidence une réduction du volume de SG cérébrale (concernant le gyrus temporal moyen droit et le cervelet chez Morrell et al. (2010) et l'hippocampe droit chez Torelli et al. (2011)) alors que la troisième (Joo et al. 2010b) rapportait seulement une réduction de sa concentration (images non-modulées).

Dans une méta-analyse se concentrant sur les altérations structurelles (perte de SG par VBM) et fonctionnelles (activation anormale de clusters par IRM fonctionnelle au repos ou en réponse à une tâche) cérébrales associées au SAOS, Tahmasian et al. (2016) ont mis en évidence 2 clusters d'intérêt situés dans l'amygdale/hippocampe droit et le

cortex insulaire droit. Ces auteurs ont ensuite cherché quels types de tâche étaient fortement susceptibles d'activer ces 2 régions cérébrales. L'amygdale/hippocampe droit était associé au traitement affectif et émotionnel, la perception et l'intéroception, les processus liés à la mémoire et les fonctions somato-sensorielles alors que le cortex insulaire droit était associé au traitement somato-sensoriel, et en particulier celui de la douleur (Tahmasian et al. 2016). Ceux-ci ont également rapporté une co-activation de nombreuses régions cérébrales avec l'amygdale/hippocampe droit et le cortex insulaire droit, ce qui suggère une altération profonde du traitement perceptif et somato-sensoriel (Tahmasian et al. 2016). Enfin, ces auteurs suggèrent une connectivité anormale entre les différentes structures cérébrales, ce qui pourrait expliquer les altérations liées à l'affect, l'attention, le traitement de l'information et le contrôle visuo-moteur précédemment évoqués chez ces patients (Rosenzweig et al. 2015; Bucks et al. 2013).

Plusieurs études suggèrent que les altérations hémodynamiques cérébrales (réduction du débit sanguin cérébral (DSC) et de la réactivité cérébrovasculaire) rapportées au repos chez les patients SAOS seraient à l'origine des modifications structurelles précédemment évoquées et participeraient également au déclin cognitif de ceux-ci (Joo et al. 2007; Yadav et al. 2013; Shiota et al. 2014; Innes et al. 2015; Buterbaugh et al. 2015), les sujets souffrant d'une forme sévère du syndrome étant particulièrement touchés par ces altérations (Baril et al. 2015). Ainsi, dans une étude utilisant l'IRM et se focalisant conjointement sur les modifications structurelles cérébrales par VBM et les altérations de perfusion cérébrale par *arterial spin labeling* (ASL, marquage de spins artériels), Innes et al. (2015) n'ont pas rapporté de différence structurelle entre les sujets SAOS et contrôles investigués. En revanche, les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère présentaient une réduction de la perfusion cérébrale dans 3 clusters (comprenant notamment l'hippocampe et le gyrus parahippocampique droit). Ces auteurs émettent donc l'hypothèse que les perturbations de perfusion cérébrale interviennent avant et sont possiblement à l'origine de futurs changements structuraux (Innes et al. 2015). Chen et al. (2017) ont rapporté un DSC global inférieur chez des patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère ($46.4 \pm 7.3 \text{ mL}\cdot 100\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) comparativement à des sujets contrôles ($50.6 \pm 5.2 \text{ mL}\cdot 100\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) alors que la performance cognitive globale (mesurée à l'aide du *Cognitive Abilities Screening Instrument*, Teng et al. (1994)) était inférieure chez les sujets SAOS. Ce travail démontre

également une corrélation entre cette performance cognitive et les valeurs de DSC régional au niveau du gyrus frontal moyen droit (Chen et al. 2017). Ces auteurs suggèrent ainsi qu'un faible DSC et la déficience cognitive associée partagent un lien de cause à effet (Chen et al. 2017). Les altérations du DSC évoqués chez les patients SAOS semblent cependant être réversibles grâce au traitement par PPC lorsque la durée du traitement et la compliance des patients à celui-ci sont importantes (Shiota et al. 2014; Kim et al. 2017).

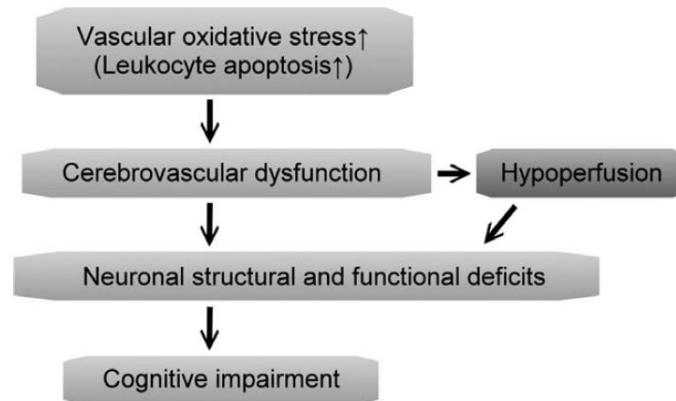


Figure 16. Altérations du débit sanguin cérébral et conséquences cognitives (d'après Chen et al. (2017)). Selon ces auteurs, le faible débit sanguin cérébral (hypoperfusion) aurait un lien de causalité avec les troubles cognitifs rencontrés chez les patients SAOS, notamment à la suite d'altérations structurelles et fonctionnelles cérébrales.

La réactivité cérébrovasculaire (RCV) représente la capacité des vaisseaux cérébraux à s'adapter à la demande métabolique cérébrale et à maintenir une perfusion adéquate lorsque se produisent des variations des niveaux sanguins d'oxygène ou de dioxyde de carbone. L'étude de la RCV chez le patient SAOS est particulièrement intéressante puisque une réduction de la RCV est associée à un risque accru d'AVC (Stevenson et al. 2010), le SAOS étant lui-même un facteur de risque indépendant pour la survenue de cette complication cérébrovasculaire (Yaggi et al. 2005). Le CO₂ est considéré comme le stimulus le plus adéquat afin de mesurer la RCV (Fierstra et al. 2013). Plusieurs études ont rapporté une altération de la RCV au CO₂ chez le patient SAOS en utilisant le doppler transcrânien en réponse à une apnée (Diomedi et al. 1998; Placidi et al. 1998) ou à l'inhalation d'un mélange enrichi en CO₂ (Reichmuth et al. 2009) malgré des résultats contradictoires (Urbano et al. 2008). L'IRM fonctionnelle a également permis de mettre en évidence une altération de la RCV au CO₂ chez ces patients (Prilipko et al. 2014; Buterbaugh et al. 2015). Jusqu'ici, seule une étude (Schytz

et al. 2013) s'est intéressée à la RCV au CO₂ au niveau du cortex préfrontal chez le patient SAOS adulte en utilisant la NIRS sans mettre en évidence de différence entre sujets SAOS et contrôles. Cependant, ce travail présente une limitation méthodologique majeure puisque l'augmentation du niveau de CO₂ n'était pas contrôlée pendant l'évaluation de la RCV, les changements hémodynamiques rapportés (HbO₂ et HbTot) n'étant pas normalisés à celui de la pression de fin d'expiration en CO₂ (P_{ET,CO₂}). En utilisant la spectroscopie de diffusion, une technique optique permettant l'évaluation du DSC, (Busch et al. 2016) ont démontré une réduction de la RCV au CO₂ au niveau du cortex préfrontal chez les enfants atteints d'un SAOS comparés aux enfants contrôles. Le SAOS est associé à une baisse de la production et de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO), vasodilatateur relâché par les cellules endothéliales (Levy et al. 2015). La vasodilatation hypercapnique étant un processus dépendant de l'endothélium, Reichmuth et al. (2009) suggèrent que la réduction de la RCV au CO₂ soit une manifestation de la dysfonction endothéliale induite par le SAOS précédemment mise en évidence (Ip et al. 2004). Les études s'intéressant à l'effet du traitement par PPC sur la RCV au CO₂ chez le patient SAOS présentent des résultats divergents. Alors que Diomedes et al. (1998) ont rapporté une amélioration de la RCV au CO₂ au niveau de l'artère cérébrale moyenne après seulement une nuit de traitement, d'autres études rapportent des résultats plus contrastés comme Prilipko et al. (2014) où seule une région cérébrale (le thalamus) est sujette à amélioration après 2 mois d'intervention. Ainsi, l'effet du traitement par PPC sur la RCV au CO₂ chez le patient SAOS semble dépendre de sa durée, des régions cérébrales investiguées et de la méthodologie employée.

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et aptitude à l'exercice

La consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$ ou $\dot{V}O_{2pic}$) représente le plus grand débit d'oxygène pouvant être prélevé et consommé par l'organisme durant un exercice intense et est fréquemment utilisé comme un indicateur de la capacité cardiorespiratoire d'un individu (Bassett and Howley 2000). Plusieurs études ont rapporté que le SAOS est associé à une moindre capacité cardiorespiratoire (un plus faible $\dot{V}O_{2pic}$) à l'exercice (Vanuxem et al. 1997; Lin et al. 2006; Nanas et al. 2010; Chien et al. 2012), malgré des résultats contradictoires ne mettant pas en évidence une telle altération (Kaleth et al. 2007; Hargens et al. 2008; Rizzi et al. 2010; Rizzi et al. 2013).

Une association dose-dépendante a même été rapportée entre la sévérité du SAOS et la réduction du $\dot{V}O_{2pic}$ (Beitler et al. 2014) ou celle de la puissance maximale aérobie (Grote et al. 2004). Inversement, Rizzi et al. (2013) suggèrent que l'obésité, et non le SAOS, influence de manière indépendante la capacité cardiorespiratoire à l'exercice, ces auteurs ne rapportant pas de différence de $\dot{V}O_{2pic}$ entre sujets SAOS obèses et sujets obèses sans SAOS, de même que pour les participants SAOS ou non-SAOS normopondérés.

Alors que l'activité physique est reconnue comme un moyen de prise en charge efficace du SAOS afin de réduire la sévérité de celui-ci et la somnolence diurne associée (Iftikhar et al. 2017), le niveau d'activité physique spontanée mesuré objectivement des patients SAOS semble être plutôt faible (Kline et al. 2011; Diamanti et al. 2013; Mendelson et al. 2016). Peppard and Young (2004) ont démontré que le manque d'exercice était associé à la sévérité du SAOS, indépendamment de la morphologie du sujet (IMC et plis cutanés), ce qui a été confirmé par mesure objective du niveau d'activité physique (Chasens et al. 2011; Verwimp et al. 2013). Ce faible niveau de pratique impacte très certainement de manière négative la capacité cardiorespiratoire à l'exercice de ces patients (Hargens et al. 2008). La somnolence diurne excessive ne semble pas être associée à une réduction du niveau d'activité physique (Chasens et al. 2011; Verwimp et al. 2013), au contraire des symptômes de fatigue rapportés par les patients, notamment chez ceux qui ne sont engagés dans aucune activité physique (Simpson et al. 2015). Aguiard et al. (1998) ont également suggéré un lien entre fatigue subjective et réduction de la condition physique chez le patient SAOS alors que des facteurs émotionnels comme la peur du mouvement pourrait expliquer les comportements sédentaires des patients SAOS (Igelstrom et al. 2013).

L'altération de la tolérance à l'exercice chez le patient SAOS semble multifactorielle. L'hypoxie, les éveils-intrasommeil et la pression intrathoracique négative excessive liée aux efforts respiratoires peuvent être délétères pour le système cardiovasculaire et sont probablement à l'origine du remodelage et de la dysfonction cardiaque associés au SAOS (Drager et al. 2007; Korcarz et al. 2016). Lin et al. (2006) ont rapporté une réduction du $\dot{V}O_{2pic}$ ainsi qu'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule droit chez ces patients. Une réduction du pouls en O_2 à l'exercice maximal chez le patient SAOS a été également rapportée (Lin et al. 2006; Ozturk et al. 2005) et

suggère une réduction du volume d'éjection systolique et une dysfonction ventriculaire gauche à l'exercice. Ainsi, une dysfonction cardiaque pourrait expliquer, au moins en partie, la faible capacité à l'exercice des patients SAOS.

L'augmentation de l'activité sympathique, notamment attribuable à l'hypoxie intermittente, et les variations brusques de pression sanguine durant le sommeil résulteraient en une désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques (Grote et al. 2000), ce qui pourrait expliquer l'incompétence chronotrope et la faible fréquence cardiaque (FC) à l'exercice maximal chez le SAOS rapportée par Kaleth et al. (2007). Ces résultats sont renforcés par ceux de Grote et al. (2004) chez qui la sévérité du SAOS est inversement corrélée à la FC à l'exercice maximal, de même que la puissance maximale aérobie. Hargens et al. (2008) ont également rapporté une réduction de la FC de récupération chez le patient SAOS, qui pourrait témoigner à nouveau de l'hyperactivité sympathique mais également à une réduction de l'activité parasympathique, reflétant un déséquilibre du contrôle autonome de la FC chez ceux-ci. Chien et al. (2012) ont rapporté une corrélation inverse entre le taux de protéine C réactive et la FC de récupération, ces auteurs suggérant que l'inflammation systémique puisse affecter le système nerveux autonome, le $\dot{V}O_{2pic}$ et la FC maximale étant également plus faibles chez les patients SAOS comparés aux sujets contrôles. Récemment, Quadri et al. (2017) ont proposé qu'une dysfonction du système nerveux autonome puisse participer à l'altération de la capacité à l'exercice du patient SAOS. Ces auteurs ont en effet démontré une réduction de l'activité sympathique associée à une augmentation du $\dot{V}O_{2pic}$ chez des patients souffrant d'un SAOS sévère après 2 mois de traitement par PPC.

La dysfonction endothéliale démontrée chez le SAOS (Ip et al. 2004) semble pouvoir également participer à la réduction de la tolérance à l'exercice de ces patients. A l'exercice, le débit sanguin au niveau des muscles squelettiques augmente afin de combler la demande musculaire en O_2 (Andersen and Saltin 1985). Une altération de la réponse vasodilatatrice NO-dépendante, provenant de la réduction de la production de NO au niveau des cellules endothéliales, pourrait participer à la réduction de l'apport en O_2 au niveau musculaire et expliquer les niveaux de pression systémique supérieurs à l'exercice chez ces sujets SAOS (Tryfon et al. 2004; Grote et al. 2004; Kaleth et al. 2007).

Plusieurs études ont également rapporté des modifications du métabolisme musculaire ou de la typologie des fibres musculaires chez le patient SAOS, bien que ces résultats soient parfois discordants. Sur le plan métabolique, Vanuxem et al. (1997) ont ainsi rapporté une moindre lactatémie maximale et une clairance du lactate post-exercice ralentie, proposant que la limitation à l'exercice des sujets SAOS provienne de facteurs musculaires. Bonanni et al. (2004) ont constaté une augmentation supérieure de la lactatémie lors d'un exercice réalisé à même puissance absolue suggérant une accumulation anormale du lactate chez le SAOS alors que la clairance du lactate post-exercice était également ralentie chez ces patients. Une activité supérieure de la cytochrome C-oxydase et de la phosphofructokinase ont été rapportées au sein des fibres musculaires des patients SAOS (Sauleda et al. 2003). En ce qui concerne la typologie des fibres musculaires, une augmentation du diamètre des fibres de type II dans le vaste latéral (Sauleda et al. 2003) et une augmentation de la proportion de fibres de type IIa/IIx et IIx au niveau du tibial antérieur (Wahlin Larsson et al. 2008) ont été rapportées. En revanche, Ferini-Strambi et al. (1998) ne rapportent pas de modification de la distribution et du diamètre des fibres musculaires dans le vaste latéral. Alors que l'augmentation de la micro-vascularisation musculaire rapportée par Wahlin Larsson et al. (2008) paraît paradoxale, les modifications de typologie et de métabolisme musculaire chez le SAOS pourraient s'expliquer par l'exposition chronique à l'hypoxie et par le déconditionnement de ces patients (Sauleda et al. 2003; Vanuxem et al. 1997; Wahlin Larsson et al. 2008).

Au cours d'un exercice incrémental maximal, Chien et al. (2013) ont tenté de déterminer les changements d'activation musculaire grâce à l'électromyographie de surface en déterminant le RMS (root mean square) et la fréquence médiane du signal EMG. Alors que le $\dot{V}O_{2pic}$ était inférieur chez les patients SAOS en comparaison aux sujets contrôles, le RMS (normalisé à la consommation d'oxygène) augmentait chez ces derniers contrairement aux patient SAOS à l'exercice maximal, notamment au niveau du quadriceps. Ces résultats suggèrent une incapacité des sujets SAOS à assurer le recrutement d'unités motrices supplémentaires pendant un exercice incrémental. Le fait que la cinétique de la fréquence médiane du signal EMG soit similaire entre les 2 groupes au cours de l'exercice suggère une fatigue musculaire comparable entre SAOS et contrôles et suggère donc la participation de la composante centrale de la fatigue

neuromusculaire dans l'intolérance à l'effort des patients SAOS. Bien que ces auteurs soulignent qu'une dysfonction neuromusculaire puisse contribuer à la réduction de la tolérance à l'exercice des patients SAOS, l'utilisation de la stimulation électrique ou magnétique aurait permis d'explicitier l'implication de la composante centrale de la fatigue neuromusculaire dans cette limitation à l'effort.

Plusieurs travaux suggèrent que les altérations hémodynamiques et anatomiques cérébrales évoquées précédemment puissent impacter négativement la réponse à l'exercice des patients souffrant d'un SAOS. Yadav et al. (2013) ont mis en évidence une diminution du DSC au niveau du pont qui régule l'activité cardiovasculaire et respiratoire ainsi qu'au niveau des pédoncules cérébelleux et des fibres ponto-cérébelleuses qui participent à la coordination motrice et à la régulation autonome. La régulation cardiovasculaire pourrait être également impactée par les atteintes anatomiques associées au SAOS, Macey et al. (2008) rapportant en effet des dommages touchant la SB du cortex cingulaire, du cortex préfrontal ventromédian, de l'amygdale et des noyaux profonds du cervelet, toutes ces structures étant impliquées dans le contrôle cardiovasculaire. Ces résultats sont renforcés par ceux de Kumar et al. (2012) qui rapportent également des atteintes anatomiques cérébrales concernant le cortex cingulaire et le cortex préfrontal ventromédian. En s'intéressant à l'intégrité de la SG en mesurant l'épaisseur corticale, Joo et al. (2013) ont mis en évidence un amincissement du cortex insulaire, cingulaire et préfrontal ventromédian qui pourrait également perturber la réponse cardiovasculaire à l'exercice des patients SAOS.

Alors que les altérations hémodynamiques cérébrales évoquées précédemment ont été mesurées au repos chez les patients SAOS, l'impact du débit sanguin et de l'oxygénation cérébrale sur la tolérance à l'exercice a été mis en évidence dans différentes pathologies (Rooks et al. 2010), notamment chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (IC). Alors que l'oxygénation ($[HbO_2]$) et la perfusion ($[HbTot]$) cérébrale (mesurées par NIRS au niveau du PFC) des sujets contrôles et des patients IC de classe II augmentaient au cours de l'effort, ces variables hémodynamiques diminuaient à l'exercice maximal chez les patients les plus sévères (IC de classe III, Fu et al. (2011)). Ces auteurs rapportent également une association entre l'augmentation de $[HbTot]$ à l'exercice maximal et le $\dot{V}O_{2pic}$, celui-ci étant inférieur chez les patients IC de classe III. Ces résultats suggèrent que l'atténuation de la réponse cérébrovasculaire à

l'exercice de ces derniers participe à leur intolérance à l'exercice (Fu et al. 2011). Jusqu'ici négligées, Brassard and Gustafsson (2016) ont récemment proposé que la perfusion et l'oxygénation cérébrale puissent être considérées comme des facteurs clé de l'intolérance à l'exercice dans l'IC, notamment par le biais du développement de la composante centrale de la fatigue neuromusculaire. L'impact de l'oxygénation cérébrale sur la tolérance à l'exercice a également été démontré chez les patients BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive). En effet, les patients souffrant d'une réduction de la tolérance à l'exercice présentaient une incapacité d'augmenter leur oxygénation cérébrale ([HbO₂] évaluée par NIRS) durant l'effort (Oliveira et al. 2012). Une supplémentation en O₂ (FiO₂ 0.40) permettait de corriger ce phénomène, résultant en une amélioration de la tolérance à l'exercice chez ceux-ci (Oliveira et al. 2012).

Contrairement à l'exercice global, la performance musculaire lors d'un exercice impliquant un muscle périphérique locomoteur a été très peu investiguée chez le patient SAOS jusqu'ici. La fonction des muscles respiratoires a fait l'objet d'une attention particulière dans cette pathologie car ils sont particulièrement sollicités lors des événements respiratoires nocturnes, ce qui pourrait à la fois simuler un entraînement mais également résulter en une fatigue accrue (Gea et al. 2012). Les muscles respiratoires présentent en effet une fatigabilité supérieure chez les patients SAOS en comparaison à ceux des sujets contrôles, alors que la force de ceux-ci apparaît globalement maintenue (Barreiro et al. 2007; Aran et al. 1999; Chien et al. 2010). Barreiro et al. (2007) expliquent ces résultats par une récupération insuffisante au cours de la nuit du fait des efforts respiratoires consentis, malgré une augmentation de la proportion des fibres de type I (phénotype musculaire davantage résistant à la fatigue) chez les patients SAOS. Une seule étude a démontré une dysfonction musculaire périphérique chez les patients SAOS (Chien et al. 2010). Ces auteurs rapportent une force maximale et une endurance du quadriceps inférieures chez ces patients en comparaison aux sujets contrôles lors d'un exercice isocinétique. Néanmoins, la méthodologie employée (notamment les techniques de stimulation) ne permet pas de différencier l'origine (centrale *versus* périphérique) de ces altérations. Cette dysfonction musculaire pourrait également provenir des modifications structurelles et métaboliques précédemment évoquées au sein du muscle squelettique des patients SAOS (Sauleda et al. 2003).

Les modifications cérébrales, notamment structurelles, précédemment évoquées chez le SAOS pourraient contribuer à la dysfonction musculaire périphérique par le biais d'un déficit d'activation centrale. Joo et al. (2013) ont rapporté un amincissement du cortex au niveau du gyrus précentral correspondant à l'aire motrice primaire alors que Macey et al. (2008) suggèrent une altération des axones provenant de cette région corticale. Ces auteurs rapportent également une altération de l'intégrité du faisceau corticospinal qui contient les axones corticospinaux transmettant la commande motrice du cortex cérébral jusqu'aux motoneurones de la moelle épinière. Les modifications structurelles concernant le cervelet rapportées par Morrell et al. (2010) pourraient également participer à une dysfonction motrice selon ceux-ci, cette structure étant particulièrement impliquée dans le contrôle du mouvement (Bastian 2006).

Plusieurs études utilisant la TMS afin d'évaluer les muscles périphériques chez les patients SAOS ont permis de mettre en évidence des altérations corticospinales chez ceux-ci. Ces études se sont intéressées au premier interosseux dorsal de la main, et rapportent généralement une réduction de l'excitabilité corticospinale (une réduction de l'amplitude des MEPs mais non-normalisés à l'onde M et une augmentation du seuil moteur de repos (RMT), Das et al. (2013); Joo et al. (2010a); Lanza et al. (2015)) mais surtout une augmentation de l'inhibition intracorticale (une augmentation de la durée de la SP, Civardi et al. (2004); Das et al. (2013); Grippo et al. (2005); Joo et al. (2010a)) chez ces patients. Cependant, ces évaluations ont été réalisées au repos (sur muscle relâché) ou à de faibles intensités de contractions musculaires où l'excitabilité des neurones corticaux et spinaux est moindre (Todd et al. 2003). De plus, ces études n'ont pas investigué l'impact de la fatigue induite par l'exercice sur ces adaptations corticospinales, celles-ci pouvant également être dépendantes du groupe musculaire étudié (Gruet et al. 2014b).

A retenir sur le chapitre 'Syndrome d'apnées obstructives du sommeil'

- Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est associé à des troubles cognitifs relatifs aux capacités d'attention et de vigilance, à la mémoire visuelle et verbale à long terme, aux capacités visuo-spatiales et constructives et aux fonctions exécutives, mettant en évidence l'effet délétère de ce syndrome sur le fonctionnement cérébral.
- Une étude a rapporté une dysfonction musculaire périphérique (réduction de la force maximale et de l'endurance du quadriceps) chez les patients SAOS. Les techniques d'investigation employées n'ont cependant pas permis de déterminer l'origine périphérique ou centrale de ces altérations.
- Certaines altérations structurelles cérébrales évoquées chez les patients SAOS pourraient contribuer à cette dysfonction musculaire.
- Les études ayant utilisé la stimulation magnétique transcrânienne chez les patients SAOS ont rapporté une diminution de l'excitabilité corticospinale et une augmentation de l'inhibition intracorticale mais leurs conséquences à l'exercice demeurent inconnues.
- Bien que discutée, une altération de la tolérance à l'exercice (une réduction du $\dot{V}O_{2pic}$) a été précédemment rapportée chez les patients SAOS et plusieurs facteurs explicatifs ont été avancés.
- Les altérations hémodynamiques et structurelles cérébrales évoquées chez les patients SAOS pourraient impacter négativement la réponse à l'exercice de ces patients.
- Le rôle d'une altération du débit sanguin et de l'oxygénation cérébrale sur la tolérance à l'exercice a été mis en évidence dans plusieurs pathologies. Alors que le SAOS est associé à des altérations hémodynamiques cérébrales au repos, l'impact de ces altérations à l'exercice reste à investiguer.

**DEUXIEME PARTIE: CONTRIBUTION
PERSONNELLE**

Objectifs scientifiques

Cette revue de littérature met en évidence que la composante centrale de la fatigue neuromusculaire semble jouer un rôle prépondérant dans la limitation de la performance à l'exercice en condition d'hypoxie sévère. La réduction de la disponibilité cérébrale en O_2 est très certainement impliquée dans le développement accru de la fatigue supraspinale en hypoxie sévère et participe ainsi à la limitation précédemment évoquée. Alors qu'une exposition prolongée à la haute altitude semble entraîner une amélioration de la disponibilité cérébrale en O_2 participant à l'atténuation de la fatigue supraspinale développée lors d'un exercice impliquant une masse musculaire importante (e.g. exercice sur ergocycle), l'effet d'une telle exposition sur le développement de la fatigue centrale et supraspinale au cours d'un exercice impliquant une masse musculaire réduite restent à préciser. Du fait de résultats contradictoires, l'effet de l'hypoxie et de la durée d'exposition sur les paramètres d'excitabilité et d'inhibition corticospinale restent également à éclaircir.

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, caractérisé notamment par une hypoxie intermittente nocturne, semble avoir des conséquences systémiques délétères sur la fonction musculaire périphérique bien que celle-ci ait été très peu investiguée en comparaison à la fonction des muscles respiratoires. Les modifications structurelles cérébrales associées à ce syndrome pourraient contribuer à cette dysfonction musculaire périphérique. Des altérations de la fonction neuromusculaire d'origine centrale, au repos, ont également été démontrées chez ces patients mais leurs répercussions à l'exercice restent inconnues. Malgré des résultats discordants, une réduction de la tolérance à l'exercice (une réduction du $\dot{V}O_{2pic}$) chez les patients souffrant d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil a été rapportée. Ce syndrome est également associé à des altérations du débit sanguin cérébral et de la réactivité cérébrovasculaire au repos, ce qui pourrait impacter négativement la réponse à l'exercice de ces patients. De plus, les altérations de l'oxygénation cérébrale semblent participer à la réduction de la tolérance à l'exercice dans d'autres contextes pathologiques.

Cette revue de littérature met également en évidence que nous disposons de techniques d'investigation de la fonction neuromusculaire applicables à la fois chez le

sujet sain et chez le patient. Les techniques de neurostimulation présentées au cours de cette revue de littérature et utilisées durant cette thèse permettent de différencier l'origine périphérique, centrale ou supraspinale des modifications de la fonction neuromusculaire se produisant à l'exercice. Nous avons également mis en lumière que la spectroscopie proche infrarouge, du fait des différents avantages qu'elle présente, est une technique particulièrement appropriée afin d'étudier la réponse hémodynamique et l'oxygénation cérébrale à l'exercice.

Dans un premier temps, nous avons évalué l'impact d'un et cinq jours d'exposition à une altitude de 4350 m sur la fatigue centrale et supraspinale et sur les paramètres d'excitabilité et d'inhibition corticospinale induite par un exercice de flexions isométriques intermittentes du coude chez le sujet sain. La stimulation électrique périphérique et la stimulation magnétique transcrânienne ont été utilisées pour évaluer la fatigue périphérique, centrale et supraspinale. L'oxygénation cérébrale et musculaire ont été mesurées par spectroscopie proche infrarouge (**publication 1**).

Nous avons ensuite évalué l'impact du syndrome d'apnées obstructives du sommeil sur la fonction musculaire (force et endurance) ainsi que sur les mécanismes périphériques et centraux de la fatigue neuromusculaire lors d'un exercice isométrique du quadriceps. La stimulation électrique du nerf fémoral et la stimulation magnétique transcrânienne ont été utilisées pour évaluer les mécanismes périphériques, centraux et supraspinaux de la fonction neuromusculaire (**publication 2**). Nous nous sommes intéressés aux conséquences du syndrome d'apnées obstructives du sommeil sur l'oxygénation cérébrale mesurée par spectroscopie proche infrarouge durant un test d'effort incrémental maximal sur ergocycle et lors d'un test de réponse à l'hypercapnie au repos, ainsi que leur potentielle répercussion sur la tolérance à l'exercice dans la même population de patients (**publication 3**). Enfin, nous avons évalué l'influence de 8 semaines de traitement en ventilation par pression positive continue sur les altérations cérébrales à l'exercice en lien avec ce syndrome (**publications 2 et 3**).

Méthodologie générale

Evaluations de la fonction neuromusculaire

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'impact de l'hypoxie sur la fonction neuromusculaire lors d'un exercice des fléchisseurs du coude réalisé en plaine et suite à 1 et 5 jours d'exposition à l'altitude chez le sujet sain (*publication 1*). Nous avons également investiguer la fonction neuromusculaire lors d'un exercice des extenseurs du genou chez le sujet SAOS en comparaison à des sujets contrôles, avant et après traitement par PPC (*publication 2*).

Dispositifs expérimentaux

Publication 1

Les sujets ont réalisé un exercice de flexions isométriques du coude jusqu'à épuisement dans 3 conditions expérimentales différentes: une première session réalisée en normoxie puis 2 sessions réalisées à 4350 m d'altitude, après 1 et 5 jours d'exposition. Les sujets ont réalisé cette tâche en étant assis, la main droite en supination. L'angle au niveau du coude et de l'épaule était fixé à 90°. La force volontaire ou évoquée par stimulation est mesurée via une jauge de contrainte (Captels, St. Mathieu deTreviers, France).



Figure 17. Dispositif expérimental utilisé pour l'évaluation de la fonction neuromusculaire lors d'un exercice des fléchisseurs du coude.

Publication 2

Les patients SAOS et les sujets contrôles ont réalisé un exercice d'extensions isométriques du genou jusqu'à épuisement, avant et après 8 semaines de traitement par pression positive continue ou 8 semaines de période contrôle. Les sujets ont réalisé cette tâche en étant assis avec l'angle de la hanche et du genou fixé à 90°. La force volontaire ou évoquée par stimulation est mesurée via une jauge de contrainte (Captels, St. Mathieu deTreviers, France), la jambe droite des sujets étant attachée ~ 3 cm au-dessus de la malléole externe.

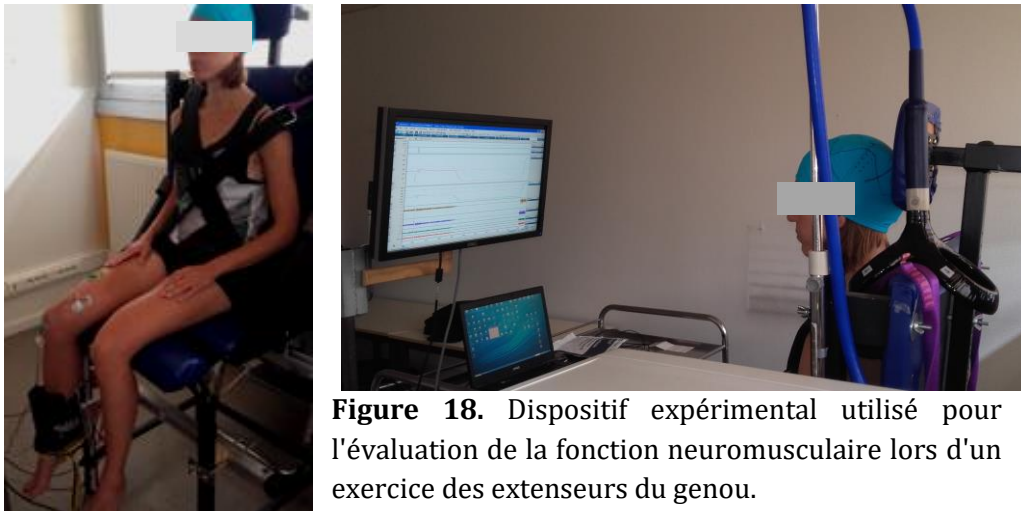


Figure 18. Dispositif expérimental utilisé pour l'évaluation de la fonction neuromusculaire lors d'un exercice des extenseurs du genou.

Electromyographie de surface

Concernant la *publication 1*, les signaux EMG du biceps brachial, du brachio-radial et du triceps brachial ont été enregistrés. En ce qui concerne la *publication 2*, les signaux EMG du vaste médial, du droit fémoral, du vaste latéral et du biceps fémoral ont été enregistrés. Des électrodes de surface de 20 mm ont été utilisées (Contrôle Graphique Medical, Brie-Comte-Robert, France). Afin de diminuer l'impédance entre les différentes paires d'électrodes ($< 5k\Omega$), un rasage et une légère abrasion de la peau sont réalisés avant que celle-ci soit nettoyée avec de l'alcool. Les électrodes étaient positionnées selon les recommandations SENIAM (Hermens et al. 2000). Le signal EMG est amplifié, filtré (5 Hz-1 kHz) et enregistré à une fréquence d'échantillonnage de 2 kHz (BioAmp et PowerLab, ADInstruments, Bella Vista, Australie).

Stimulation électrique périphérique

Concernant la *publication 1*, la stimulation électrique a été délivrée au niveau du plexus brachial via une électrode située dans la fosse supra-claviculaire (électrode de 20 mm, Contrôle Graphique Medical) et une autre électrode située sur l'acromion (patch en gel de 5 cm × 5 cm, Compex SA, Ecublens, Suisse). Nous avons utilisé une intensité correspondant à 130 % de l'intensité optimale de stimulation (i.e. l'intensité à laquelle l'onde M évoquée au niveau du biceps brachial est maximale). Nous avons également utilisé la stimulation électrique au niveau du biceps brachial via une électrode située à mi-distance entre le bord antérieur du deltoïde et le pli du coude (électrode de 20 mm, Contrôle Graphique Medical) et une autre électrode située sur le tendon bicipital (patch en gel de 10 cm × 5 cm, Compex SA). Une intensité de 130 % de l'intensité optimale de stimulation (i.e. l'intensité à laquelle la réponse mécanique évoquée par une stimulation au niveau du biceps brachial est maximale) a été utilisée. Comme évoqué précédemment, la stimulation électrique du muscle était ici nécessaire pour mesurer la réponse mécanique des fléchisseurs du fait de la co-activation des fléchisseurs et des extenseurs du coude suite à la stimulation électrique du plexus brachial (nerf musculocutané, Todd et al. (2003)).

En ce qui concerne la *publication 2*, la stimulation électrique a été délivrée au niveau du nerf fémoral via une électrode (20 mm, Contrôle Graphique Medical) pressée par l'expérimentateur dans le triangle fémoral afin de minimiser l'intensité de stimulation et l'inconfort associé (Cattagni et al. 2017) et une autre électrode placée dans le pli fessier (patch en gel de 10 cm × 5 cm, Compex SA). Nous avons utilisé une intensité correspondant à 130 % de l'intensité optimale de stimulation (i.e. l'intensité à laquelle la réponse mécanique et l'onde M concernant les différents chefs musculaires du quadriceps évoquées par la stimulation du nerf fémoral sont maximales).

Stimulation magnétique transcrânienne

Un stimulateur magnétique (Magstim 200, The Magstim Company, Dyfed, UK) a été utilisé afin de stimuler le cortex moteur. Comme nous l'avons évoqué

précédemment, la détermination du site puis de l'intensité optimale de stimulation sont nécessaires à l'utilisation de la TMS au cours d'un protocole de fatigue.

Concernant la *publication 1*, une bobine circulaire (90 mm de diamètre) a été placée sur le crâne des participants de manière à activer le cortex moteur gauche (côté opposé à celui réalisant la tâche fatigante). Le site optimal de stimulation correspondait au site pour lequel l'amplitude des MEPs au niveau du biceps brachial et du brachio-radial était maximale lors de flexions isométriques du coude réalisées à 20% FMV et une intensité de stimulation fixée à 70% de la puissance maximale du stimulateur. De manière similaire, le site optimal de stimulation correspondait au site pour lequel l'amplitude des MEPs au niveau des différents chefs du quadriceps était maximale lors d'extensions isométriques du genou réalisées à 10% FMV et une intensité de stimulation fixée à 60% de la puissance maximale du stimulateur (*publication 2*). Au cours de ce protocole, une bobine concave à double-cône (110 mm de diamètre) a été utilisée permettant une stimulation plus profonde qu'une bobine circulaire plate. Dans les deux situations, le site optimal de stimulation est marqué (e.g. sur un bonnet) de manière à assurer la reproductibilité des stimuli pour chaque sujet au cours de l'expérimentation.

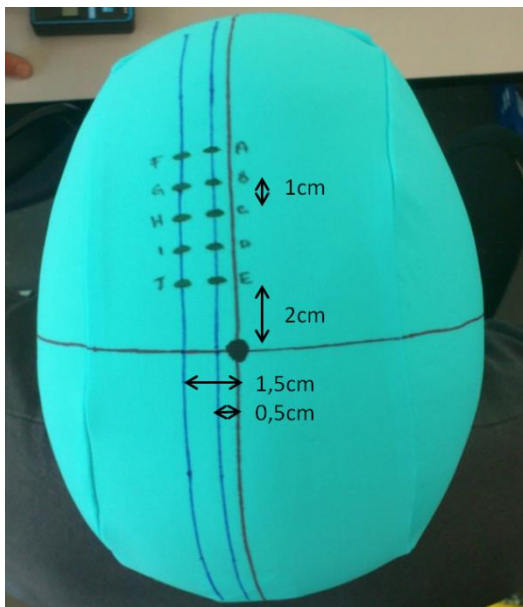


Figure 19. Détermination du site optimal de stimulation pour le quadriceps droit. Après avoir stimulé le cortex moteur gauche du patient au niveau des 10 sites (A à J) préalablement repérés, le site optimal de stimulation est déterminé et marqué sur le bonnet porté par la sujet.

L'intensité optimale de stimulation a été déterminée par courbe de recrutement lors de l'exercice des fléchisseurs du coude (*publication 1*). Au cours de contractions (~3 s) à 40% FMV (intensité légèrement inférieure à celle de la tâche fatigante proposée), une TMS a été délivrée à 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ou 100% de la puissance maximale du stimulateur dans un ordre aléatoire. Quatre contractions consécutives ont été réalisées

pour chaque intensité de stimulation avec 10 s entre chaque contraction et 30 s entre chaque série de 4 contractions. L'intensité optimale de stimulation correspondait alors à l'intensité minimale pour laquelle l'amplitude des MEPs au niveau du biceps brachial et du brachio-radial était maximale.

Concernant la *publication 2*, nous avons déterminé l'AMT au cours d'extensions du genou à 10% FMV afin d'induire un minimum de fatigue avant la tâche fatigante. Les sujets ont réalisé 6 contractions consécutives pour chaque intensité de stimulation en commençant à 20% de la puissance maximale du stimulateur, avec 10 s entre chaque contraction et 30 s entre chaque série de 6 contractions. L'intensité de stimulation était augmentée de 5% jusqu'à ce que l'AMT soit atteint. L'intensité de stimulation qui permettait d'induire plus de 3 MEPs lors de 6 contractions au niveau du vaste médial, du droit fémoral et du vaste latéral était définie comme l'AMT. Nous avons utilisé ensuite une intensité de stimulation qui correspondait à 140% AMT.

Description des évaluations neuromusculaires et paramètres mesurés

Après avoir déterminé l'intensité optimale de stimulation électrique, la FMV du sujet, le site et l'intensité optimale en TMS, des évaluations neuromusculaires avant le début de la tâche fatigante ont été réalisées.

En ce qui concerne la *publication 1*, la séquence d'évaluation initiale comprenait 3 contractions à 100, 75 et 50% de FMV pendant lesquelles une TMS était délivrée. Ces 3 contractions permettaient la détermination du NAV_{TMS}, de l'amplitude des MEPs et de la durée des SP. Après avoir réalisé une nouvelle CMV, une stimulation électrique au niveau du plexus brachial était administrée sur muscle relâché dans le but de mesurer l'amplitude de l'onde M. Cette série de 4 contractions était répétée 3 fois avant le début de la tâche fatigante. La séquence d'évaluation initiale comprenait ensuite une CMV pendant laquelle un doublet à 100 Hz au niveau du biceps brachial était délivré. Deux doublets (100 puis 10 Hz) ont ensuite été administrés sur muscle relâché. Cette procédure a été répétée 2 fois avant le début de la tâche fatigante. Elle permettait la détermination du NAV périphérique et d'étudier les propriétés contractiles du biceps brachial (réponse mécanique).

Après les évaluations initiales, les sujets ont réalisé des séries de 19 contractions sous maximales de 5 s entrecoupées de 3 s de repos à 50% FMV jusqu'à épuisement, soit ~ 2 min 30 s par série. Après chaque série, une évaluation intermédiaire était réalisée et consistait en 3 contractions à 100, 75 et 50% de FMV pendant lesquelles une TMS était délivrée afin de déterminer le NAV_{TMS}, l'amplitude des MEPs et la durée des SP. Deux doublets (100 puis 10 Hz) étaient délivrés sur muscle relâché après la CMV, ce qui permettait d'investiguer la composante périphérique de la fatigue neuromusculaire. Immédiatement après l'épuisement, une séquence d'évaluation identique à celle réalisée avant le début de la tâche fatigante était effectuée.

De manière similaire, une séquence d'évaluation initiale précédait l'exercice du quadriceps (*publication 2*). Elle consistait en une série de 6 contractions répétée à 3 reprises. Trois contractions sous maximales à 35% FMV étaient d'abord réalisées. Lors de la première contraction, une stimulation du nerf fémoral et une TMS étaient délivrées, permettant une mesure de l'amplitude de l'onde M et de la MEP ainsi que celle de la durée de la SP à ce niveau de force. Lors de la seconde contraction, deux TMS successives (à 140% AMT) espacées de 100 ms ont été administrées. Lors de la troisième contraction, deux TMS successives (à 80 puis 140% AMT) espacées de 3 ms ont été délivrées. Comme nous l'avons évoqué précédemment, ces procédures permettaient d'étudier l'inhibition intracorticale à intervalle long (LICI) et court (SICI) respectivement. Après ces 3 contractions sous-maximales, les sujets ont réalisé une CMV au cours de laquelle une stimulation du nerf fémoral et une TMS était délivrée. Une stimulation du nerf fémoral était délivrée sur muscles relâchés 2 s après cette CMV. Enfin, deux contractions à 75 et 50% FMV avec TMS surimposée étaient réalisées. L'ensemble de ces 3 contractions permettaient de déterminer l'amplitude de la réponse mécanique évoquée sur muscles relâchés (Tw), le NAV périphérique, le NAV_{TMS}, l'amplitude de l'onde M et des MEPs et la durée des SP à différents niveaux de force.

Après les évaluations initiales, les sujets ont réalisé des séries de 17 contractions sous maximales de 5 s entrecoupées de 4 s de repos à une intensité initialement fixée à 35% FMV, soit ~ 2 min 30 s par série. L'intensité était ensuite augmentée de 5% toutes les deux séries jusqu'à épuisement afin de minimiser la variabilité interindividuelle concernant le temps d'endurance et permettre une évaluation de la fatigue neuromusculaire suite à des temps d'effort similaires. Après chaque série, une

évaluation intermédiaire était réalisée et consistait en 3 contractions à 35% FMV et une CMV seulement. Les stimulations employées durant cette évaluation étaient identiques à celles présentées précédemment. Le NAV_{TMS} ne pouvait cependant pas être déterminé car les contractions à 75 et 50% FMV n'étaient pas réalisées, ceci de façon à réduire le temps de récupération induit par la répétition de ces contractions et du repos nécessaire entre chacune d'elles. Immédiatement après l'épuisement, une séquence d'évaluation identique à celle réalisée avant le début de la tâche fatigante était effectuée.

Au cours de ces deux protocoles de fatigue, un feedback visuel de la force produite et de la force cible était proposé aux sujets grâce à un écran placé devant eux. Une bande sonore a été utilisée afin d'indiquer le rythme de contraction et de relâchement au cours de la tâche fatigante. Un schéma détaillé de chaque protocole expérimental est proposé dans les deux publications concernées par l'évaluation de la fonction neuromusculaire à l'exercice. Les différentes données recueillies au cours de ces deux expérimentations ont été analysées en utilisant les techniques présentées dans la partie consacrée à l'investigation de la fonction neuromusculaire (chapitre "Fonction et fatigue neuromusculaire").

Exploration fonctionnelle à l'exercice

Epreuve d'effort incrémentale maximale

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 and Jones 1989). Celle-ci constitue l'examen de référence afin d'évaluer la tolérance à l'exercice et permet de mettre en évidence les facteurs impliqués dans ses limitations (Jones and Killian 2000). Les EFX à charge incrémentale permettent alors la détermination de la puissance maximale aérobie et de la consommation maximale d'oxygène (VO_{2pic}).

Protocole

Ce type d'investigation a été utilisé afin de comparer la tolérance à l'exercice des patients SAOS et des sujets contrôles ainsi que pour évaluer les réponses hémodynamiques cérébrales associées (*publication 3*). Après une période de repos de 2 minutes, l'épreuve consistait en un protocole d'intensité croissante débutant par un

palier de 2 minutes à 60 watts. La puissance était ensuite augmentée de 10 et 15 watts toutes les 2 minutes pour les sujets féminins et masculins, respectivement, et ceci jusqu'à épuisement. Cette épreuve d'effort maximale a été réalisée sur ergocycle (Ergometrics 800; Ergoline, Bitz, Germany). La fréquence de pédalage était librement choisie par le sujet mais comprise entre 60 et 90 tours·min⁻¹.

Paramètres cardiorespiratoires

Les échanges gazeux et la fréquence cardiaque étant mesurée continuellement par un ergospiromètre de type Ergocard (Medisoft, Dinan, Belgique) calibré avant chaque test. Les paramètres cardiorespiratoires ont été moyennés sur les 30 dernières secondes de chaque palier durant l'exercice. Afin de comparer les patients SAOS et les sujets contrôles à la même puissance relative et à iso-temps entre les sessions (avant et après traitement par PPC ou période contrôle), les valeurs correspondant au repos, à 50 et 75% de la plus faible puissance maximale atteinte (entre les 2 sessions d'évaluation) et à l'épuisement ont été considérées.

Lactatémie et symptômes perçus

La lactatémie a été déterminée au repos, à épuisement et après 3 minutes de récupération grâce à un micro-prélèvement effectué au doigt (Lactate Plus, Nova Biomedical Corporation, Waltham, MA, USA). La dyspnée et l'inconfort musculaire ont également été recueillis au repos et à l'issue de chaque palier jusqu'à épuisement à l'aide d'une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 10 (0: absence de dyspnée ou d'inconfort musculaire; 10: dyspnée ou inconfort musculaire maximal).

Réactivité cérébrovasculaire à l'hypercapnie

La réactivité cérébrovasculaire représente la capacité des vaisseaux cérébraux à s'adapter à la demande métabolique cérébrale et à maintenir une perfusion adéquate lorsque se produisent des variations des niveaux sanguins d'oxygène ou de dioxyde de carbone.

Protocole

Nous avons ainsi cherché à étudier la réactivité cérébrovasculaire à l'hypercapnie chez le patient SAOS (*publication 3*). Pour ce faire, les participants ont été

installés dans une chaise longue et ont respiré l'air ambiant durant 5 minutes (afin d'obtenir des valeurs de repos). Les sujets ont ensuite inhalé un mélange gazeux (fraction inspiratoire en O₂ = 0.21; fraction inspiratoire en CO₂ ~ 0.05) afin d'augmenter leur pression de fin d'expiration en CO₂ (P_{ET,CO2}) de 10 mmHg. La fraction inspiratoire en CO₂ était continuellement ajustée durant le test afin d'atteindre cette augmentation de 10 mmHg de P_{ET,CO2}. Les sujets ont inhalé ce mélange pendant une durée de 5 minutes après que le niveau de P_{ET,CO2} cible soit atteint. Un mélangeur de gaz de type IsoCap-Altitrainer 200® (SMTEC, Nyon, Suisse) était utilisé afin de délivrer le mélange en question.

Paramètres mesurés

Le monitoring des paramètres cardiorespiratoires (notamment la ventilation minute, V_E) a également été réalisé durant ce test de réponse à l'hypercapnie et ceux-ci ont été moyennés sur les 30 dernières secondes des périodes de normoxie et d'hypercapnie. La réponse ventilatoire hypercapnique a été calculée comme suit: $(V_{E,hypercapnie} - V_{E,normocapnie}) / (P_{ET,CO2,hypercapnie} - P_{ET,CO2,normocapnie})$. La réponse hémodynamique et l'oxygénation cérébrale ont été étudiées par spectroscopie proche infrarouge (voir chapitre correspondant) pendant l'exposition à l'hypercapnie.



Figure 20. Dispositif expérimental lors d'un test de réponse à l'hypercapnie.

Spectroscopie proche infrarouge

La spectroscopie proche infrarouge (NIRS) permet l'étude des variations de l'oxygénation tissulaire et de l'hémodynamique au niveau cérébral mais aussi

musculaire, en s'intéressant aux concentrations de [HbO₂], [HHb] et [HbTot] en réponse à divers stimuli comme l'exercice ou l'hypercapnie. Au cours de cette thèse, cette technique a été utilisée afin d'étudier ces paramètres chez le sujet sain (*publication 1*) et chez le sujet SAOS (test de réponse à l'hypercapnie et test d'effort incrémental maximal) en comparaison à des sujets contrôles (*publication 3*).

Les variations de [HbO₂], [HHb] et [HbTot] ont été mesurées durant les sessions expérimentales en utilisant un dispositif NIRS à onde continue (Oxymon Mark III, Artinis Medical Systems, Pays-Bas). Ce dispositif permettait également une estimation de la saturation tissulaire (*tissue saturation index*, TSI). L'absorption des chromophores a été étudiée pour une lumière infrarouge émise dont la longueur d'onde était de 780 et 850 nm.

Mesure réalisée au niveau du cortex préfrontal

Au cours des différents protocoles réalisés durant cette thèse, les variations de l'oxygénation tissulaire et de l'hémodynamique ont été investiguées au niveau du cortex préfrontal gauche (entre les repères Fp1 et F3 selon le système international EEG 10-20). La distance interoptode était de 3.5 cm. Le support de la sonde était fixé sur la peau grâce à du ruban double-face et maintenu au niveau du crâne par un bandeau Velcro.



Figure 21. Mesure de la réponse hémodynamique et de l'oxygénation cérébrale par spectroscopie proche infrarouge au niveau du cortex préfrontal gauche.

Mesure réalisée au niveau du muscle

Concernant la *publication 1*, la mesure par NIRS a été réalisée au niveau du biceps brachial. Le dispositif était placé au niveau du vaste latéral en ce qui concerne la

publication 3, ceci afin d'étudier la réponse hémodynamique au sein des muscles actifs. La distance interoptode était de 4 cm dans ces deux situations. Comme au niveau du cortex préfrontal, le support de la sonde était fixé sur la peau grâce à du ruban double-face puis recouvert par un bandage pour protéger les optodes de la lumière ambiante.

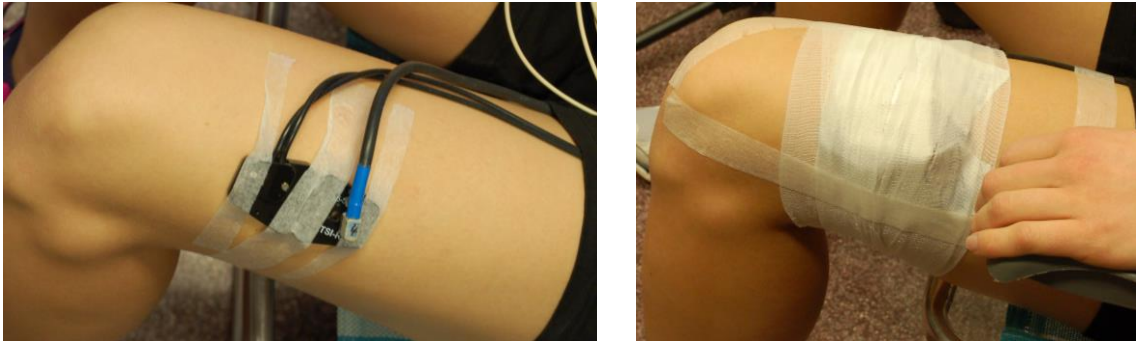


Figure 22. Placement des optodes au niveau du vaste latéral du quadriceps avant un test d'effort incrémental maximal.

Recueil et analyse des données

L'acquisition des signaux NIRS a été réalisée grâce au logiciel Oxysoft. La fréquence d'échantillonnage au cours des différentes expérimentations était de 10 Hz. [HbO₂], [HHb] et [HbTot] ont été moyennées sur les 30 dernières secondes de la période de repos qui précède le début de l'exercice ou le début du test de réponse à l'hypercapnie (i.e. en normoxie). Cette opération a été répétée à l'exercice (lors des 30 dernières secondes de chaque palier ou chaque série de contractions) et à l'issue du test de réponse à l'hypercapnie. [HbO₂], [HHb] et [HbTot] ont ensuite été calculées comme la différence:

- Entre les valeurs obtenues à l'issue de chaque palier ou chaque série de contractions et la période de repos qui précède l'exercice.
- Entre les valeurs obtenues à l'issue du test de réponse à l'hypercapnie et la période de normoxie qui précède ce test.

Diagnostic et traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Chaque sujet inclus a réalisé un examen du sommeil grâce à la méthode de référence: la polysomnographie. Cet examen a été réalisé selon les recommandations de l'*American Association of Sleep Medicine* (Berry et al. 2012). Une description détaillée de cet examen est disponible dans la revue de littérature de ce manuscrit. Au cours de ces travaux de thèse, nous avons recruté des patients souffrant d'un SAOS sévère, i.e. dont l'IAH était supérieur à 30 par heure de sommeil. Les sujets contrôles ont également subi une polysomnographie pour s'assurer qu'ils ne souffraient pas de troubles du sommeil.

Les patients ont bénéficié du traitement de référence du SAOS: la ventilation nocturne en pression positive continue (PPC). La durée du traitement avant réévaluation était fixée à 8 semaines. La machine utilisée (Autoset Spirit, ResMed, UK ou Remstar Auto, Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) était fournie par un prestataire médico-technique (Agir à Dom, Grenoble, France). L'observance et les évènements résiduels étaient mesurés par le microprocesseur se trouvant à l'intérieur de la machine.

Questionnaires

Activité physique

Nous avons utilisé une version française validée du questionnaire de Baecke (Baecke et al. 1982) afin d'évaluer l'activité physique habituelle auto-rapportée des patients SAOS et de la comparer à celle des sujets contrôles (*publications 2 et 3*). Ce questionnaire permet de renseigner un indice d'activité au travail, d'activité sportive et d'activité de loisir. La somme de ces trois indices correspond au score global d'activité physique.

Somnolence diurne

La somnolence diurne a été évaluée à l'aide de l'échelle de somnolence d'Epworth (Johns 1991) et de l'échelle de somnolence de Stanford (Hoddes et al. 1973) à la fois chez les patients SAOS et les sujets contrôles (*publications 2 et 3*). L'échelle de somnolence d'Epworth correspond à une suite de propositions de situations de la vie quotidienne et renseigne la propension d'un sujet à somnoler ou à s'endormir au cours de ces situations (e.g. pendant que le sujet est occupé à lire un document). L'échelle de somnolence de Stanford évalue l'état d'éveil du sujet au moment où il renseigne ce

questionnaire, les réponses s'étendant de "sensation d'être actif, vif, alerte ou pleinement éveillé" à "endormi".

L'ensemble de ces trois questionnaires a été utilisé avant et après 8 semaines de traitement par pression positive continue pour les patients SAOS et 8 semaines de période contrôle pour les sujets sains. Les symptômes de fatigue n'ont pas été évalués chez les patients SAOS et les sujets sains au cours de nos expérimentations.

Mal aigu des montagnes

Le matin de chaque expérimentation, en plaine et après 1 et 5 jours à 4350 m d'altitude (*publication 1*), les sujets ont rapporté le score de Lake Louise (Roach et al. 1993) qui s'intéresse à la présence de maux de tête, de symptômes gastro-intestinaux, de fatigue ou de faiblesse, de vertige et de difficulté à dormir. Ils ont également renseigné le *Environmental Symptom Questionnaire* (sous-score cérébral de 11 items; Sampson et al. (1983)). Ces 2 questionnaires ont été utilisés dans le but d'évaluer la survenue d'un mal aigu des montagnes. La présence d'un mal aigu des montagnes était définie comme un score de Lake Louise ≥ 3 et un sous-score cérébral de l'*Environmental Symptom Questionnaire* ≥ 0.7 .

Résultats

Exposition à l'altitude chez le sujet sain

La revue de littérature précédente a mis en évidence que la composante centrale de la fatigue neuromusculaire semble jouer un rôle prépondérant dans la limitation de la performance à l'exercice en condition d'hypoxie sévère (Verges et al. 2012; Goodall et al. 2014a). La réduction de la disponibilité cérébrale en O₂ est très certainement impliquée dans le développement accru de la fatigue supraspinale en hypoxie sévère et participe ainsi à la limitation précédemment évoquée (Goodall et al. 2010; Goodall et al. 2012). Alors qu'une exposition prolongée à la haute altitude semble entraîner une amélioration de la disponibilité cérébrale en O₂ participant à l'atténuation de la fatigue supraspinale développée lors d'un exercice impliquant une masse musculaire importante (Amann et al. 2013; Goodall et al. 2014b), l'effet d'une telle exposition sur le développement de la fatigue centrale et supraspinale au cours d'un exercice impliquant une masse musculaire réduite restent à préciser. L'effet de l'hypoxie et de la durée d'exposition sur les paramètres d'excitabilité et d'inhibition corticospinale restent également à éclaircir. Ainsi, dans la **publication 1**, nous avons évalué l'impact d'un et cinq jours d'exposition à une altitude de 4350 m sur la fatigue centrale et supraspinale et sur les paramètres d'excitabilité et d'inhibition corticospinale lors d'un exercice de flexions isométriques intermittentes du coude. La stimulation électrique périphérique et la stimulation magnétique transcrânienne ont été utilisées pour évaluer la fatigue périphérique, centrale et supraspinale. L'oxygénation du cortex préfrontal et du biceps brachial a été mesurée par spectroscopie proche infrarouge.

- Publication n°1 -

**Effects of high-altitude exposure on supraspinal fatigue and corticospinal
excitability and inhibition**

Mathieu Marillier, Pierrick J. Arnal, Thibault Le Roux Mallouf, Thomas Rupp, Guillaume
Y. Millet, Samuel Vergès

European Journal of Applied Physiology (2017); 117(8):1747-1761.

Ce travail a été présenté sous forme de communication orale:

International Hypoxia Symposia, Février 2017, Lake Louise, Canada.

Résumé

Contexte: Alors que l'exposition aiguë à l'hypoxie augmente la fatigue centrale induite par l'exercice et peut modifier l'excitabilité et l'inhibition corticospinale, l'effet d'une exposition prolongée à l'hypoxie sur ces paramètres reste à clarifier. Nous avons émis les hypothèses que 5 jours d'exposition à l'altitude (i) normaliserait la fatigue supraspinale induite par l'exercice pendant un exercice sur muscle isolé aux valeurs de plaine (PL) et (ii) augmenterait l'excitabilité et l'inhibition intracorticale.

Méthodes: Onze sujets masculins ont réalisé un exercice de flexions isométriques intermittentes du coude à 50% de la force maximale volontaire jusqu'à épuisement en PL et après 1 (J1) et 5 (J5) jours à 4350 m. La stimulation magnétique transcrânienne et la stimulation électrique périphérique ont été utilisées pour évaluer la fatigue supraspinale et périphérique. L'oxygénation du cortex préfrontal et du biceps brachial a été mesurée par spectroscopie proche infrarouge.

Résultats: Le temps d'endurance n'était pas statistiquement différent entre PL (1095 ± 562 s), J1 (1132 ± 516 s) et J5 (1140 ± 689 s). La réduction du niveau d'activation volontaire à épuisement n'était pas significativement différente entre les 3 conditions expérimentales (PL: $-16.8 \pm 9.5\%$; J1: $-25.5 \pm 11.2\%$; J5: $-21.8 \pm 7.0\%$; $p > 0.05$). La fatigue périphérique induite par l'exercice était supérieure à J5 versus PL (doublet 100 Hz à épuisement: -58.8 ± 16.6 versus $-41.8 \pm 20.1\%$; $p < 0.05$). L'excitabilité corticospinale à 50% de la force maximale volontaire était plus faible à J5 versus PL (brachio-radial $p < 0.05$, biceps brachial $p = 0.055$). La durée des périodes de silence était plus faible en PL versus J1 et J5 ($p < 0.05$).

Conclusion: Ces résultats montrent un pattern similaire de développement de la fatigue supraspinale lors de flexions isométriques du coude en PL et après 1 et 5 jours en haute altitude, malgré une fatigue périphérique accrue à J5, une réduction de l'excitabilité corticospinale et une augmentation de l'inhibition corticospinale en altitude.



Effects of high-altitude exposure on supraspinal fatigue and corticospinal excitability and inhibition

Mathieu Marillier^{1,2} · Pierrick J. Arnal³ · Thibault Le Roux Mallouf^{1,2} · Thomas Rupp^{1,2,4} · Guillaume Y. Millet^{1,2,3,5} · Samuel Verges^{1,2}

Received: 1 February 2017 / Accepted: 21 June 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

Abstract

Purpose While acute hypoxic exposure enhances exercise-induced central fatigue and can alter corticospinal excitability and inhibition, the effect of prolonged hypoxic exposure on these parameters remains to be clarified. We hypothesized that 5 days of altitude exposure would (i) normalize exercise-induced supraspinal fatigue during isolated muscle exercise to sea level (SL) values and (ii) increase corticospinal excitability and inhibition.

Methods Eleven male subjects performed intermittent isometric elbow flexions at 50% of maximal voluntary contraction to task failure at SL and after 1 (D1) and 5 (D5) days at 4350 m. Transcranial magnetic stimulation and peripheral electrical stimulation were used to assess supraspinal and peripheral fatigues. Pre-frontal cortex and biceps brachii oxygenation was monitored by near-infrared spectroscopy.

Results Exercise duration was not statistically different between SL (1095 ± 562 s), D1 (1132 ± 516 s), and D5 (1440 ± 689 s). No significant differences were found between the three experimental conditions in maximal voluntary activation declines at task failure (SL $-16.8 \pm 9.5\%$; D1 $-25.5 \pm 11.2\%$; D5 $-21.8 \pm 7.0\%$; $p > 0.05$). Exercise-induced peripheral fatigue was larger at D5 versus SL (100 Hz doublet at task failure: -58.8 ± 16.6 versus $-41.8 \pm 20.1\%$; $p < 0.05$). Corticospinal excitability at 50% maximal voluntary contraction was lower at D5 versus SL (brachioradialis $p < 0.05$, biceps brachii $p = 0.055$). Cortical silent periods were shorter at SL versus D1 and D5 ($p < 0.05$).

Conclusions The present results show similar patterns of supraspinal fatigue development during isometric elbow flexions at SL and after 1 and 5 days at high altitude, despite larger amount of peripheral fatigue at D5, lowered corticospinal excitability and enhanced corticospinal inhibition at altitude.

Communicated by Nicolas Place.

✉ Samuel Verges
sverges@chu-grenoble.fr

¹ U1042, INSERM, Batiment Jean Roget, Faculté de Médecine, La Tronche Cedex, France

² Laboratoire HP2 (U1042 INSERM), Batiment Jean Roget, Faculté de Médecine, UM Sports Pathologies, Hôpital Sud, Grenoble Alpes University, Avenue Kimberley, 38 434 Echirolles, France

³ Inter-University Laboratory of Human Movement Biology, University of Lyon, University Saint Etienne, Saint-Étienne, France

⁴ Inter-University Laboratory of Human Movement Biology, University Savoie Mont Blanc, Chambéry, France

⁵ Human Performance Laboratory, Faculty of Kinesiology, University of Calgary, Calgary, Canada

Keywords Central fatigue · Exercise · Hypoxia · Neuromuscular fatigue

Abbreviations

ANOVA	Analysis of variance
BB	Biceps brachii
BR	Brachioradialis
CSP	Cortical silent period
D1	After 1 day of high-altitude exposure
D5	After 5 days of high-altitude exposure
Db10	Paired stimulation at 10 Hz
Db100	Paired stimulation at 100 Hz
Db10:100	Ratio of Db10 to Db100
EMG	Electromyography
ERT	Estimated resting twitch

FiO ₂	Fraction of inspired oxygen
HbO ₂	Oxyhaemoglobin
HbTot	Total haemoglobin
HHb	Deoxyhaemoglobin
MEP	Motor evoked potential
MEP·Mmax ⁻¹	Motor evoked potential to maximal M-wave ratio
MES	Muscle electrical stimulation
Mmax	Maximal M-wave
MVC	Maximal voluntary contraction
NES	Nerve electrical stimulation
NIRS	Near-infrared spectroscopy
PetCO ₂	End-tidal CO ₂ partial pressure
RPE	Rate of perceived exertion
SIT	Superimposed twitch
SL	Sea level
SpO ₂	Arterial oxygen saturation
TB	Triceps brachii
TMS	Transcranial magnetic stimulation
VA _{MES}	Voluntary activation assessed by muscle electrical stimulation
VA _{TMS}	Voluntary activation assessed by transcranial magnetic stimulation

Introduction

Hypoxic exposure is well known to reduce whole-body exercise performance. The severity of arterial hypoxaemia has been shown to influence the contribution of peripheral (i.e., a reduction in force or power output secondary to changes occurring at or distal to the neuromuscular junction) versus central (i.e., a reduction in voluntary activation; Gandevia 2001) fatigue (Verges et al. 2012). It has been suggested that when hypoxemic level increases, a progressive switch occurs from a principally peripheral origin of exercise-induced fatigue to a hypoxia-sensitive central component of fatigue (Amann et al. 2007; Goodall et al. 2010). Supraspinal fatigue, a subset of central fatigue which refers to a failure to generate output from the motor cortex (Gandevia 2001), may explain the greater amount of this central component of fatigue after exercise in severe hypoxia (Goodall et al. 2012).

Most studies about neuromuscular fatigue in hypoxia have investigated the effects of acute (<1 h) hypoxic exposure. To the best of our knowledge, only one research project has explored the effect of several days of hypoxic exposure on exercise-induced peripheral and central fatigues using neuromuscular stimulation (Amann et al. 2013; Goodall et al. 2014). In this experiment, subjects performed a constant-load cycling exercise in three conditions: at sea level (SL; ~130 m of altitude), in acute normobaric hypoxia (FiO₂ 0.105) and after 14 days of high

altitude acclimatization (5260 m). The power output was set at 50% of SL maximal power output and duration was fixed and equaled the time to exhaustion during acute normobaric hypoxia; therefore, absolute power and duration were the same in the three experimental conditions. Amann et al. (2013) showed that cycling exercise was not sufficient to induce either peripheral or central fatigue at SL, while the same amount of peripheral fatigue was found in acute and prolonged hypoxia. However, acute hypoxia elicited a larger amount of central fatigue (i.e., reduction in voluntary activation level measured with femoral nerve electrical stimulation) compared to prolonged hypoxia. Goodall et al. (2014) reported that supraspinal fatigue assessed in this experiment by transcranial magnetic stimulation (TMS) was induced by exercise in acute hypoxia only. These authors concluded that acclimatization to high altitude does not attenuate the impact of hypoxia on exercise-induced peripheral fatigue, but is able to minimize the development of central fatigue and especially supraspinal fatigue during whole-body exercise.

This study focused on the effect of prolonged hypoxic exposure on neuromuscular fatigue induced by whole-body exercise. However, other studies have investigated the mechanisms of exercise performance limitation in hypoxia by exploring the role of the muscle mass involved during exercise (Calbet et al. 2009; Kayser et al. 1994). Hypoxia consistently reduces whole-body exercise endurance, while isolated muscle exercise performance has been shown to be reduced or similar under hypoxic conditions (e.g., Goodall et al. 2010; Kayser et al. 1994). Whole-body and isolated muscle exercises can differ regarding the effect of hypoxia for two main reasons. First, there is a large reduction in maximal power output during whole-body exercise in hypoxia. As a result, when similar absolute exercise power outputs are used, the relative intensities are different in normoxia versus hypoxia (e.g., Amann et al. 2013; Goodall et al. 2014). The second reason is the difference in terms of contribution of cardiorespiratory mechanisms to exercise limitation that may be larger during whole-body exercise and may induce different arterial desaturation levels during whole-body and isolated muscle exercise for the same inspiratory oxygen partial pressure (Kayser et al. 1994). While acute hypoxic exposure (FiO₂ 0.105) reduced leg oxygen delivery and maximal oxygen consumption both during knee extensions and cycling, Calbet et al. (2009) showed that altitude acclimatization (9 weeks at 5260 m) restored systemic and leg O₂ delivery, as well as maximal oxygen consumption, to SL values during knee extensions only. Kayser et al. (1994) compared whole-body and isolated muscle exercise before and after 1 month at 5050 m and suggested that prolonged hypoxic exposure induces a reduced central drive (assessed by EMG recordings) during whole-body exercise only. Hence, the effects of prolonged

hypoxic exposure on central and supraspinal fatigue as assessed by neurostimulation during isolated muscle exercise remain to be elucidated.

Unchanged corticospinal excitability (expressed as motor evoked potential to maximal M-wave ratio, MEP·Mmax⁻¹) and inhibition (expressed as cortical silent period duration, CSP) have been previously reported after acute hypoxic exposure both at rest and after exercise (Goodall et al. 2010; Millet et al. 2012; Rupp et al. 2012), although Szubski et al. (2006) reported reduced resting motor threshold and CSP duration after ~30 min of rest in hypoxia (FiO₂ 0.12). Rupp et al. (2012) suggested a time-dependent effect of acute hypoxic exposure (FiO₂ 0.12) on corticospinal excitability and inhibition, since increased MEP·Mmax⁻¹ and CSP were observed after 3 h but not after 1 h of rest in hypoxia. After 3–5 days at 4554 m, Miscio et al. (2009) reported a significant decrease in the excitability of both excitatory and inhibitory cortical circuits at rest. Goodall et al. (2014) found an increased corticospinal excitability (MEP·Mmax⁻¹) after prolonged stay at high altitude (14 days at 5260 m) compared to SL and acute hypoxic exposure, with no concomitant change in corticospinal inhibition (CSP duration), both before and after whole-body exercise. Hence, the effects of hypoxia and duration of exposure on corticospinal excitability and inhibition both under unfatigued and fatigued conditions need to be clarified.

The aim of the present study was thus to evaluate the effects of 1 and 5 days of high-altitude (4350 m) exposure on peripheral and central determinants of fatigue and on corticospinal excitability and inhibition during isometric elbow flexions to task failure. We hypothesized that (i) short-term (1 day) altitude exposure would enhance the amount of central fatigue during isolated muscle exercise, (ii) acclimatization (characterized here by disappearance of symptoms of acute mountain sickness after 5 days at high-altitude and by significant cerebrovascular adaptations as previously reported by our group (Rupp et al. 2014; Villien et al. 2013) would reduce exercise-induced central fatigue to a level comparable to SL, and (iii) high-altitude exposure would result in an increase in both corticospinal excitability and inhibition (as previously reported by our group after 3 h of hypoxia (Rupp et al. 2012), compared to SL).

Materials and methods

Subjects

Eleven healthy physically active male subjects participated in this study (age 28.2 ± 8.2 years, body mass 71.1 ± 7.4 kg, height 176.4 ± 7.4 cm). All subjects underwent full medical screening and were free of respiratory,

cardiovascular, and cerebrovascular diseases. Participants were recreational climbers with no history of severe acute mountain sickness during previous high-altitude ascents. Subjects were unacclimatized to high altitude (no sojourn above 1500 m over the past 3 months). Subjects refrained from prolonged and intense physical activity on the 2 days prior to the tests, abstained from drinking caffeinated beverages on test days, and had their last meal at least 2 h prior to the tests. The study was approved by the local ethics committee (CPP Grenoble Sud Est V) and performed according to the Declaration of Helsinki. Subjects were fully informed of the procedure and risks involved and gave their written consent.

Study design

Subjects performed intermittent isometric elbow flexions to task failure under three experimental conditions: in normoxia at SL (Grenoble, France, altitude 212 m) and after 1 (D1) and 5 (D5) days of altitude exposure at 4350 m (Observatoire Vallot, Mont Blanc, Chamonix, France). D1 and D5 experimental sessions were performed 10.7 ± 3.3 and 14.7 ± 3.3 days after the SL experimental session. Before, during, and after the fatiguing task, neuromuscular evaluations were performed with TMS, muscle, and nerve electrical stimulations (MES and NES, respectively) to assess voluntary activation, motor-cortex excitability, neuromuscular transmission, and muscle contractile properties. Electromyography (EMG) signals of the *biceps brachii* (BB), *brachioradialis* (BR), and *triceps brachii* (TB) muscles were measured continuously. Figure 1 provides an example of typical recordings obtained during these evaluations. In addition, cerebral and muscle (BB) oxygenation was monitored continuously during exercise by near-infrared spectroscopy (NIRS).

Experimental sessions

Subjects sat upright with the right hand supinated and connected to a strain gauge (Captels, St. Mathieu de Treviers, France). Elbow and shoulder angles were set at 90° of flexion. After the initial neuromuscular evaluations (see below), subjects performed a fatiguing task consisting in sets of 19 intermittent submaximal isometric elbow flexions (5-s on/3-s off, total set duration 152 s) interspaced by neuromuscular evaluations (duration 40 s; Fig. 2). Target torque during the fatiguing task was set at 50% of maximal voluntary contraction (MVC). Task failure was defined automatically by a custom designed torque-feedback manager (Labview 8, National Instrument, Austin, TX) when the subject was unable to perform three consecutive contractions adequately, i.e., if three contractions were not at least 4 s of duration or if mean contraction

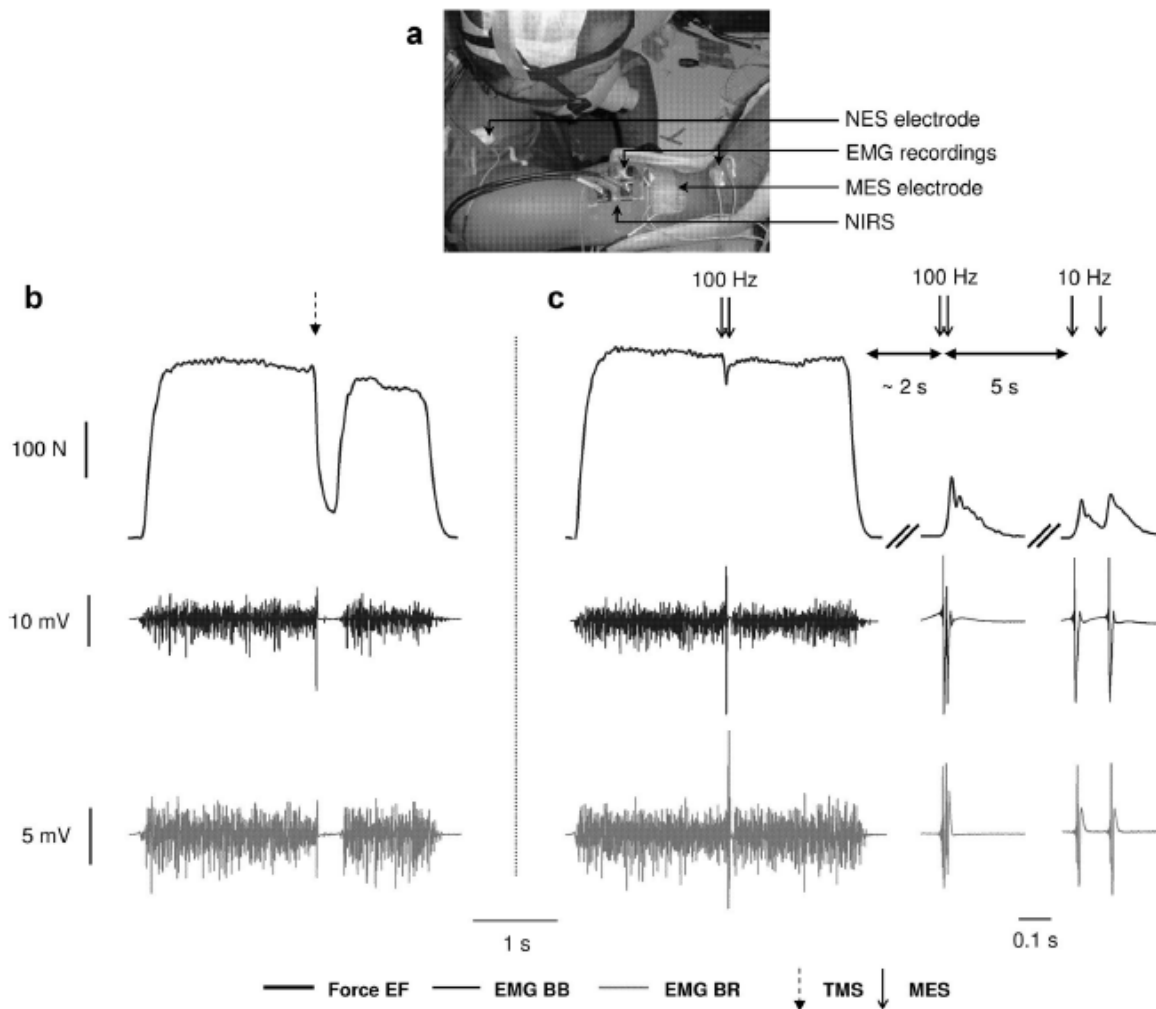


Fig. 1 Experimental setting (a) and typical recordings during voluntary, magnetically (b) and electrically (c) evoked contractions. Torque traces (black thick line) during the elbow flexors maximal voluntary contractions, as well as high- and low-frequency doublets (100 and 10 Hz, respectively). EMG is represented with thin black (biceps bra-

chii) and grey (brachioradialis) lines. Black arrows indicate the timing of stimulation deliveries. EF elbow flexors, BB biceps brachii, BR brachioradialis, TMS transcranial magnetic stimulation, MES muscles electrical stimulation, NIRS near-infrared spectroscopy

torque was lower than 95% of the target torque. Neuromuscular evaluations were repeated immediately at task failure.

Neuromuscular evaluations

After EMG electrode placement and determination of MES and NES intensity (see below), a standardized warm-up was performed. It consisted of 3 min of repetitions of 5-s isometric elbow flexors contractions/3-s rest with intensities self-adjusted by the subject to progressively reach MVC during the last three trials. Then, the neuromuscular evaluation was performed as summarized in Fig. 2a. The neuromuscular evaluation before the fatiguing task consisted of (I) determination of the

optimal TMS site, (II) determination of the optimal TMS intensity (recruitment curve), (III) sets of voluntary contractions to assess cortical voluntary activation (VA_{TMS}), MEP, and CSP as well as NES to assess M_{max} (to normalize MEP amplitude), and (IV) supramaximal paired-pulse MES delivered during and 2 s after a MVC to assess peripheral voluntary activation (VA_{MES}) and elbow flexors contractile properties. Every 19 contractions during the fatiguing task, neuromuscular evaluations consisted of one MVC and two submaximal contractions to determine VA_{TMS} , MEP, CSP (as in part III), and supramaximal paired-pulse MES 2 s after the MVC to determine elbow flexors contractile properties (as in part IV). At task failure, neuromuscular evaluation consisted of parts IV and III as before the fatiguing task.

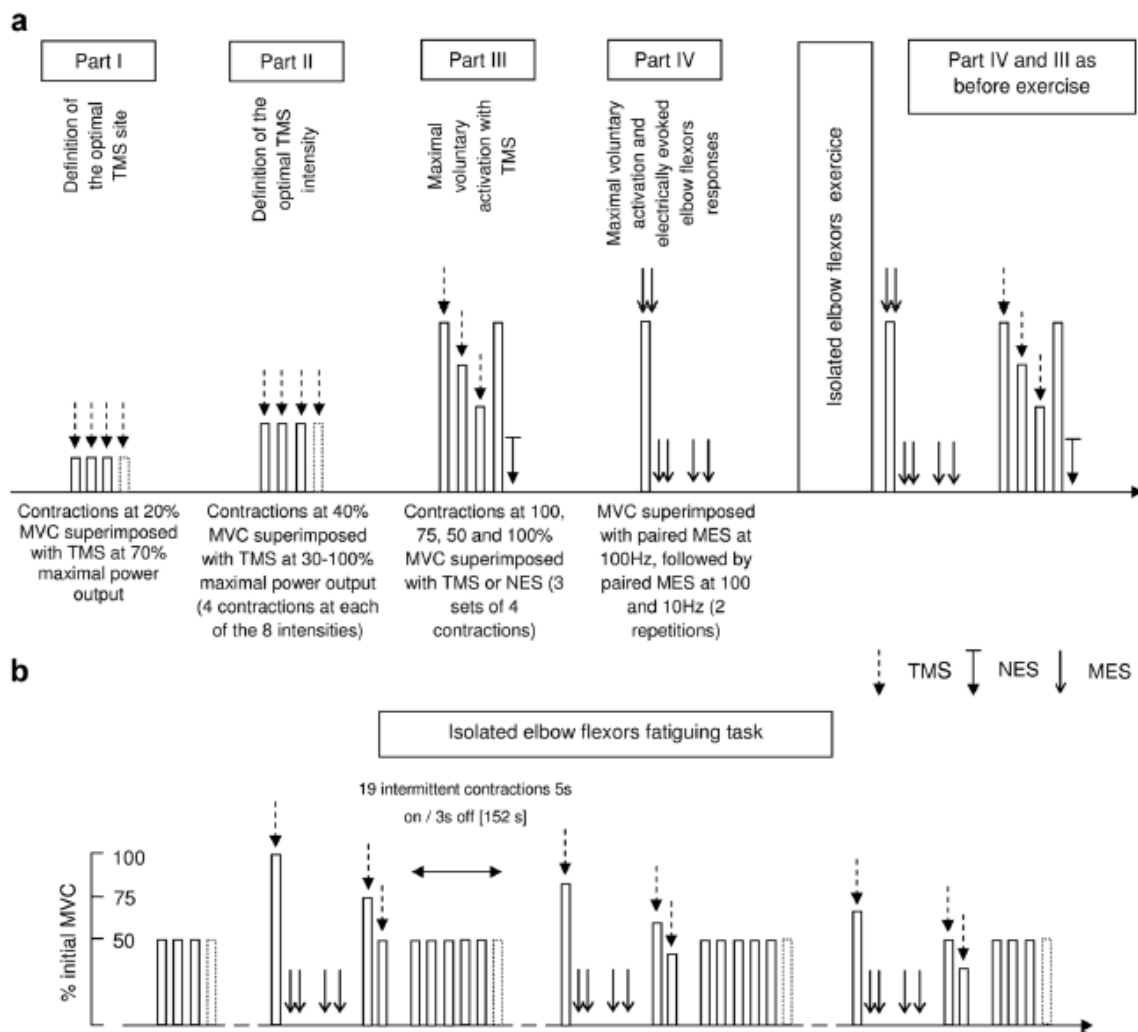


Fig. 2 Overview of the neuromuscular evaluation (a) and the isometric elbow flexion fatiguing task (b). After a standardized warm-up and maximal voluntary contraction (MVC), neuromuscular evaluation consisted in four parts: part I, determination of the optimal site for transcranial magnetic stimulation (TMS); part II, determination of the optimal TMS intensity (recruitment curve); part III, assessment of

maximal voluntary activation with TMS and nerve electrical stimulation (NES); and part IV, assessment of maximal voluntary activation and muscle contractile properties with muscle electrical stimulation (MES). The isometric elbow flexion fatiguing task consisted in sets of 19 submaximal contractions interspaced by neuromuscular evaluations, until task failure

Electrical nerve and muscle stimulation

Single NES was delivered to the brachial plexus via a cathode electrode (20-mm diameter, Ag–AgCl, Controle Graphique Medical, Brie-Comte-Robert, France) located in the supraclavicular fossa (Erb’s point) and an anode, a 5 cm × 5 cm gel pad electrode (Compex SA, Ecublens, Switzerland) on the acromion. NES intensity (64.1 ± 17.5 mA at SL, 58.5 ± 21.2 mA at D1 and 52.6 ± 23.3 mA at D5) corresponded to 130% of the optimal intensity, i.e., the stimulus intensity at which the maximal amplitude of BB M wave was reached. Supramaximal NES was delivered 2 s after the last MVC of the four-contraction sets as single-pulse NES to obtain M-wave (part III of neuromuscular evaluation).

Paired-pulse MES was delivered to the BB via a cathode electrode (20-mm diameter, Ag–AgCl, Controle Graphique Medical) located midway between the anterior edge of the deltoid and the elbow crease. The anode, a 10 cm × 5 cm self-adhesive stimulation electrode (Compex SA), was placed over the bicipital tendon (2–3 cm proximal to the elbow). MES intensity (40.5 ± 15.3 mA at SL, 44.9 ± 11.4 mA at D1 and 41.1 ± 11.3 mA at D5) corresponded to 130% of the optimal intensity, i.e., the stimulus intensity at which the maximal amplitude of doublet force was reached. Supramaximal MES was delivered: (i) during MVCs as paired high-frequency stimuli at 100 Hz (part IV of neuromuscular evaluation) and (ii) 2 s after MVCs in relaxed muscle as paired high- and low-frequency (100 and 10 Hz) stimuli separated by

a 5-s interval (part IV and neuromuscular evaluations during the exercise test).

For both MES and NES, square wave pulses (100- μ s duration) were produced via a high-voltage (maximal voltage 400 V) constant-current stimulator (Digitimer DS7, Hertfordshire, UK).

Transcranial magnetic stimulation

A magnetic stimulator (Magstim 200, The Magstim Company, Dyfed, UK) was used to stimulate the motor cortex. Single TMS pulses of 1-ms duration were delivered via a circular coil (135-mm outside diameter) positioned over the vertex of the scalp and held tangentially to the skull. The coil was positioned to preferentially activate the left motor cortex (contralateral to the right arm) and elicit the largest MEP in the BB and the BR with only a small MEP in the TB during isometric elbow flexion at 20% MVC with a stimulus intensity of 70% of maximal stimulator power output (part I of neuromuscular evaluation; Fig. 2a). The optimal stimulus site was defined in each session and marked on a white hypoallergenic tape which was fixed directly to the scalp to ensure reproducibility of the stimulus conditions for each subject throughout the entire session. After 4 min of rest, TMS during brief (3 s) isometric elbow flexions at 40% MVC [i.e., contraction intensity slightly lower than the force level required during the fatiguing task (Jubeau et al. 2017); part II] were performed at 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, and 100% of maximal stimulator power output in random order. Four consecutive contractions were performed at each stimulus intensity with 10 s between contractions at the same stimulation intensity and 30 s between series of four contractions. The stimulus intensity ($67.3 \pm 12.7\%$ at SL, $66.4 \pm 6.7\%$ at D1, and $70.0 \pm 8.9\%$ at D5 of stimulator maximal power output) that elicited the largest right BB and BR MEPs with small MEP of the right TB (amplitude <10% of maximal BB M-wave) was considered optimal and employed throughout the protocol, as previously suggested (Todd et al. 2003).

After another 4 min of rest, VA_{TMS} assessment (part III) consisted of three sets of four brief (3 s) contractions at 100% MVC, 75% MVC, and 50% MVC (calculated from the first MVC of each set) and finally 100% MVC (to assess M_{max} during NES immediately after MVC) with 10 s of rest between contractions and 30 s between series (Todd et al. 2003). TMS was delivered during the first three contractions. VA_{TMS} during the isometric elbow flexion test was assessed from one set of three brief (3 s) contractions at 100, 75, and 50% MVC (see below). Strong verbal encouragement was given during MVCs and target force levels and real-time visual feedbacks of the force produced were provided to the subject via custom software (Labview 8, National Instrument, Austin, TX) on a computer screen

throughout the experiment. The subjects were instructed to return as quickly as possible to the desired force level after each TMS pulse elicited during voluntary contractions to allow valid assessment of CSP (Mathis et al. 1998).

Electromyographic recordings

The EMG signals of the right BB, BR, and TB were recorded using bipolar silver chloride surface electrodes of 20-mm diameter (Contrôle Graphique Medical) during the voluntary contractions and electrical/magnetic stimuli. The recording electrodes were secured lengthwise to the skin over the muscle belly following SENIAM recommendations (Hermens et al. 2000), with an inter-electrode distance of 25 mm. The positions of the EMG electrodes were marked on the skin with indelible ink on the first experimental session to ensure that they were placed in the same location at subsequent visits. Low impedance ($Z < 5 \text{ k}\Omega$) at the skin–electrode surface was obtained by abrading the skin with fine sand paper and cleaning with alcohol. EMG signals were amplified, band-pass filtered (5 Hz–1 kHz, input impedance 200 M Ω , common mode rejection ratio 85 dB, gain 1000) and recorded at a sampling rate of 2 kHz using BioAmp and PowerLab systems (ADInstruments, Bella Vista, Australia) to be stored on a computer for subsequent analysis with the LabChart 7 software (ADInstrument).

NIRS measurements

Oxy(HbO₂)-, deoxy(HHb)-, and total(HbTot)-haemoglobin concentration changes were estimated throughout testing sessions over multiple sites using a two-wavelength (780 and 850 nm) multichannel, continuous wave NIRS system (OxyMon MkIII, Artinis Medical Systems, The Netherlands). Elbow flexor muscle hemodynamics were assessed from the right BB using a 4-cm interoptode distance. Probe holder was secured to the skin using double-sided tape and covered with a black sweatband to shield the optodes from ambient light. Left pre-frontal cortex hemodynamics were assessed between Fp1 and F3 locations according to the international 10–20 EEG system with 3.5-cm interoptode distance.

The probe holder was secured to the skin with double-sided tape and maintained with Velcro headbands. Data were recorded continuously at 10 Hz and filtered with a 2-s width moving Gaussian smoothing algorithm before analysis.

Cardiorespiratory parameters and RPE

Heart rate, arterial oxygen saturation (SpO₂) by pulse oximetry at the ear lobe, and end-tidal CO₂ partial pressure

(PetCO₂) from a cannula connected to a face-mask were measured continuously (Mindray, iPM9800, China). The subjects were asked to report their rate of perceived exertion (RPE), i.e., how hard they perceived the exercise, at the end of each 19-contractions set and at task failure, using a 100-mm visual analog scale, with “no effort” on one end (0 mm) and “maximal effort” on the other (100 mm).

Symptoms of acute mountain sickness

Subjects were asked the morning of every experimental days to complete self-reported questionnaires for acute mountain sickness evaluation according to the Lake Louise Score (five items; Roach et al. 1993) and the cerebral subscore of the Environmental Symptom Questionnaire (11 items; Sampson et al. 1983). The presence of acute mountain sickness was defined as Lake Louise Score ≥ 3 and cerebral subscore of the Environmental Symptom Questionnaire ≥ 0.7 .

Data analysis

The torque amplitudes of paired pulses at 100 and 10 Hz (Db100 and Db10, respectively) MES were determined. The presence of low-frequency fatigue during and after the fatiguing task was evaluated from the change in the ratio of Db10 to Db100 (Db10:100) (Verges et al. 2009). Before and after the fatiguing task, Mmax peak-to-peak amplitude in relaxed muscles was measured from single-pulse NES. VA_{MES} was assessed by twitch interpolation using the superimposed and potentiated doublet amplitudes elicited by 100-Hz paired-pulse MES during and after MVC and calculated from the equation: $VA_{MES} = [1 - (\text{superimposed 100-Hz MES paired pulse amplitude} \times Db100^{-1})] \times 100$.

MEP peak-to-peak amplitudes of elbow flexor muscles during TMS superimposed on submaximal and maximal contractions were normalized to Mmax peak-to-peak amplitude. The duration of the CSP was determined visually and defined as the duration from the stimulus to the return of continuous voluntary EMG (Gruet et al. 2014; Sidhu et al. 2009). VA_{TMS} was quantified by measurement of the force responses to TMS. Because motor cortex and spinal cord excitability increase during voluntary contractions, it was necessary to estimate rather than directly measure the amplitude of the resting twitch evoked by motor-cortex TMS (Goodall et al. 2010; Todd et al. 2003). The mean superimposed twitch (SIT) amplitude evoked during contractions at 100, 75, and 50% MVC was calculated, and the y-intercept of the linear regression between the SITs and voluntary force was used to quantify the estimated resting twitch (ERT). When linear regressions were not linear ($R^2 < 0.9$), ERT was excluded

and VA_{TMS} was not calculated for the considered set of contractions (Hunter et al. 2006). ERT was linear for all subjects for at least one set both before the fatiguing task and at task failure, permitting VA_{TMS} to be determined in all subjects. Cortical VA (%) was then calculated using the equation: $VA_{TMS} = [1 - (\text{SIT} \times \text{ERT}^{-1})] \times 100$. During the fatiguing task, when the linear regression was < 0.9 (in 7% of the measurements), VA_{TMS} was extrapolated as the average value between VA_{TMS} values measured at the previous and next assessment timepoints. Peak forces measured during stimulations, MEPs, CSPs, M-waves, and VA before and after the fatiguing task were calculated as the averaged values obtained during the three sets of contractions.

HbO₂, HHb, and HbTot concentrations are delta from the baseline value before the start of the fatiguing task for each experimental session.

Data from the three experimental sessions were compared over four timepoints: (i) before the fatiguing task; (ii) at 50% and (iii) 100% of the duration of the shortest fatiguing task for a given subject (i.e., to allow comparison of the three sessions at isotime); and (iv) at task failure. If no neuromuscular evaluation corresponded to exactly 50 or 100% of the duration of the shortest fatiguing task for a given subject, the nearest neuromuscular evaluation was considered.

Statistical analysis

All statistical procedures were completed on Statistica version 10 (Statsoft, Tulsa, OK). Normality of distribution and homogeneity of variances of the main variables were confirmed using a Shapiro–Wilk normality test and the Levene’s test, respectively. Two-way ANOVA (condition \times time) with repeated measures were performed for each dependent variable. Post-hoc Tukey’s tests were applied to determine a difference between two mean values if the ANOVA revealed a significant main effect or interaction effect. For all statistical analyses, a two-tailed alpha level of 0.05 was used as the cutoff for significance. All data are presented as mean values \pm SD.

Results

Exercise performance

Exercise duration to task failure was not significantly different between the three experimental conditions (SL: 1095 ± 562 s; D1: 1132 ± 516 s; D5: 1440 ± 689 s; $F = 2.7$, $p = 0.098$).

Cardiorespiratory parameters and RPE

Changes in SpO₂, heart rate, PetCO₂, and RPE during the fatiguing task in each experimental condition are shown in Table 1. SpO₂ was significantly lower throughout the fatiguing task at D1 (mean value 91 ± 5%) and D5 (91 ± 5%) compared to SL (99 ± 2%, main effect of condition, $F = 38.1, p < 0.001$), without significant difference between D1 and D5. SpO₂ increased significantly from before exercise to task failure at D1 and D5 but not at SL (condition × time interaction, $F = 4.5, p < 0.001$). Heart rate was significantly higher at D1 (mean value 104 ± 20 bpm) and D5 (104 ± 22 bpm) compared to SL (93 ± 22 bpm, main effect of condition, $F = 5.4, p = 0.013$) throughout the fatiguing task, without significant difference between D1 and D5. PetCO₂ was significantly lower throughout the fatiguing task at D1 (mean value 24 ± 5 mmHg) and D5 (23 ± 4 mmHg) compared to SL (34 ± 6 mmHg, main effect of condition, $F = 70.1, p < 0.001$), without significant difference between D1 and D5. RPE was not significantly different between the three experimental conditions.

Table 1 Cardiorespiratory parameters and rating of perceived exertion before and during the fatiguing task at sea level (SL) and after 1 (D1) and 5 (D5) days of altitude exposure

	PRE	50%	100%	TF	ANOVA main condition effect
SpO₂ (%)					
SL	98 ± 1	98 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	
D1	86 ± 4	92 ± 5	93 ± 5	93 ± 4	<0.001
D5	88 ± 3	90 ± 5	92 ± 5	92 ± 6	
HR (bpm)					
SL	71 ± 17	93 ± 18	103 ± 17	105 ± 18	
D1	84 ± 15	104 ± 14	114 ± 17	116 ± 18	0.009
D5	82 ± 17	102 ± 14	111 ± 18	120 ± 18	
PetCO₂ (mmHg)					
SL	38 ± 4	35 ± 5	32 ± 5	30 ± 7	
D1	29 ± 2	24 ± 4	21 ± 5	21 ± 4	<0.001
D5	27 ± 3	24 ± 3	21 ± 3	20 ± 4	
RPE (0–100 mm)					
SL	16 ± 15	81 ± 19	95 ± 7	97 ± 5	
D1	15 ± 15	84 ± 15	96 ± 7	97 ± 5	0.092
D5	9 ± 9	74 ± 19	91 ± 10	97 ± 4	

Mean values ± SD; $n = 11$

ANOVA revealed a significant time effect for all variables ($p < 0.05$) PRE before the fatiguing task, 50% 50% of the duration of the shortest test, 100% 100% of the duration of the shortest test, TF task failure, SpO₂ arterial oxygen saturation, HR heart rate, PetCO₂ end-tidal carbon dioxide partial pressure, RPE rating of perceived exertion

Symptoms of acute mountain sickness

Symptoms were significantly increased at D1 (Lake Louise score 5 ± 3; cerebral subscore of the Environmental Symptom Questionnaire 0.80 ± 0.85) compared to SL (1 ± 1; 0.01 ± 0.12) and D5 (1 ± 1; 0.07 ± 0.10), with no difference between SL and D5. Seven subjects presented acute mountain sickness at D1 and none at D5.

Neuromuscular fatigue

MVC, VA, and evoked elbow flexor force as well as BB, BR and TB Mmax before the fatiguing task did not differ between experimental conditions (data not shown, all $p > 0.05$). Changes in maximal and evoked elbow flexor force during the fatiguing task are provided in Fig. 3. MVC changes were not significantly different between the three experimental conditions (condition × time interaction, $F = 0.7, p = 0.649$). The reduction in Db100 at task failure (condition × time interaction, $F = 3.0, p = 0.011$) was significantly larger at D5 compared to SL. Db10:100 was not significantly different between the three experimental conditions (condition × time interaction, $F = 0.6, p = 0.741$). BB and BR Mmax did not change during the fatiguing task and were not significantly different between all experimental conditions (data not shown, all $p > 0.05$).

A significant main effect of experimental condition was observed for VA_{TMS} ($F = 4.0, p = 0.034$; Fig. 3d) with lower values at D1 compared to D5. There was, however, no experimental condition × time interaction ($F = 1.7, p = 0.139$). VA_{MES} declines were not different between experimental conditions (condition × time interaction, $F = 0.8, p = 0.466$; Fig. 3e).

Corticospinal excitability and inhibition

BB and BR MEP.Mmax⁻¹ and CSP during the recruitment curve are shown in Fig. 4. BB MEP.Mmax⁻¹ (Fig. 4a) did not differ between the three experimental conditions. BR MEP.Mmax⁻¹ (Fig. 4b) showed greater values at 90 and 100% of maximal stimulator power output at SL compared to D5 (experimental condition × time interaction; $F = 2.2, p = 0.010$). A main effect of experimental condition was observed for BB (Fig. 4c) and BR (Fig. 4d) CSP with greater values at D1 and D5 compared to SL ($F = 5.5, p = 0.012$; $F = 5.3, p = 0.014$ for BB and BR, respectively).

MEP.Mmax⁻¹ and CSP during the fatiguing task are shown in Table 2. A main effect of experimental condition was observed for BR MEP.Mmax⁻¹ at 50% MVC ($F = 4.6, p = 0.022$), with lower values at D5 compared to SL. BB MEP.Mmax⁻¹ at 50% MVC also tended to be reduced at D5 (main effect of experimental condition $F = 3.4, p = 0.055$). There was no significant BR

Fig. 3 Maximal voluntary contraction force (MVC, **a**), paired-pulse peak force at 100 Hz (DB 100, **b**), ratio of paired-pulse peak force at 10 and 100 Hz (Db 10:100, **c**) and maximal voluntary activation level of the arm flexor muscles assessed by transcranial magnetic stimulation (VA_{TMS} , **d**), and electrical muscle stimulation (MES, **e**) during the isometric arm flexion test at sea level (SL), after 1 (D1) and 5 (D5) days of altitude exposure. *PRE* before exercise, *50%* 50% of the duration of the shortest test, *100%* 100% of the duration of the shortest test, *TF* after task failure. *Asterisk* significant difference between SL and D5. *Plus sign* significant difference between D1 and D5 (main condition effect). Values at each timepoint are slightly shifted to avoid *error bars overlap*

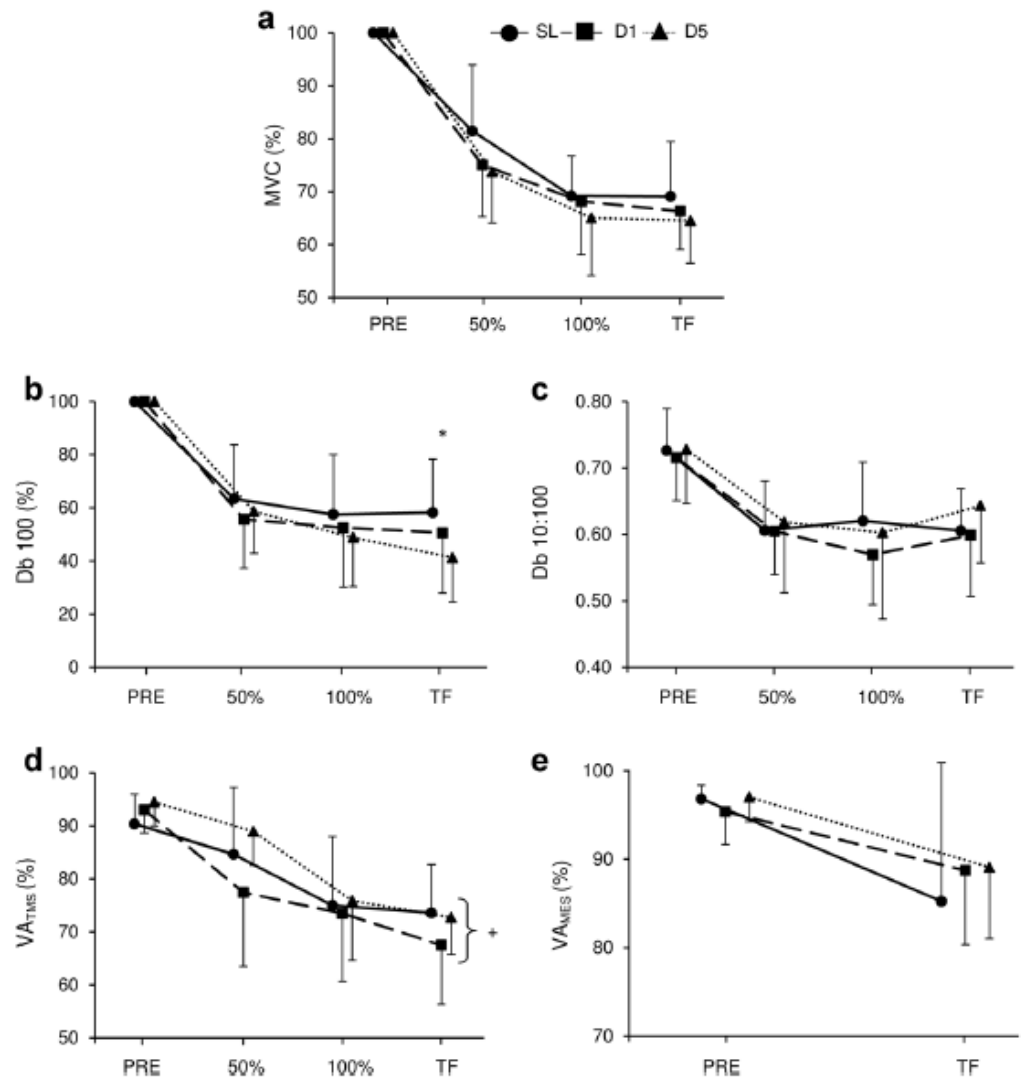


Fig. 4 Biceps brachii and brachioradialis motor evoked potential normalized to M-wave amplitude ($MEP \cdot Mmax^{-1}$, **a**, **b**) and cortical silent period duration (CSP, **c**, **d**) assessed by transcranial magnetic stimulation (TMS) at increasing intensity levels at sea level (SL) and after 1 (D1) and 5 (D5) days of altitude exposure. *Asterisk* significant difference between SL and D5. *Plus sign* significant difference between D1 and D5 compared to SL (main condition effect). CSP at 30% of maximal stimulator power output were not detectable in all subjects. Values at each timepoint are slightly shifted to avoid *error bars overlap*

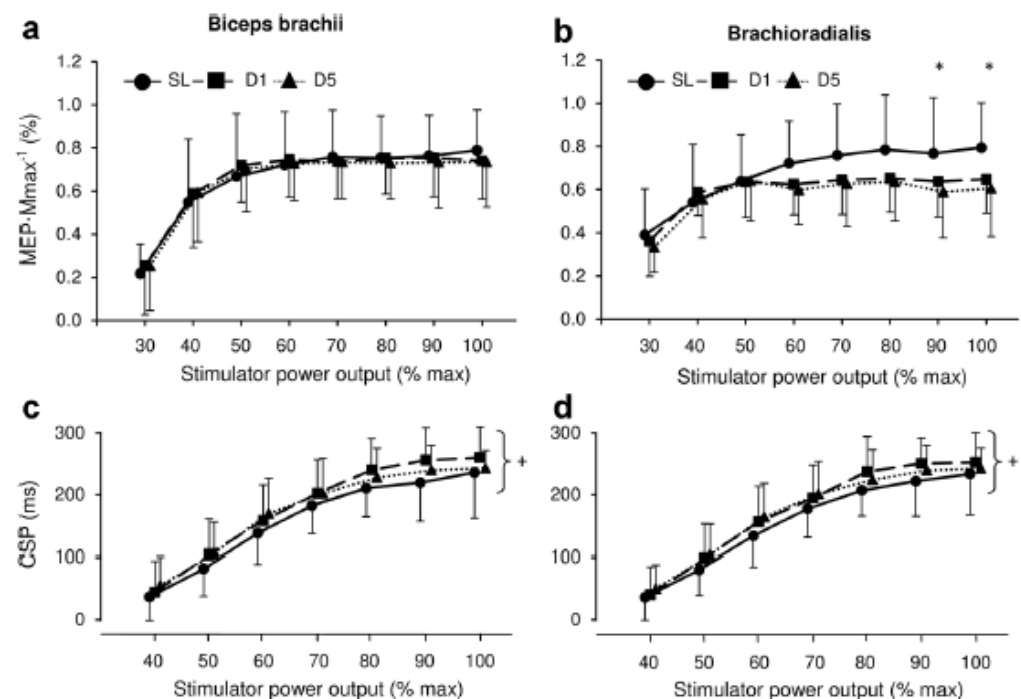


Table 2 Corticospinal excitability and inhibition, before, during, and after the fatiguing task at sea level (SL) and after 1 (D1) and 5 (D5) days of altitude exposure

SL	D1				D5				ANOVA main condition effect				
	PRE	50%	100%	TF	PRE	50%	100%	TF					
Biceps brachii													
MEP.Mmax ⁻¹ (%)													
50% MVC	75 ± 19	80 ± 16	75 ± 12	70 ± 16	76 ± 16	88 ± 28	78 ± 23	68 ± 20	76 ± 19	77 ± 19	66 ± 17	58 ± 22	0.055
75% MVC	73 ± 16	75 ± 18	75 ± 14	71 ± 15	75 ± 14	79 ± 29	74 ± 18	70 ± 14	73 ± 20	75 ± 14	78 ± 12	69 ± 16	0.955
100% MVC	62 ± 12	64 ± 12	64 ± 18	62 ± 16	62 ± 11	74 ± 23	61 ± 15	63 ± 13	58 ± 13	69 ± 13	66 ± 16	61 ± 14	0.708
CSP (ms)													
50% MVC	167 ± 60	173 ± 61	171 ± 54	168 ± 55	182 ± 61	200 ± 53	189 ± 55	187 ± 57	197 ± 62	206 ± 55	207 ± 55	200 ± 55	0.067
75% MVC	164 ± 40	163 ± 56	173 ± 66	167 ± 60	189 ± 59	189 ± 51	189 ± 50	186 ± 57	200 ± 63	204 ± 55	202 ± 50	202 ± 60	0.015
100% MVC	167 ± 68	177 ± 63	178 ± 62	174 ± 61	204 ± 66	214 ± 59	209 ± 61	203 ± 61	215 ± 73	215 ± 55	224 ± 60	217 ± 64	0.003
Brachioradialis													
MEP.Mmax ⁻¹ (%)													
50% MVC	68 ± 17	86 ± 29	70 ± 27	62 ± 20	63 ± 15	78 ± 34	57 ± 18	51 ± 11	59 ± 18	70 ± 31	50 ± 20	46 ± 17	0.022
75% MVC	63 ± 19	47 ± 17	58 ± 17	58 ± 20	53 ± 9	66 ± 41	49 ± 13	50 ± 9	49 ± 12	58 ± 23	54 ± 25	48 ± 9	0.802
100% MVC	49 ± 13	50 ± 23	51 ± 29	46 ± 15	41 ± 7	50 ± 15	42 ± 18	39 ± 8	37 ± 8	36 ± 12	45 ± 15	42 ± 9	0.105
CSP (ms)													
50% MVC	162 ± 56	175 ± 60	173 ± 56	170 ± 54	181 ± 59	201 ± 54	187 ± 57	187 ± 57	192 ± 63	203 ± 55	211 ± 54	198 ± 57	0.006
75% MVC	164 ± 57	175 ± 60	175 ± 67	166 ± 61	183 ± 61	194 ± 54	189 ± 52	189 ± 61	194 ± 63	212 ± 61	207 ± 54	199 ± 59	0.101
100% MVC	171 ± 70	180 ± 64	188 ± 76	174 ± 62	202 ± 64	218 ± 60	208 ± 60	203 ± 62	213 ± 71	221 ± 63	232 ± 66	218 ± 64	0.010
Triceps brachii													
MEP.Mmax ⁻¹ (%)													
50% MVC	13 ± 13	10 ± 7	9 ± 6	9 ± 6	10 ± 9	13 ± 11	12 ± 9	14 ± 12	11 ± 7	9 ± 6	12 ± 9	14 ± 13	0.646
75% MVC	17 ± 14	22 ± 27	19 ± 17	17 ± 12	10 ± 8	14 ± 10	15 ± 14	17 ± 15	13 ± 14	11 ± 10	13 ± 10	15 ± 13	0.438
100% MVC	19 ± 14	19 ± 15	23 ± 26	24 ± 19	20 ± 16	23 ± 13	24 ± 17	30 ± 23	26 ± 23	18 ± 14	22 ± 17	31 ± 23	0.651

Mean values ± SD; n = 11

Triceps brachii MEP.Mmax⁻¹ are provided to show that by optimizing the site of transcranial magnetic stimulation for elbow flexors, this antagonist muscle was minimally recruited

PRE before the fatiguing task, 50% 50% of the duration of the shortest test, 100% 100% of the duration of the shortest test, TF after task failure, MEP motor evoked potential, CSP cortical silent period, Mmax maximal M-wave

and BB MEP.Mmax⁻¹ difference at 75 and 100% MVC between experimental conditions as well as for TB MEP.Mmax⁻¹ at any contraction intensity (all *p* > 0.05).

A main effect of experimental condition was observed for BB CSP at 75% (*F* = 5.2, *p* = 0.015) and 100% (*F* = 7.8, *p* = 0.003) MVC, with shorter values at SL compared to D5 at 75% MVC and compared to D1 and D5 at 100% MVC (Table 2). A main effect of experimental condition and an experimental condition × time interaction were observed for BR CSP at 50% (*F* = 6.9, *p* = 0.006 and *F* = 2.3, *p* = 0.049, respectively) and 100% (*F* = 2.7, *p* = 0.021 and *F* = 2.7, *p* = 0.021, respectively) MVC, with shorter values throughout the fatiguing task at SL compared to D1 and D5.

Pre-frontal cortex and biceps brachii oxygenation

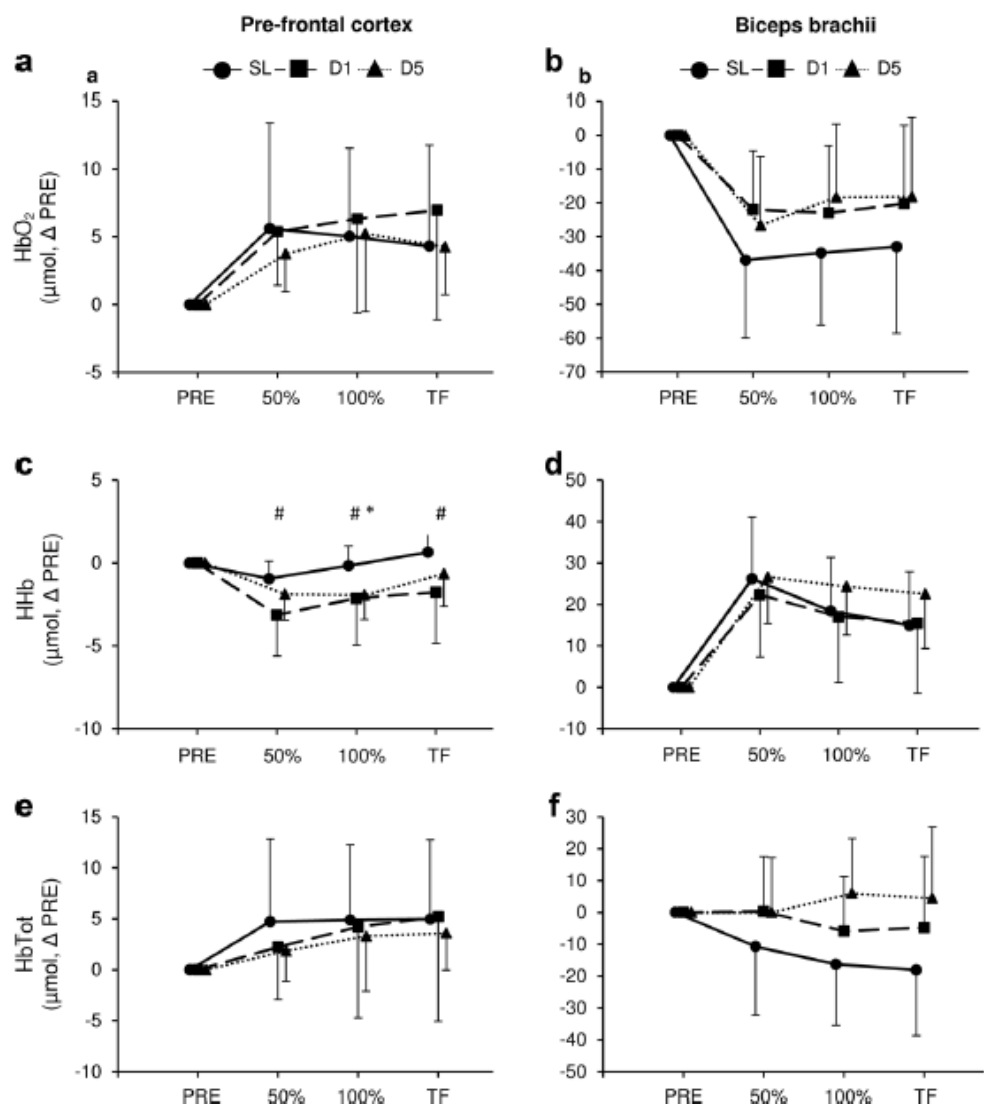
Changes in pre-frontal and BB HbO₂, HHb, and HbTot concentrations during the fatiguing task in each experimental

condition are shown in Fig. 5. Pre-frontal cortex HHb (main effect of condition, *F* = 6.3, *p* = 0.008; condition × time interaction, *F* = 2.8, *p* = 0.017) was higher at SL compared to D1 throughout the fatiguing task and compared to D5 at 100% of the shortest test duration only. Pre-frontal cortex HbO₂, HbTot and BB HbO₂, HHb, and HbTot did not differ between experimental conditions (all *p* > 0.05).

Discussion

This is the first study to evaluate the effects of several days at high altitude on neuromuscular fatigue development and corticospinal excitability and inhibition during an isolated muscle exercise using neurostimulation and TMS. The results indicate that high-altitude exposure did not elicit a larger amount of central fatigue during intermittent isometric elbow flexions performed to exhaustion, while it

Fig. 5 Pre-frontal and biceps brachii oxyhaemoglobin (HbO₂, a, b), deoxyhaemoglobin (HHb, c, d), and total haemoglobin (HbTot, e, f) assessed by near-infrared spectroscopy during the isometric arm flexion test at sea level (SL) and after 1 (D1) and 5 (D5) days of altitude exposure. PRE before the fatiguing task; 50% 50% of the duration of the shortest test, 100% 100% of the duration of the shortest test, TF after task failure. Asterisk significant difference between SL and D1; plus sign significant difference between SL and D5. Values at each timepoint are slightly shifted to avoid error bars overlap



induced a decrease in corticospinal excitability and an increase in corticospinal inhibition compared to SL. These results do not confirm that performance during this type of exercise may be limited by central fatigue at high-altitude (at least at 4350 m), in spite of reduced corticospinal excitability and enhanced inhibition.

Fatigue development at high altitude

The main aim of our study was to determine the effect of short-term high-altitude exposure and acclimatization over 5 days on the development of exercise-induced central fatigue. We hypothesized that short-term high-altitude exposure (D1) would elicit a larger amount of supraspinal fatigue during exercise and that acclimatization (D5 when symptoms of acute mountain sickness have disappeared) would normalize these changes. Acute severe hypoxic exposure (<1 h, FiO_2 0.13–0.10, equivalent to ~3500–5000 m) has been shown to accentuate VA_{TMS} reduction during cycling (Goodall et al. 2012, 2014) and leg extensions (Goodall et al. 2010). During repeated isometric leg extensions, Goodall et al. (2010) showed that acute severe (FiO_2 0.10) but not mild and moderate (FiO_2 0.16–0.13) normobaric hypoxia accentuates VA_{TMS} reduction (from 94.5 ± 4.7 to $70.7 \pm 24.3\%$) compared to normoxia (reduction from 94.8 ± 4.8 to $86.8 \pm 10.9\%$). In acute severe hypoxia, SpO_2 before exercise was $74.2 \pm 6.6\%$, while at the end of exercise, it was $78.7 \pm 11.8\%$. In the present study, VA_{TMS} was reduced from 90.4 ± 5.6 and $93.0 \pm 4.3\%$ before exercise to 73.6 ± 9.1 and $67.5 \pm 11.2\%$ at exhaustion at SL and after 24 h at 4350 m, respectively. While in both cases elbow flexions to exhaustion induced large amount of supraspinal fatigue, VA_{TMS} reduction did not differ between conditions. SpO_2 levels at D1 were $86 \pm 4\%$ before exercise and $93 \pm 4\%$ at exhaustion. These levels of hypoxemia were similar to the mild or moderate hypoxic conditions in the study of Goodall et al. (2010), where similar leg extension-induced supraspinal fatigue was observed compared to normoxia.

While cerebral tissue oxygenation index at rest was significantly reduced under the present high altitude conditions compared to SL as previously reported (Rupp et al. 2014), the present results show similar kinetics of pre-frontal HbO_2 and HbTot during isolated exercise and larger decrease in HHb at high altitude compared to SL. Even though an increase in HbO_2 and a reduction in HHb represent the typical NIRS response associated with neurovascular coupling, the greater reduction in HHb during exercise at high altitude compared to SL suggests a larger neurovascular coupling which may contribute to preserved central drive. Other potential mechanisms leading to impaired central drive under hypoxic conditions are the inhibitory afferences

originating from fatigued peripheral muscles (Amann et al. 2009). In the present study, peripheral fatigue both at isotime and at exhaustion was not accentuated at D1 compared to SL (as suggested by similar reductions in Db100 and Db10:100), which suggests that inhibitory afferences were similar under both conditions. Hence, both the preserved kinetics of cerebral oxygenation and the similar amount of peripheral fatigue during elbow flexions may account for the absence of difference in supraspinal fatigue between SL and D1.

Only one study has assessed VA_{TMS} and exercise-induced supraspinal fatigue following several days at high altitude (Goodall et al. 2014). In this study, the authors found that acute severe hypoxia (FiO_2 0.105) accentuated VA_{TMS} reduction after cycling at 50% of maximal normoxic power output for 10.1 ± 1.4 min. However, acclimatization for 14 days at 5260 m normalized post-cycling VA_{TMS} to SL values. This normalization of supraspinal fatigue with acclimatization may be due to the large improvement in SpO_2 (~15%) and cerebral O_2 delivery (~20%) observed after 2 weeks of altitude exposure compared to acute hypoxic exposure (Goodall et al. 2014). In the present study, a significant main effect of experimental condition was observed for VA_{TMS} indicating higher values at D5 compared to D1, without interaction between the experimental condition and exercise time. These results suggest an enhanced central drive after five compared to 1 day of high altitude exposure but similar development of supraspinal fatigue during isolated muscle exercise. This increased central drive at D5 was observed despite similar SpO_2 and pre-frontal oxygenation levels before and during exercise compared to D1. Hence, mechanisms other than increased cerebral oxygen delivery may explain the higher VA_{TMS} values observed after initial acclimatization experienced following 5 days at high altitude. One could suggest that a training effect may account for the larger VA_{TMS} values observed at D5, i.e., when subjects performed the elbow flexion tests for the third time within less than 3 weeks (see “Limitations”). Greater central drive and slightly longer exercise duration (although not significantly) after high-altitude acclimatization may have contributed to the greater amount of peripheral fatigue observed at exhaustion at D5. Despite similar low-frequency fatigue (i.e., Db10:100) in both high altitude and SL conditions (Fig. 3), the larger peripheral fatigue is evidenced by the larger reduction in Db100 at D5. Altogether, the present study demonstrates that both 1 and 5 days at high altitude (4350 m) have no significant effect on VA_{TMS} reduction during elbow flexions, probably because of the low muscle mass involved during this type of exercise and the relatively modest levels of hypoxemia.

Corticospinal excitability at high altitude

While most (Goodall et al. 2010, 2012, 2014; Millet et al. 2012; Rupp et al. 2012) but not all (Szubski et al. 2006) previous studies having investigated the effect of acute (<1 h) hypoxic exposure on corticospinal excitability and inhibition reported no significant alteration at rest, some studies (Goodall et al. 2014; Miscio et al. 2009; Rupp et al. 2012) suggested that longer hypoxic exposure (from 3 h to 14 days) may lead to significant changes. Differences between studies regarding the effect of hypoxia on corticospinal excitability and inhibition may also arise from methodological differences, i.e., TMS performed on relaxed versus contracted muscles or various parameters to assess corticospinal excitability and inhibition (e.g., resting or active motor threshold versus MEP, CSP versus inhibition investigated from paired-pulse TMS).

The effect of hypoxia may differ between unfatigued condition (before exercise) and during exercise when significant alterations in corticospinal excitability and central fatigue occur (Bachasson et al. 2016; Jubeau et al. 2014; Rupp et al. 2015). The present results indicate that (i) both 1 and 5 days of high-altitude exposure reduce corticospinal excitability and increase corticospinal inhibition as suggested by reduced MEP·Mmax⁻¹ ($p < 0.05$ for the BR and $p = 0.055$ for the BB at 50% MVC) and increased CSP (Table 2; Fig. 4), (ii) the effect of altitude exposure depends on the force level when TMS is applied, with significant reduction in MEP·Mmax⁻¹ at force levels $\leq 50\%$ MVC (50% MVC before and during exercise and 40% MVC during the recruitment curve), (iii) the effect of altitude exposure is similarly observed before, during and after exercise, and (iv) changes in corticospinal excitability and inhibition occur at high altitude despite similar amount of supraspinal fatigue between SL, D1, and D5.

The investigation of Goodall et al. (2014) is the only one which reported MEP·Mmax⁻¹ after several days at high-altitude and suggests an increased corticospinal excitability compared to normoxia. Although the reasons for this contrasting result compared to the present study is unclear (e.g., altitude level, exposure duration, and muscle group), it should be noted that peripheral excitability (Mmax) was significantly modified after 14 days at high altitude (while it was unchanged in the present study) and that similar to the present study, the effect of prolonged high-altitude exposure was observed mostly at moderate (50% MVC) but not high (100% MVC) force levels. At high force levels, the large neuronal output associated with central drive may conceal the effect of hypoxia per se on corticospinal excitability as assessed by MEP·Mmax⁻¹. The fact that significant reductions in MEP·Mmax⁻¹ were observed for the BR, while a tendency for lower BB MEP·Mmax⁻¹ was observed at 50%

MVC also suggests differences between muscle groups. Although the BB is the main elbow flexor, it should be emphasized that the BR shows its largest activation during elbow flexion at high force level (Boland et al. 2008) and, therefore, contributed significantly to the fatiguing task in the present study.

In accordance with the present results, Goodall et al. (2014) reported hypoxia-induced changes in MEP·Mmax⁻¹ which were similar both before and after exercise. These authors suggested that the increased corticospinal excitability that they observed after 14 days at high altitude may have contributed to the normalization (compared to SL) of exercise-induced VA_{TMS} reduction. The present study rather suggests a dissociation between changes in corticospinal excitability and inhibition, since VA_{TMS} was reduced to a similar extent at SL, D1, and D5 despite significant changes in MEP·Mmax⁻¹ and CSP. This is in accordance with previous studies suggesting that changes in corticospinal excitability and inhibition occurring during exercise can be dissociated from the impairment of voluntary activation (Gandevia et al. 1996; Jubeau et al. 2014; Rupp et al. 2015).

Both Goodall et al. (2014) and Miscio et al. (2009) reported no significant effect of several days at high altitude on CSP which again contrasts with the prolonged CSP duration observed at D1 and D5 in the present study. The increase in CSP was observed both before and during exercise as altitude-induced changes in MEP·Mmax⁻¹. In addition, the increase was observed at all force levels from 50 to 100% MVC. Animal and in vitro studies have shown hypoxia-induced alterations in neurotransmitters and neuronal activities which may underlie the present changes in corticospinal excitability and inhibition at high altitude (Gibson and Duffy 1981; Hansen 1985; Neubauer and Sunderram 2004; Olson et al. 1983). Cummins et al. (1993) showed, for instance, that acute hypoxia induced a major decrease in human cortical neurons excitability due to the modulation (inactivation) of Na⁺ channels. These mechanisms may underlie the present changes in corticospinal excitability and inhibition at high altitude. In addition, clinical studies indicate that patients experiencing chronic hypoxia such as patients with obstructive sleep apnea have reduced corticospinal excitability (Joo et al. 2010; Lanza et al. 2015) and enhanced inhibition (Grippio et al. 2005; Joo et al. 2010). Hence, the exposure in the present study for several days to hypoxia, both sustained diurnal hypoxia and probably intermittent nocturnal hypoxia (due to altitude-induced Cheyne–Stokes breathing; Nussbaumer-Ochsner et al. 2012), may induce changes similar to hypoxemic patients, although other mechanisms such as PCO₂ levels may account in disease conditions.

Limitations

To account for a potential training effect associated with three maximal elbow flexion tests performed within 3 weeks, a control group in normoxia would have been needed. Due to the already demanding logistics associated with the present study, including a control group was not possible. It is, however, unlikely that a potential training effect would have significantly influenced the main conclusions of the present study, since (i) MVC force levels did not differ between all three conditions, (ii) one maximal elbow flexion test at SL is unlikely to have significantly reduced the development of supraspinal fatigue (and compensated the deleterious effect of hypoxia) 10 days later at D1, and (iii) a training effect at D5 should have accentuated the reduction in exercise-induced supraspinal fatigue from D1 which we hypothesized due to acclimatization, but no difference in supraspinal fatigue between D1 and D5 was observed. To better characterize the effect of prolonged hypoxic exposure on corticospinal excitability and inhibition, further evaluations are needed such as paired-pulse TMS (to assess inhibitory and facilitatory mechanisms) and cervicomedullary stimulations (to assess spinal mechanisms). At last, while prolonged altitude exposure refers in the present study to 5 days at 4350 m, further studies should provide more insights into the corticospinal adaptations to chronic (several weeks) high altitude exposure.

In conclusion, 1 and 5 days of high-altitude exposure resulted in a similar development of supraspinal fatigue compared to sea level during exhaustive isolated muscle exercise. The involvement of a small muscle mass and the relatively moderate hypoxemia during exercise may be responsible for this result. Interestingly, despite similar levels of supraspinal fatigue, high altitude exposure induced significant changes in corticospinal excitability and inhibition. The functional consequences (e.g., motor control and cognitive performances) of impaired corticospinal excitability and increased corticospinal inhibition at high altitude remain to be elucidated.

Acknowledgements We thank all the subjects for participating in the study.

Compliance with ethical standards

Grants This work has been funded by the Rhone-Alpes Region and the Fond de dotation AGIR pour les maladies chroniques.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964

Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

References

- Amann M, Romer LM, Subudhi AW, Pegelow DF, Dempsey JA (2007) Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise performance in healthy humans. *J Physiol* 581:389–403
- Amann M, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA (2009) Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. *J Physiol* 587:271–283
- Amann M, Goodall S, Twomey R, Subudhi AW, Lovering AT, Roach RC (2013) AltitudeOmics: on the consequences of high-altitude acclimatization for the development of fatigue during locomotor exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985) 115:634–642
- Bachasson D, Temesi J, Gruet M, Yokoyama K, Rupp T, Millet GY, Verges S (2016) Transcranial magnetic stimulation intensity affects exercise-induced changes in corticomotoneuronal excitability and inhibition and voluntary activation. *Neuroscience* 314:125–133
- Boland MR, Spigelman T, Uhl TL (2008) The function of brachioradialis. *J Hand Surg Am* 33:1853–1859
- Calbet JA, Radegran G, Boushel R, Saltin B (2009) On the mechanisms that limit oxygen uptake during exercise in acute and chronic hypoxia: role of muscle mass. *J Physiol* 587:477–490
- Cummins TR, Jiang C, Haddad GG (1993) Human neocortical excitability is decreased during anoxia via sodium channel modulation. *J Clin Invest* 91:608–615
- Gandevia SC (2001) Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81:1725–1789
- Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL (1996) Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol* 490(Pt 2):529–536
- Gibson GE, Duffy TE (1981) Impaired synthesis of acetylcholine by mild hypoxic hypoxia or nitrous oxide. *J Neurochem* 36:28–33
- Goodall S, Ross EZ, Romer LM (2010) Effect of graded hypoxia on supraspinal contributions to fatigue with unilateral knee-extensor contractions. *J Appl Physiol* 109:10
- Goodall S, Gonzalez-Alonso J, Ali L, Ross EZ, Romer LM (2012) Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *J Physiol* 590:2767–2782
- Goodall S, Twomey R, Amann M, Ross EZ, Lovering AT, Romer LM, Subudhi AW, Roach RC (2014) AltitudeOmics: exercise-induced supraspinal fatigue is attenuated in healthy humans after acclimatization to high altitude. *Acta Physiol (Oxf)* 210:875–888
- Grippo A, Carrai R, Romagnoli I, Lanini B, Bianchi R, Gigliotti F, Scano G (2005) Cortical excitability in obstructive sleep apnea syndrome: transcranial magnetic stimulation study. *Sleep* 28:1547–1553
- Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Verges S, Millet GY (2014) Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. *Exp Physiol* 99:1053–1064
- Hansen AJ (1985) Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev* 65:101–148
- Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G (2000) Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 10:361–374
- Hunter SK, Butler JE, Todd G, Gandevia SC, Taylor JL (2006) Supraspinal fatigue does not explain the sex difference in muscle fatigue of maximal contractions. *J Appl Physiol* (1985) 101:1036–1044

- Joo EY, Kim HJ, Lim YH, Koo DL, Hong SB (2010) Altered cortical excitability in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 11:857–861
- Jubeau M, Rupp T, Perrey S, Temesi J, Wuyam B, Levy P, Verges S, Millet GY (2014) Changes in voluntary activation assessed by transcranial magnetic stimulation during prolonged cycling exercise. *PLoS One* 9:e89157
- Jubeau M, Rupp T, Temesi J, Perrey S, Wuyam B, Millet GY, Verges S (2017) Neuromuscular fatigue during prolonged exercise in hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 49(3):430–439
- Kayser B, Narici M, Binzoni T, Grassi B, Cerretelli P (1994) Fatigue and exhaustion in chronic hypobaric hypoxia: influence of exercising muscle mass. *J Appl Physiol* 76:634–640
- Lanza G, Lanuzza B, Arico D, Cantone M, Cosentino FI, Pennisi M, Bella R, Pennisi G, Ferri R (2015) Direct comparison of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome and restless legs syndrome. *Sleep Med* 16:138–142
- Mathis J, de Quervain D, Hess CW (1998) Dependence of the transcranially induced silent period on the ‘instruction set’ and the individual reaction time. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109:426–435
- Millet GY, Muthalib M, Jubeau M, Laursen PB, Nosaka K (2012) Severe hypoxia affects exercise performance independently of afferent feedback and peripheral fatigue. *J Appl Physiol* (1985) 112:1335–1344
- Miscio G, Milano E, Aguilar J, Savia G, Foffani G, Mauro A, Mordillo-Mateos L, Romero-Ganuzo J, Oliviero A (2009) Functional involvement of central nervous system at high altitude. *Exp Brain Res* 194:157–162
- Neubauer JA, Sunderram J (2004) Oxygen-sensing neurons in the central nervous system. *J Appl Physiol* 96:367–374
- Nussbaumer-Ochsner Y, Ursprung J, Siebenmann C, Maggiorini M, Bloch KE (2012) Effect of short-term acclimatization to high altitude on sleep and nocturnal breathing. *Sleep* 35:419–423
- Olson EB Jr, Vidruk EH, McCrimmon DR, Dempsey JA (1983) Monoamine neurotransmitter metabolism during acclimatization to hypoxia in rats. *Respir Physiol* 54:79–96
- Roach RC, Bartsch P, Hackett PH, Oelz O (1993) The lake Louise acute mountain sickness scoring system. In: Sutton JR, Coates J, Houston CS (eds) *Hypoxia and molecular medicine*. Queen City Printers, Burlington, pp 272–274
- Rupp T, Jubeau M, Wuyam B, Perrey S, Levy P, Millet GY, Verges S (2012) Time-dependent effect of acute hypoxia on corticospinal excitability in healthy humans. *J Neurophysiol* 108:1270–1277
- Rupp T, Esteve F, Bouzat P, Lundby C, Perrey S, Levy P, Robach P, Verges S (2014) Cerebral hemodynamic and ventilatory responses to hypoxia, hypercapnia, and hypocapnia during 5 days at 4,350 m. *J Cereb Blood Flow Metab* 34:52–60
- Rupp T, Mallouf TL, Perrey S, Wuyam B, Millet GY, Verges S (2015) CO₂ clamping, peripheral and central fatigue during hypoxic knee extensions in men. *Med Sci Sports Exerc* 47:2513–2524
- Sampson JB, Cymerman A, Burse RL, Maher JT, Rock PB (1983) Procedures for the measurement of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 54:1063–1073
- Sidhu SK, Bentley DJ, Carroll TJ (2009) Locomotor exercise induces long-lasting impairments in the capacity of the human motor cortex to voluntarily activate knee extensor muscles. *J Appl Physiol* 106:556–565
- Szubski C, Burtcher M, Loscher WN (2006) The effects of short-term hypoxia on motor cortex excitability and neuromuscular activation. *J Appl Physiol* 101:1673–1677
- Todd G, Taylor JL, Gandevia SC (2003) Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 551:661–671
- Verges S, Maffioletti NA, Kerhervé H, Decorte N, Wuyam B, Millet GY (2009) Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol* 106:701–710
- Verges S, Rupp T, Jubeau M, Wuyam B, Esteve F, Levy P, Perrey S, Millet GY (2012) Cerebral perturbations during exercise in hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302:R903–R916
- Villien M, Bouzat P, Rupp T, Robach P, Lamalle L, Tropres I, Esteve F, Krainik A, Levy P, Warnking JM, Verges S (2013) Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity to CO₂ measured by Arterial Spin Labeling after 6 days at 4,350 m. *Neuroimage* 72:272–279

SAOS et fonction neuromusculaire

Le SAOS et notamment l'hypoxie intermittente semblent avoir des conséquences systémiques délétères sur les muscles squelettiques puisque une réduction de la force et de l'endurance du quadriceps ont été rapportées chez ces patients (Chien et al. 2010). La revue de littérature précédente a mis en évidence que les modifications structurelles cérébrales associées au SAOS pourraient contribuer à la dysfonction musculaire périphérique de ces patients (e.g. Joo et al. (2013)). Des altérations de la fonction neuromusculaire d'origine centrale, au repos, ont également été démontrées chez ces derniers (e.g. Joo et al. (2010a)) mais leurs répercussions à l'exercice restent inconnues. Ainsi, dans la **publication 2**, nous avons évalué quel pouvait être l'impact du SAOS sur la fonction musculaire (force et endurance) ainsi que sur les mécanismes périphériques et centraux de la fatigue neuromusculaire lors d'un exercice isométrique du quadriceps. La stimulation électrique du nerf fémoral et la stimulation magnétique transcrânienne ont été utilisées pour évaluer les mécanismes périphériques, centraux et supraspinaux de la fonction neuromusculaire. Ces investigations ont été répétées après 8 semaines de traitement en ventilation par pression positive continue afin d'évaluer le potentiel effet bénéfique de ce traitement sur les paramètres précédemment cités.

- Publication n°2 -

**Neuromuscular dysfunction and cortical impairments during exercise in patients
with severe obstructive sleep apnoea syndrome**

Mathieu Marillier, Mathieu Gruet, Sébastien Baillieux, Thibault Le Roux Mallouf, Bernard Wuyam, Renaud Tamisier, Patrick Lévy, Jean-Louis Pépin, Samuel Vergès

Soumis à *Chest*

Ce travail a été présenté sous forme de communication orale:

European Respiratory Congress, Septembre 2017, Milan, Italie.

Ce travail a été récompensé par la *2017 Excellence Grant in Clinical Physiology and Exercise* lors de ce congrès.

Le Congrès du Sommeil, Novembre 2017, Marseille, France.

Résumé

Contexte: Une réduction de la force et de l'endurance musculaire a été rapportée chez les patients souffrant d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). Les études utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ont démontré une augmentation de l'inhibition intracorticale chez ces patients, ce qui suggère des altérations neuromusculaires d'origine centrale. Cependant, ces investigations ont été réalisées au repos et l'impact de ces altérations sur la fonction musculaire à l'exercice reste à déterminer. Nous avons émis les hypothèses que (i) les patients SAOS souffriraient d'une réduction de la force et de l'endurance musculaire du quadriceps à cause d'altérations de la fonction neuromusculaire d'origine centrale et (ii) un traitement par pression positive continue (PPC) améliorerait la fonction neuromusculaire chez ces patients.

Méthodes: Douze patients SAOS et 11 sujets contrôles appariés pour l'âge, le sexe et l'activité physique auto-rapportée ont réalisé un exercice d'extensions intermittentes du genou jusqu'à épuisement, avant et après 8 semaines de traitement par PPC ou une période "contrôle". La force maximale volontaire (FMV), le niveau d'activation volontaire (NAV), l'excitabilité corticospinale et l'inhibition intracorticale par TMS simple ou double ont été mesurés avant et pendant la tâche fatigante.

Résultats: Le temps d'endurance était inférieur chez les patients SAOS (avant traitement par PPC: 1008 ± 549 s; après traitement par PPC: 975 ± 378 s) en comparaison aux sujets contrôles (avant période "contrôle": 1476 ± 633 s; après période "contrôle": 1274 ± 506 s; $p = 0.017$). La FMV et le NAV_{TMS} étaient inférieurs chez les patients SAOS en comparaison aux sujets contrôles au cours de la tâche fatigante alors que l'inhibition intracorticale était accrue chez ces premiers ($p < 0.05$). Le traitement par PPC n'a pas permis de changement concernant les paramètres de la fonction neuromusculaire investigués ($p > 0.05$).

Conclusion: Nos résultats suggèrent que les patients souffrant d'un SAOS sévère présentent des altérations d'origine centrale qui participent vraisemblablement à la réduction de la force et de l'endurance du quadriceps. Ces altérations ainsi que la dysfonction neuromusculaire associée ne sont pas améliorées après 8 semaines de traitement par PPC.

Neuromuscular dysfunction and cortical impairments during exercise in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome

Running head: Neuromuscular function in obstructive sleep apnea

Mathieu Marillier MSc ^{1,2}, Mathieu Gruet PhD ^{1,2,3}, Sébastien Baillieux MD, MSc ^{1,2,4}, Thibault Le Roux Mallouf MSc ^{1,2}, Bernard Wuyam MD, PhD ^{1,2,4}, Renaud Tamisier MD, PhD ^{1,2,4}, Patrick Levy MD, PhD ^{1,2,4}, Jean-Louis Pepin MD, PhD ^{1,2,4}, Samuel Verges PhD ^{1,2}

¹ U1042, INSERM, Batiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France.

² HP2 Laboratory, Grenoble Alpes University, Bâtiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France.

³ Université de Toulon, LAMHESS, France

⁴ Pôle Thorax et Vaisseaux, Clinique Physiologie, Sommeil et Exercice, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.

Corresponding author:

Dr. Samuel Verges

Laboratoire HP2 (U1042 INSERM), Univ. Grenoble Alpes

UM Sports Pathologies, Hôpital Sud, Avenue Kimberley, 38 434 Echirolles - France

E-mail: sverges@chu-grenoble.fr

Conflict of interest: MM, MG, SB, TLRM, BW, RT, PL and SV have nothing to disclose. JLP reports grants and personal fees from Philips, RESMED, Fisher & Paykel, grants from Fondation de la Recherche Médicale, Direction de la Recherche Clinique du CHU de Grenoble, Fonds de dotation "Agir pour les Maladies Chroniques", personal fees from Astra Zeneka, SEFAM, Agiradom, outside the submitted work.

Funding information: Fond de dotation *AGIR pour les maladies chroniques* and Fonds de dotation *Recherche en Santé Respiratoire*.

Prior abstract publication/presentation:

European Respiratory Society Congress, September 2017, Milan, Italy.

ABBREVIATION LIST

AMT: active motor threshold

CPAP: continuous positive airway pressure

CSP: cortical silent period

FNES: femoral nerve electrical stimulation

LICI: long-interval intracortical inhibition

MEP: motor evoked potential

Mmax: maximal M-wave in relaxed muscles

Msup: maximal M-wave in contracted muscles

MVC: maximal voluntary contraction

M-wave: compound muscle action potential

OSA: obstructive sleep apnea

SICI: short-interval intracortical inhibition

TF: task failure

TMS: transcranial magnetic stimulation

VA: voluntary activation

VA_{FNES}: voluntary activation assessed by femoral nerve electrical stimulation

VA_{TMS}: voluntary activation assessed by transcranial magnetic stimulation

ABSTRACT

Background: Lower limb muscle strength and endurance have been reported in severe obstructive sleep apnea (OSA). Increased intracortical inhibition previously reported at rest in OSA suggests central neuromuscular impairments in these patients. We hypothesized that (i) OSA patients demonstrate reduced knee extensor strength and endurance due to central impairments and (ii) continuous positive airway pressure (CPAP) treatment improves neuromuscular function in these patients. **Methods:** Twelve OSA patients and 11 matched healthy controls performed intermittent knee extensions until task failure before and after 8 weeks of CPAP treatment or control period. Maximal voluntary contraction (MVC), voluntary activation (VA) and corticospinal excitability and inhibition assessed by single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) were measured before and during the fatiguing task. **Results:** Exercise time to exhaustion was lower in OSA (before CPAP treatment: 1008 ± 549 s; after CPAP treatment: 975 ± 378 s) compared to controls (before control period: 1476 ± 633 s; after control period: 1274 ± 506 s; $p=0.017$). OSA patients had reduced MVC and VA_{TMS} compared to controls throughout the fatiguing task as well as increased intracortical inhibition (all $p < 0.05$). CPAP treatment did not induce any changes in neuromuscular function ($p > 0.05$ for all parameters). **Conclusions:** This study demonstrates that severe OSA patients have cortical impairments which are likely contributing to their reduced knee extensors strength and endurance. Both cortical impairments and neuromuscular function are not improved following 8 weeks of CPAP treatment.

Clinical Trial Registration: Clinicaltrials.gov (NCT02854280)

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) syndrome is a chronic disease characterized by repeated partial or complete upper airway obstruction that leads to chronic intermittent hypoxia and sleep fragmentation during the night¹. These phenomena are associated with increased oxidative stress and neuro-inflammation² leading to significant structural and functional brain impairments (see for review³). Cellular and molecular modifications in peripheral muscles^{4,5} as well as peripheral nerve dysfunction have been reported as another neuromuscular consequence of OSA^{6,7}. Hence, OSA syndrome is likely to have repercussions along the whole neuromuscular pathway, from the brain and motor cortex to the peripheral nerves and muscles.

Fatigue is a major complaint in patients with OSA and is associated with severe daytime repercussion^{8,9}. While fatigue is usually characterized from subjective evaluations, no studies to date have provided an objective and comprehensive assessment of neuromuscular fatigue and its functional impact in OSA syndrome. Neuromuscular fatigue can originate from peripheral (i.e. a reduction in force or power output secondary to changes occurring at or distal to the neuromuscular junction) or central (i.e. a reduction in voluntary activation¹⁰) mechanisms. Reduced corticospinal excitability^{11,12} and increased intracortical inhibition^{11,13} have been demonstrated in OSA patients at rest or during non-fatiguing muscle contraction. Peripheral muscle alterations in strength and endurance have been shown to occur in OSA¹⁴. Whether the cerebral alterations previously reported in OSA may be associated with central activation deficit contributing to these impairments in neuromuscular function (i.e. muscle strength and endurance) remain to be determined.

The aim of the present study was to investigate the effect of OSA on knee extensor function (strength and endurance) and peripheral and central neuromuscular mechanisms of fatigue during isometric knee extensions, before and after 8 weeks of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment, the first-line therapy for OSA. We hypothesized that (i) OSA patients would demonstrate reduced knee extensor strength and endurance due to corticospinal impairments and (ii) 8 weeks of CPAP treatment would improve muscle function and neuromuscular abnormalities in these patients.

MATERIAL and METHODS

Subjects

Fifteen severe, newly diagnosed OSA patients (apnea-hypopnea index >30 events·hour⁻¹) were initially recruited in this prospective controlled study. Fifteen healthy controls, matched for age, body mass index, sex and self-reported physical activity (by questionnaire, see below) were included. This study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (CPP Grenoble Sud Est V, ID RCB: 2012-A00158-35). All participants gave their written informed consent.

Study design

OSA patients and controls performed intermittent isometric knee extensions to task failure (TF) before and after an 8-week CPAP treatment (Autoset Spirit, ResMed, UK or Remstar Auto, Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) or control period, respectively.

Experimental setup

After daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale¹⁵) and self-reported physical activity (Baecke Physical Activity Questionnaire¹⁶) assessment, subjects sat upright, with hip and knee angles set at 90° of flexion. Their right leg was connected to a strain gauge (Captels, St. Mathieu deTreviers, France). Before, during and after the knee extension fatiguing task, neuromuscular evaluations were performed with transcranial magnetic stimulation (TMS) and femoral nerve electrical stimulation (FNES) to assess maximal voluntary activation, corticospinal excitability and inhibition, neuromuscular transmission and muscle contractile properties. Electromyographic signals of the *vastus lateralis*, *rectus femoris* and *vastus medialis* were continuously recorded (See supplemental material).

Single FNES was delivered percutaneously to the femoral nerve (See supplemental material). FNES intensity (176±28 mA in OSA vs 161±36 mA in controls, p>0.05) corresponded to 140% of the optimal intensity, i.e. the stimulus intensity at which the maximal amplitude of both twitch force and concomitant quadriceps muscle M-wave (Mmax) in relaxed muscles were reached.

A magnetic stimulator (Magstim 200, The Magstim Company, Dyfed, UK) was used to stimulate the left motor cortex. For detailed information on stimulation site and active motor threshold (AMT) definition, see Figure 1 (part I and II) and supplemental material. The intensity that corresponded to 140% AMT ($62\pm 10\%$ and $64\pm 13\%$ of maximal stimulator power output in OSA and controls, respectively, $p>0.05$) was employed throughout the protocol¹⁷.

Fatigue protocol and neuromuscular evaluations

After a standardized warm-up and the initial neuromuscular evaluations, subjects performed a fatiguing task consisting in sets of 17 intermittent submaximal isometric knee extensions (5-s contraction/4-s relaxation, set duration: 153s) interspaced by neuromuscular evaluations (duration ~40s). Target force during the fatiguing task was set at 35% maximal voluntary contraction (MVC) for the two first sets. Intensity was increased by 5% every two sets until TF (See supplemental material).

Initial neuromuscular evaluations (Figure 1, part III) consisted of 3 sets of 6 voluntary contractions as follows: three submaximal contractions at 35% MVC to assess maximal M-wave (Msup), motor evoked potential (MEP), cortical silent period (CSP), long- (LICI) and short- (SICI) interval intracortical inhibition. Then, one MVC with superimposed single FNES and TMS was performed. Two seconds after the contraction, single FNES was delivered on relaxed muscles. Finally, two submaximal contractions at 75 and 50% MVC (calculated from the MVC of each set) with superimposed single TMS were performed. Immediately after each set of 17 contractions during the fatiguing task, neuromuscular evaluations consisted of three submaximal contractions at 35% MVC and one MVC only. Immediately after TF, neuromuscular evaluation consisted of part III as before the fatiguing task. SICI and LICI were assessed with paired-pulse stimuli (3 and 100-ms interstimulus interval, respectively) during contractions at 35% MVC (See supplemental material).

Data and Statistical analysis

Voluntary activation (VA) assessed by FNES (VA_{FNES}) was measured with twitch interpolation technique¹⁸. VA assessed by TMS (VA_{TMS}) was quantified using the method previously described¹⁹ and validated for the knee extensors²⁰. Because similar results were found for all quadriceps muscles, the averaged MEPs and M-waves amplitudes, LICI, SICI

and CSP values from the *vastus lateralis*, *rectus femoris* and *vastus medialis* were calculated and used for further analysis. For detailed information regarding neuromuscular parameters analysis, see supplemental material. In order to compare fatiguing tasks of different durations between the two experimental sessions (before/after CPAP treatment or control period) and between subjects, data were compared over four time points: i) before the fatiguing task, ii) at 50% and iii) 100% of the duration of the shortest fatiguing task for a given subject (i.e. to allow comparison of the two sessions at isotime), and iv) at TF.

Power assessment for the primary outcome (VA_{TMS}) was based on a minimum expected difference of 4% between groups (OSA and controls). Assuming an α level of 5% and power of 90%, 12 subjects were required per group. Data of 3 OSA patients and 4 controls were excluded from the analysis because they did not complete the whole protocol due to discomfort during neuromuscular evaluations. Therefore, 12 OSA patients and 11 healthy controls performed both pre- and post-CPAP or control period neuromuscular evaluations and were included in the analysis. Between-group comparisons at baseline for anthropometric characteristics, questionnaires and sleep data were performed using t-tests for independent samples. Two-way (Group \times Treatment) or three-way ANOVA (Group \times Treatment \times Time) with repeated measures were performed for each dependent variable followed by Tukey's tests for post-hoc comparisons. A two-tailed alpha level of 0.05 was used as the cut-off for significance. All data are presented as mean \pm SD.

RESULTS

Subjects characteristics

No difference was found for age, anthropometric parameters and self-reported physical activity between OSA and controls (Table 1). Epworth Sleepiness Scale score was higher in OSA compared to controls at baseline. Epworth Sleepiness Scale score decreased in OSA after CPAP treatment while no significant change was observed in controls. Apnea-hypopnea index was significantly reduced in OSA when wearing CPAP (Table 1).

Exercise duration and neuromuscular evaluations

Exercise duration to TF was lower in OSA (before CPAP treatment: 1008 \pm 549s; after CPAP treatment: 975 \pm 378s) compared to controls (before control period: 1476 \pm 633s; after

control period: 1274 ± 506 s, ANOVA main effect of group, $p=0.017$). No significant effect of treatment was observed ($p>0.05$).

MVC torque was lower in OSA compared to controls throughout the fatiguing task before and after CPAP treatment ($p=0.004$; Figure 2). No significant difference in evoked torque of knee extensors was found between OSA and controls (Figure 3a). Both VA_{FNES} and VA_{TMS} were lower in OSA compared to controls throughout the fatiguing task (VA_{FNES} , $p=0.022$; VA_{TMS} , $p=0.049$) before and after CPAP treatment (Figure 4). No significant effect of treatment was observed for any neuromuscular parameter (all $p>0.05$).

AMT was not significantly different between OSA (before CPAP treatment: $43.6 \pm 6.7\%$; after CPAP treatment: $43.6 \pm 9.0\%$) and controls (before control period: $46.2 \pm 8.9\%$; after control period: $43.5 \pm 9.3\%$, $p=0.60$). Lower Mmax ($p<0.001$, Figure 3b) and MEP amplitudes at both 35% ($p=0.009$) and 100% ($p=0.025$) MVC (Table 2) were observed in OSA compared to controls. No significant difference in MEP to M_{sup}^{-1} ratio both at 35% ($p=0.88$) and 100% MVC ($p=0.26$) was found between OSA and controls (Table 2). CSP duration at 35% ($p<0.001$) and 100% ($p=0.002$) MVC was higher in OSA compared to controls (Table 3). A significant main effect of group was observed for LIC1 ($p=0.012$) with lower conditioned to unconditioned MEP amplitude ratio in OSA compared to controls (Figure 5a). No significant difference in SICI ($p=0.33$) was found between OSA and controls (Figure 5b). No significant effect of treatment was observed for any corticospinal excitability and intracortical inhibition parameter (all $p>0.05$).

DISCUSSION

This is the first study to assess the effect of OSA on cortical motor function and its repercussion during a limb muscle fatiguing exercise before and after CPAP treatment. We found that i) OSA patients have reduced knee extensor strength and endurance, ii) OSA patients display central voluntary activation deficit, part of which originating from supraspinal mechanisms, iii) intracortical inhibition is increased and peripheral neuromuscular transmission is impaired in OSA and iv) 8 weeks of CPAP treatment, despite suppressing abnormal respiratory events and improving subjective daytime sleepiness, is ineffective to reverse the above-mentioned neuromuscular and functional impairments.

Previous results have suggested that voluntary activation may be reduced in OSA patients at the start of exercise¹⁴ and that these patients were not able to increase motor unit recruitment at maximal exercise²¹. Our results objectively demonstrate a central voluntary activation deficit (reduced VA_{FNES}) with a supraspinal component (reduced VA_{TMS}) in OSA patients compared to controls before as well as during exercise. Because high knee extensor voluntary activation levels contribute to exercise endurance performance²², the reduced voluntary activation levels measured at the start of exercise until exhaustion in OSA patients likely contributed to their reduced knee extensors endurance.

Reduced voluntary activation has been reported in chronic obstructive pulmonary disease^{23,24} and nocturnal hypoxaemia has been associated with brain damage in these patients²⁴, suggesting a close relationship between hypoxia during sleep, brain structural alterations and reduced muscle voluntary activation. Alterations in cerebral blood flow^{25,26}, diurnal²⁷ and nocturnal²⁸ cerebral hemodynamics and brain morphology^{29,30} may participate to brain functional impairment in OSA patients. Hence, it is likely that these hemodynamic and structural impairments alter the ability to properly activate the muscle as observed in the present study.

This study confirms that corticospinal excitability, based on MEPs amplitude accurately normalized to M-wave, is not impaired in OSA patients^{13,31}. Yet, it also brings to light that peripheral neuromuscular transmission and sarcolemmal excitability are impaired in OSA patients as previously suggested by our group⁶. Motor threshold assessed during muscle contraction (i.e. AMT) did not differ between OSA patients and controls in accordance with Opie et al.³². Conversely, other studies have shown increased resting motor thresholds (i.e. measured on relaxed muscles) in OSA patients^{11,12,32}. Corticospinal excitability measured during muscle contraction is however more likely to reproduce usual physical activity. Overall, corticospinal excitability seems to be preserved in OSA patients both before and during exercise when MEPs are accurately normalized to M-wave and measured during muscle contraction.

Increased intracortical inhibition based on the lengthening of CSP is the most robust finding evidenced by TMS in OSA patients^{11,13,33}. The present study is the first to document increased CSP duration in OSA before and during a fatiguing exercise. Since both lengthening in CSP and LICI are mediated by the activation of GABA_B receptors³⁴, the present results suggest that OSA is associated with an increase in GABA_B-mediated

inhibition. During knee extensors exercise, development of central and supraspinal fatigue occurred together with an increase in intracortical inhibition³⁵. Hence, the increased intracortical inhibition illustrated by the larger CSP duration and LICI from the start until the end of exercise may have contributed to the reduced VA (and exercise duration) observed in OSA patients. The present work is the first to show no difference in SICI during exercise between OSA patients and controls, reflecting similar intracortical inhibitory activity of GABA_A³⁶. Together with previous findings reporting unmodified SICI on relaxed muscles in OSA^{11,12,32}, the results support a specific alteration of GABA_B receptors in OSA patients.

Sleep fragmentation, a main feature of OSA, is unlikely to explain the differences in corticospinal excitability and inhibition between OSA patients and controls³⁷. Conversely, observations in OSA patients¹³ and an animal model of chronic intermittent hypoxia and hypercapnia³⁸ suggest that intermittent hypoxia and hypercapnia during sleep in OSA patients may increase GABAergic activity leading to an increased intracortical inhibition as reported in the present study.

Eight weeks of effective CPAP treatment did not result in the hypothesized improvement in limb muscle function nor in the investigated neuromuscular parameters. Several studies assessed the effect of CPAP treatment on upper airway and respiratory muscles function and provided controversial results³⁹⁻⁴¹. Barreiro et al.³⁹ reported that 6 months of CPAP treatment was ineffective to reverse muscle dysfunction and the associated oxidative stress in the external intercostal muscles. Hence, one may suggest that only 8 weeks of CPAP treatment did not reverse the potential oxidative stress and associated neuromuscular impairments in our patients. Peripheral nerve transmission also remained altered after CPAP treatment which is supported by previous findings from our group⁶. The duration of the present CPAP treatment, which was effective to reduce subjective daytime sleepiness, may not be sufficient to improve potential brain structural alterations, to normalize intracortical inhibition and subsequently to reverse muscle voluntary activation deficit.

The relatively small sample size reflects the difficulty to recruit OSA patients for demanding neurophysiological and exercise evaluations. It was however sufficient to demonstrate a significant between-group difference in our primary outcome. Although our study design did not include a sham-CPAP group, the present results demonstrate that 8 weeks of CPAP are ineffective in improving neuromuscular dysfunctions. While the present study demonstrates cortical impairments during one-leg isometric knee extensions, future

studies should evaluate whether similar mechanisms affect whole body exercise response such as walking or cycling in OSA which may better reflect daily life activity.

Severe OSA patients demonstrated reduced central voluntary activation together with increased intracortical inhibition compared with controls. These impairments in neuromuscular function are likely to contribute to their reduced functional exercise capacity. Eight weeks of effective CPAP treatment did not reverse the above-mentioned cortical impairments nor the associated muscle dysfunction. The impact of these alterations regarding OSA patient functional capacity (e.g. gait, daily physical activity) should be further considered as well as effective interventions (e.g. longer CPAP treatment duration) able to reverse these neuromuscular impairments.

REFERENCES

1. Levy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
2. Daulatzai MA. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. *J Neurosci Res*. 2015;93(12):1778-1794.
3. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):404-414.
4. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Tarraga S, Maimo A, Palou A, Agusti AG. Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respir Med*. 2003;97(7):804-810.
5. Wahlin Larsson B, Kadi F, Ulfberg J, Piehl Aulin K. Skeletal muscle morphology and aerobic capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respiration*. 2008;76(1):21-27.
6. Mayer P, Dematteis M, Pepin JL, et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):213-219.
7. Dziewas R, Schilling M, Engel P, et al. Treatment for obstructive sleep apnoea: effect on peripheral nerve function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):295-297.
8. Bailes S, Libman E, Baltzan M, et al. Fatigue: The forgotten symptom of sleep apnea. *J Psychosom Res*. 2011;70(4):346-354.
9. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(2):372-379.
10. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 2001;81(4):1725-1789.
11. Joo EY, Kim HJ, Lim YH, Koo DL, Hong SB. Altered cortical excitability in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2010;11(9):857-861.
12. Lanza G, Lanuzza B, Arico D, et al. Direct comparison of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome and restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2015;16(1):138-142.
13. Grippo A, Carrai R, Romagnoli I, et al. Cortical excitability in obstructive sleep apnea syndrome: transcranial magnetic stimulation study. *Sleep*. 2005;28(12):1547-1553.
14. Chien MY, Wu YT, Lee PL, Chang YJ, Yang PC. Inspiratory muscle dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35(2):373-380.
15. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
16. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr*. 1982;36(5):936-942.

17. Temesi J, Gruet M, Rupp T, Verges S, Millet GY. Resting and active motor thresholds versus stimulus-response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. *J Neuroeng Rehabil.* 2014;11:40.
18. Merton PA. Voluntary strength and fatigue. *J Physiol.* 1954;123(3):553-564.
19. Todd G, Taylor JL, Gandevia SC. Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. *J Physiol.* 2003;551(Pt 2):661-671.
20. Sidhu SK, Bentley DJ, Carroll TJ. Cortical voluntary activation of the human knee extensors can be reliably estimated using transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve.* 2009;39(2):186-196.
21. Chien MY, Chang YJ, Lee P, Yang PC, Wu YT. Electrophysiologic changes with incremental exercise in obstructive sleep apnea. *Muscle Nerve.* 2013;48(2):212-218.
22. O'Leary TJ, Collett J, Howells K, Morris MG. Endurance capacity and neuromuscular fatigue following high- vs moderate-intensity endurance training: A randomized trial. *Scand J Med Sci Sports.* 2017.
23. Vivodtzev I, Flore P, Levy P, Wuyam B. Voluntary activation during knee extensions in severely deconditioned patients with chronic obstructive pulmonary disease: benefit of endurance training. *Muscle Nerve.* 2008;37(1):27-35.
24. Alexandre F, Heraud N, Sanchez AM, et al. Brain Damage and Motor Cortex Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implication of Nonrapid Eye Movement Sleep Desaturation. *Sleep.* 2016;39(2):327-335.
25. Baril AA, Gagnon K, Arbour C, et al. Regional Cerebral Blood Flow during Wakeful Rest in Older Subjects with Mild to Severe Obstructive Sleep Apnea. *Sleep.* 2015;38(9):1439-1449.
26. Innes CR, Kelly PT, Hlavac M, Melzer TR, Jones RD. Decreased Regional Cerebral Perfusion in Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnoea during Wakefulness. *Sleep.* 2015;38(5):699-706.
27. Joo EY, Tae WS, Han SJ, Cho JW, Hong SB. Reduced cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep.* 2007;30(11):1515-1520.
28. Pizza F, Biallas M, Wolf M, Werth E, Bassetti CL. Nocturnal cerebral hemodynamics in snorers and in patients with obstructive sleep apnea: a near-infrared spectroscopy study. *Sleep.* 2010;33(2):205-210.
29. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(10):1419-1426.
30. Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2008;31(7):967-977.
31. Nardone R, Bergmann J, Brigo F, et al. Cortical afferent inhibition reflects cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome: a TMS study. *Sleep Med.* 2016;24:51-56.

32. Opie GM, Catcheside PG, Usmani ZA, Ridding MC, Semmler JG. Motor cortex plasticity induced by theta burst stimulation is impaired in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur J Neurosci*. 2013;37(11):1844-1852.
33. Civardi C, Naldi P, Cantello R. Cortico-motoneurone excitability in patients with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2004;13(2):159-163.
34. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res*. 2006;173(1):86-93.
35. Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Verges S, Millet GY. Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. *Exp Physiol*. 2014;99(8):1053-1064.
36. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, et al. Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *J Physiol*. 2005;564(Pt 2):661-668.
37. Scalise A, Pittaro-Cadore I, Serafini A, et al. Transcranial magnetic stimulation in sleep fragmentation: a model to better understand sleep disorders. *Sleep Med*. 2014;15(11):1386-1391.
38. Dergacheva O. Chronic intermittent hypoxia alters neurotransmission from lateral paragigantocellular nucleus to parasympathetic cardiac neurons in the brain stem. *J Neurophysiol*. 2015;113(1):380-389.
39. Barreiro E, Nowinski A, Gea J, Sliwinski P. Oxidative stress in the external intercostal muscles of patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2007;62(12):1095-1101.
40. Aran X, Felez MA, Gea J, Orozco-Levi M, Sauleda J, Broquetas JM. [Respiratory muscle force and resistance in patients with SAHS. The effect of using nighttime CPAP]. *Arch Bronconeumol*. 1999;35(9):440-445.
41. Carrera M, Barbe F, Sauleda J, Tomas M, Gomez C, Agusti AG. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1960-1966.

Table 1. Anthropometric, questionnaires and sleep data for obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups.

		OSA (n=12)	CONTROLS (n=11)	p
Anthropometric				
Sex		11 ♂ / 1 ♀	9 ♂ / 2 ♀	0.484
Age (years)		59.3±7.3	60.8±7.0	0.625
Height (cm)		173.3±6.8	171.2±8.8	0.541
BMI (kg·m ⁻²)		27.4±3.1	25.0±3.2	0.079
Questionnaires				
Baecke	Pre	8.0±1.7	9.2±1.0	0.073
	Post	8.3±1.6	9.1±1.0	0.142
Epworth	Pre	10.7±5.9	6.5±2.9	0.046
	Post	4.8±2.7	6.3±2.7	0.805
OSA characteristics				
AHI (events·hour ⁻¹)		45.7±13.5	5.1±4.1	< 0.001
AHI _{Flow} (events·hour ⁻¹)		3.7±2.9	-	
CPAP usage (hours·night ⁻¹)		5.0±2.1	-	
> 4h/night (%)		70.1±33.0	-	
Pe _{eff} (cmH ₂ O)		8.5±2.3	-	

Data are mean±SD. AHI: apnea-hypopnea index; AHI_{Flow}: residual events; BMI: body mass index; CPAP: continuous positive airway pressure; Pe_{eff}: effective pressure; Pre: before CPAP treatment or control period; Post: after CPAP treatment or control period.

Table 2. Motor evoked potential (MEP) amplitude and motor evoked potential to superimposed maximal M-wave ratio (MEP·Msup⁻¹) in obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups before and after treatment by continuous positive airway pressure (CPAP) or control period.

	OSA								CONTROLS								p	
	Before CPAP treatment				After CPAP treatment				Before control period				After control period					
	PRE	50%	100%	TF	PRE	50%	100%	TF	PRE	50%	100%	TF	PRE	50%	100%	TF		
MEP (mV)																		
35% MVC	4.5±1.6	4.6±1.8	4.7±1.5	4.4±1.5	4.5±1.8	4.4±1.5	4.1±1.2	4.1±1.3	5.1±1.3	5.3±1.9	5.4±1.7	4.8±1.4	5.0±1.9	5.4±2.1	4.9±1.9	4.7±1.8	0.009	
100% MVC	3.7±1.3	3.9±1.4	3.8±1.4	3.8±1.4	3.6±1.2	3.7±1.4	3.6±1.4	3.6±1.2	4.2±1.3	4.3±1.8	4.2±1.3	4.1±1.3	4.2±1.6	4.2±1.7	4.1±1.5	4.1±1.5	0.025	
MEP·Msup ⁻¹ (%)																		
35% MVC	55±13	55±14	56±12	53±12	56±11	53±11	53±12	55±12	56±12	53±12	59±18	54±18	52±12	55±13	52±15	52±15	0.879	
100% MVC	49±15	49±15	49±15	49±16	45±11	47±14	49±15	49±16	46±13	48±18	45±16	46±15	44±13	46±16	46±13	47±15	0.264	

Data are mean±SD. MVC: maximal voluntary contraction; PRE: before the fatiguing task; 50%: 50% of the duration of the shortest test; 100%: 100% of the duration of the shortest test; TF: after task failure; p-value refers to the ANOVA main group effect.

Table 3. Cortical silent period duration (in ms) in obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups before and after treatment by continuous positive airway pressure (CPAP) or control period.

	OSA								CONTROLS								p
	Before CPAP treatment				After CPAP treatment				Before control period				After control period				
	PRE	50%	100%	TF	PRE	50%	100%	TF	PRE	50%	100%	TF	PRE	50%	100%	TF	
35% MVC	213±47	210±60	227±50	221±51	232±53	225±68	231±58	243±49	182±46	192±51	204±47	205±54	174±40	196±44	202±51	200±46	<0.001
100% MVC	198±59	212±52	220±55	212±58	199±74	210±63	226±53	218±62	174±50	181±66	193±67	189±57	177±50	172±55	196±55	195 ±52	0.002

Data are mean±SD. MVC: maximal voluntary contraction; PRE: before the fatiguing task; 50%: 50% of the duration of the shortest test; 100%: 100% of the duration of the shortest test; TF: after task failure; p-value refers to the ANOVA main group effect.

FIGURES

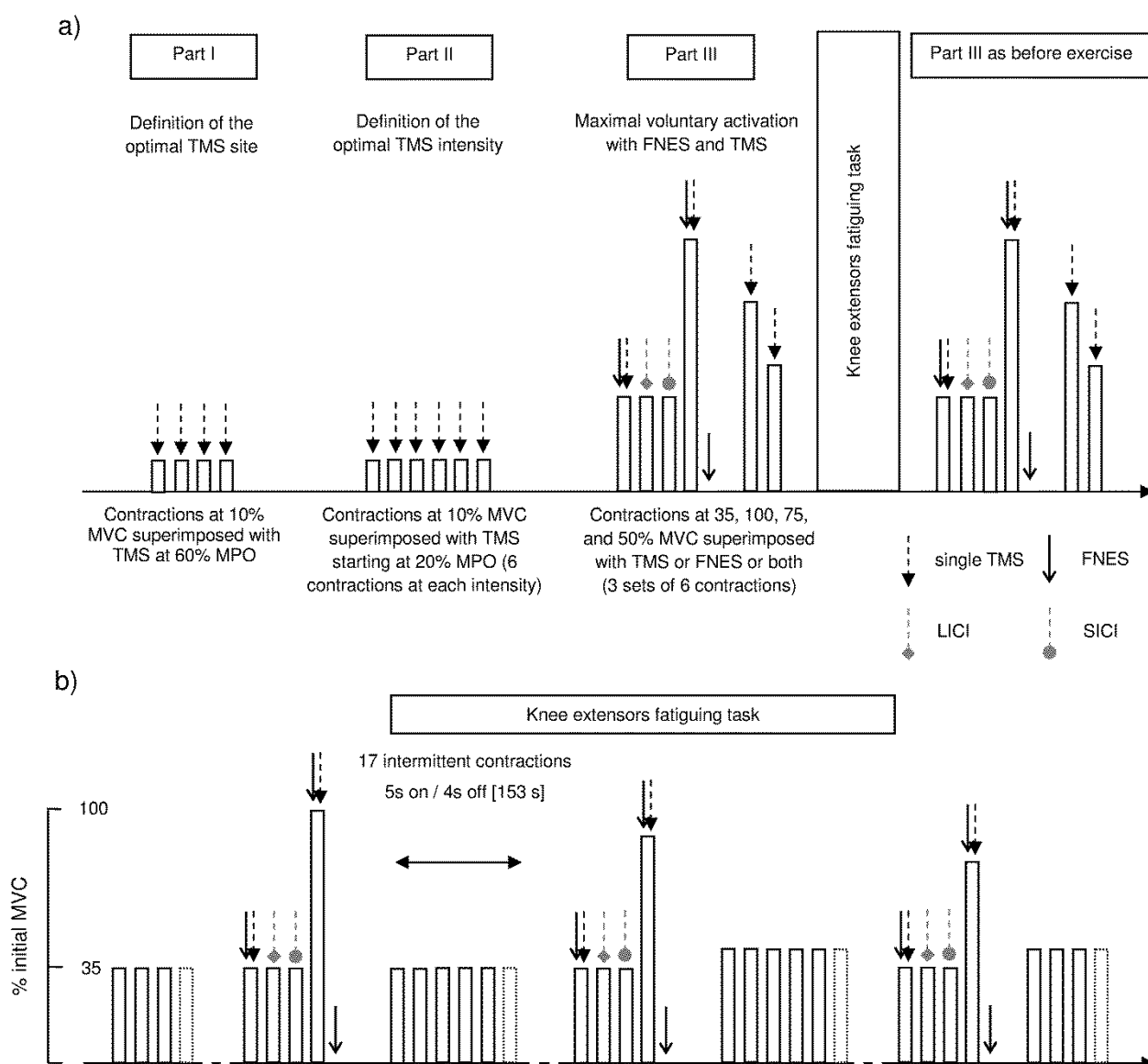


Figure 1. Overview of the neuromuscular evaluation (Panel a) and the isometric knee extension fatiguing task (Panel b). After a standardized warm-up and maximal voluntary contraction (MVC), neuromuscular assessment consisted in three parts: part I, determination of the optimal site for transcranial magnetic stimulation (TMS); part II: determination of the optimal TMS intensity (active motor threshold); part III, assessment of maximal voluntary activation, muscle contractile properties, motor evoked potentials and corticospinal excitability and intracortical inhibition with femoral nerve electrical stimulation (FNES) or TMS. The isometric knee extensors fatiguing task consisted in sets of 17 submaximal contractions interspaced by neuromuscular evaluations, until task failure. LICI: long-interval intracortical inhibition; MPO: maximal power output of the stimulator; MVC: maximal voluntary contraction; SICI: short-interval intracortical inhibition.

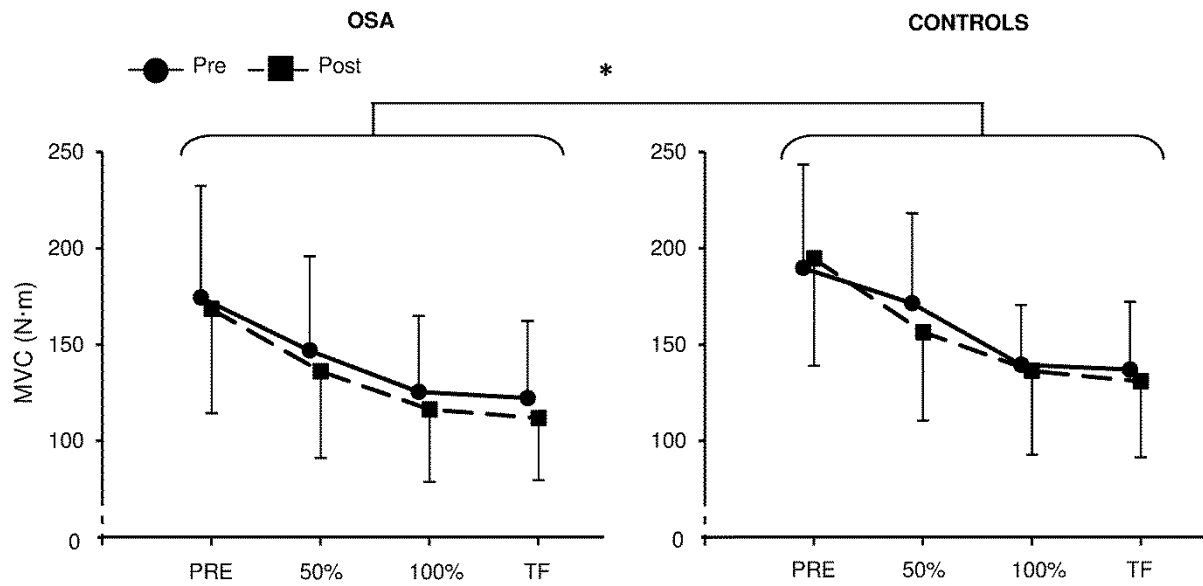


Figure 2. Maximal voluntary contraction (MVC) torque of the knee extensors during the fatiguing task in obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups before (Pre) and after (Post) treatment by continuous positive airway pressure or control period. PRE: before exercise; 50%: 50% of the duration of the shortest test; 100%: 100% of the duration of the shortest test; TF: at task failure. * significant main effect of group before and after CPAP treatment. Values are mean \pm SD.

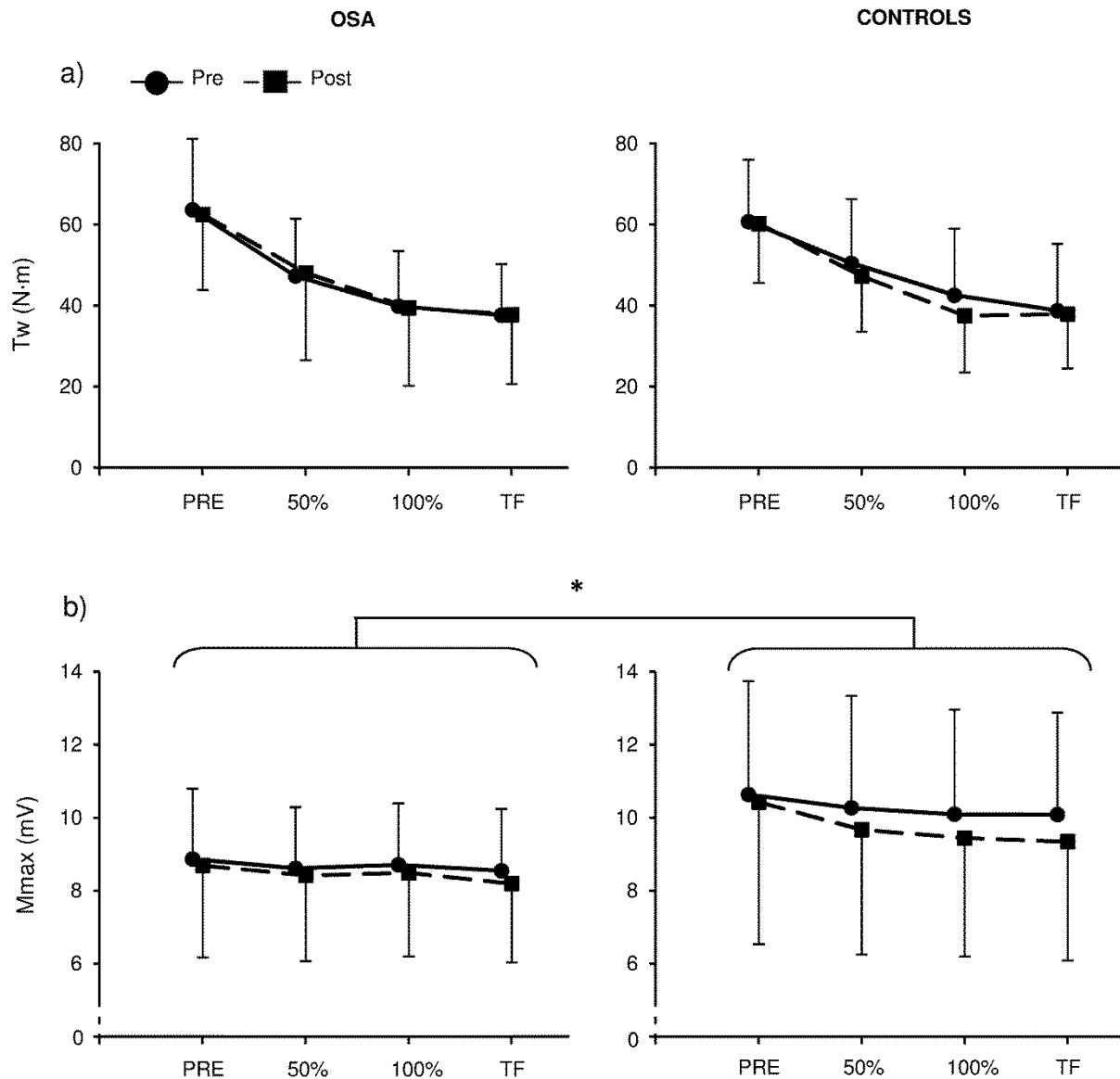


Figure 3. Potentiated twitch torque (Tw, panel a) and average maximal M-wave (Mmax, panel b) amplitude of the knee extensors evoked by femoral nerve stimulation during the fatiguing task in obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups before (Pre) and after (Post) treatment by continuous positive airway pressure or control period. PRE: before exercise; 50%: 50% of the duration of the shortest test; 100%: 100% of the duration of the shortest test; TF: at task failure. * significant main effect of group before and after CPAP treatment. Values are mean \pm SD.

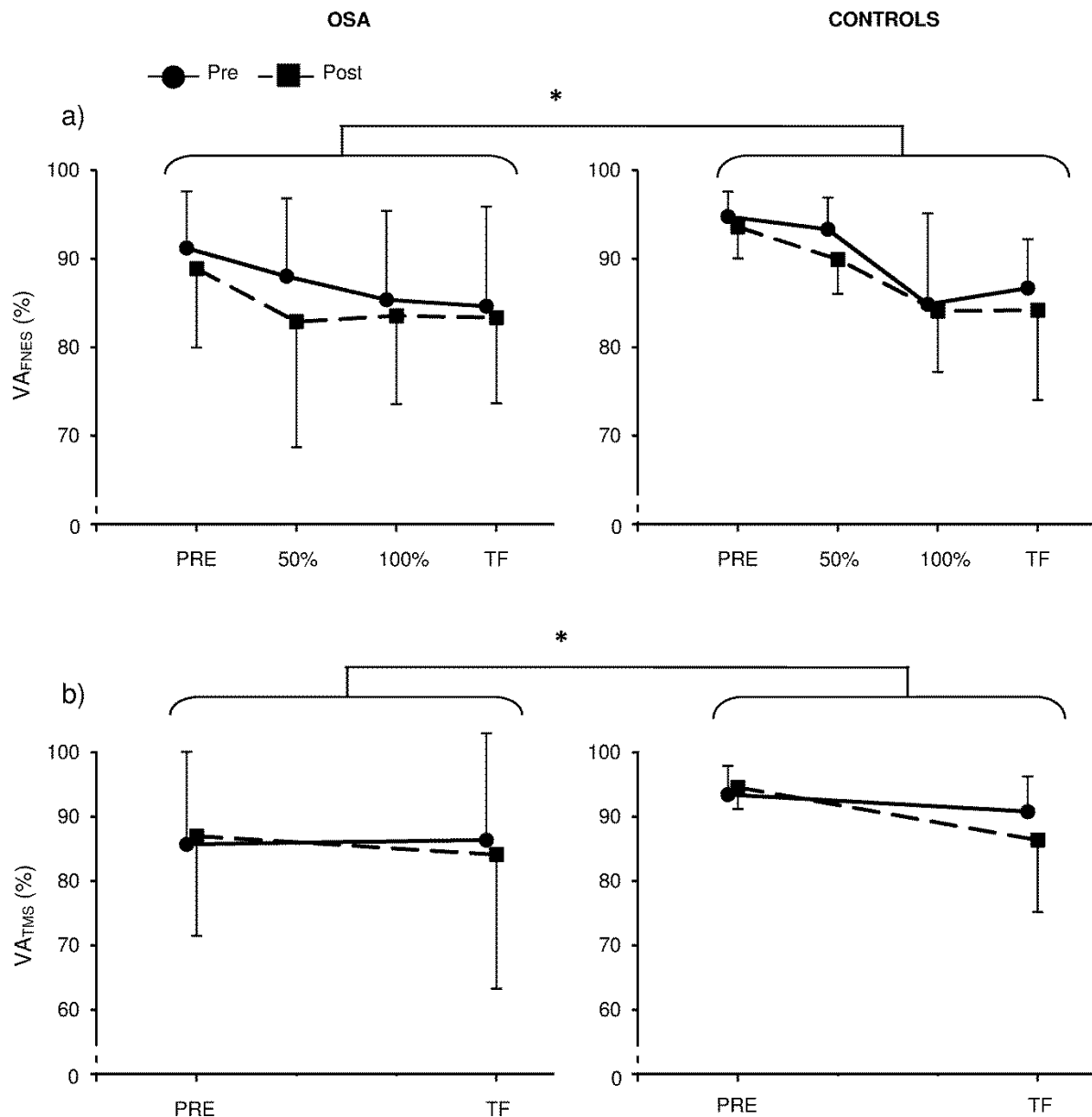


Figure 4. Voluntary activation (VA) level assessed by femoral nerve electrical stimulation (FNES, Panel a) and transcranial magnetic stimulation (TMS, Panel b) during the fatiguing task in obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups before (Pre) and after (Post) treatment by continuous positive airway pressure or control period. PRE: before exercise; 50%: 50% of the duration of the shortest test; 100%: 100% of the duration of the shortest test; TF: at task failure. * significant main effect of group before and after CPAP treatment. Values are mean \pm SD.

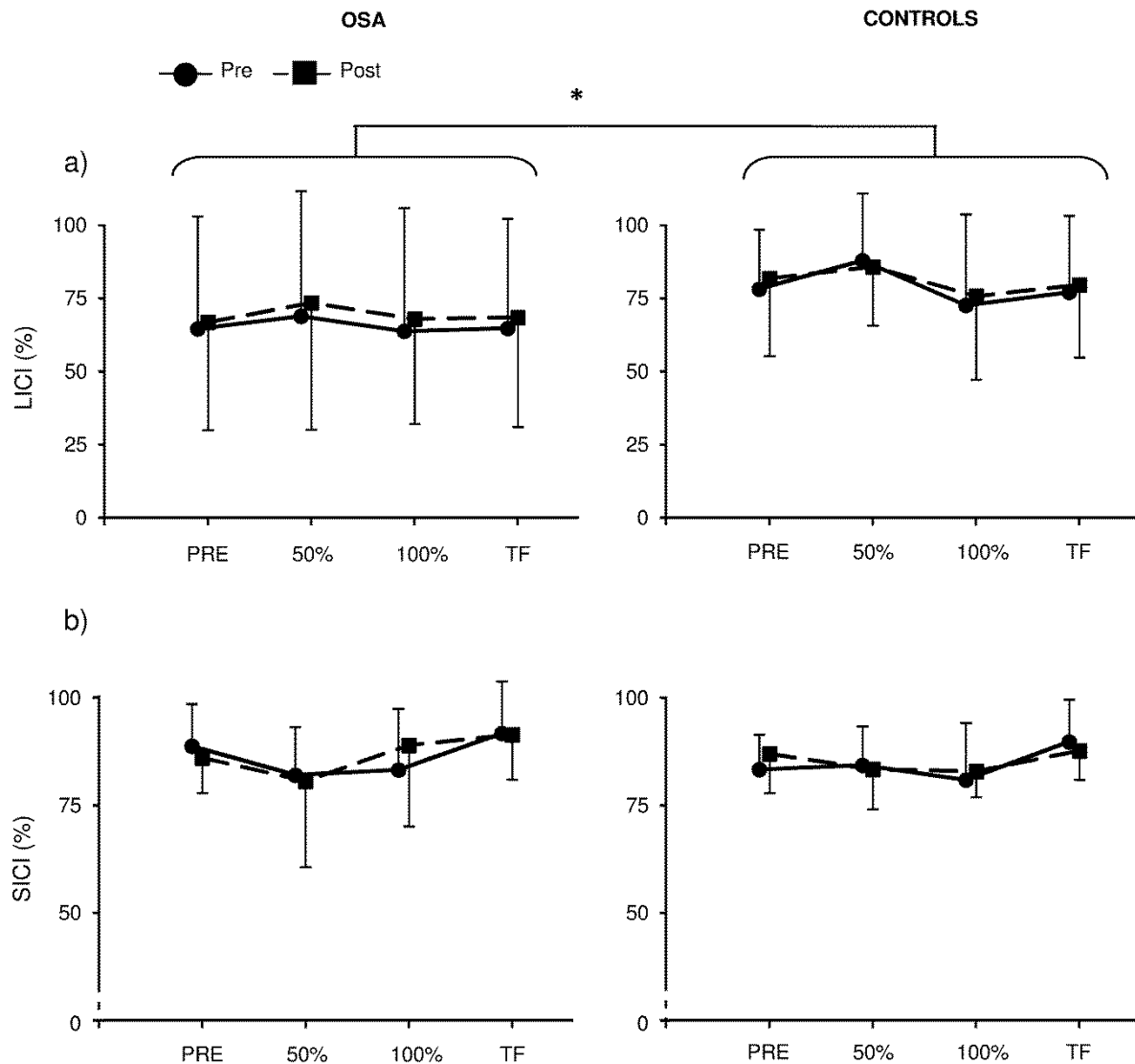


Figure 5. Long- (LICI, Panel a) and short- (SICI, Panel b) interval cortical inhibition assessed by transcranial magnetic stimulation during the fatiguing task in obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups before (Pre) and after (Post) treatment by continuous positive airway pressure or control period. PRE: before exercise; 50%: 50% of the duration of the shortest test; 100%: 100% of the duration of the shortest test; TF: at task failure. * significant main effect of group before and after CPAP treatment. Values are mean \pm SD.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Neuromuscular dysfunction and cortical impairments during exercise in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome

Mathieu Marillier, Mathieu Gruet, Sébastien Baillieul, Thibault Le Roux Mallouf, Bernard Wuyam, Renaud Tamisier, Patrick Levy, Jean-Louis Pepin, Samuel Verges

MATERIAL and METHODS**Subjects**

Full-night polysomnography was performed according to American Academy of Sleep Medicine recommendations¹ for both OSA and control participants (to ensure they were free of sleep disorder). Inclusion criteria were: age 18-70 years, body mass index $<30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, apnea-hypopnea index $>30 \text{ events}\cdot\text{hour}^{-1}$), strictly normal neurological evaluation. Subjects refrained from prolonged and intense physical activity on the 2 days prior to the tests and abstained from drinking caffeinated beverages on test days. Participants maintained their usual physical activity habits throughout the study. Prior to the first experimental session, participants were familiarized with the different stimulation techniques and with the knee extension ergometer to perform voluntary contractions.

Experimental setup

Electromyographic recordings. After the subject leg was connected to the strain gauge ~3 cm above the lateral malleolus, EMG signals of the right *vastus lateralis* (VL), *rectus femoris* (RF), *vastus medialis* (VM) and *biceps femoris* (BF) were continuously recorded using bipolar silver chloride surface electrodes of 20-mm diameter (Contrôle Graphique Medical, Brie-Comte-Robert, France) during voluntary and magnetically/electrically evoked contractions. The recording electrodes were secured lengthwise to the skin over the muscle belly following SENIAM recommendations², with an inter-electrode distance of 20 mm. The reference electrode was fixed over the patella. Low impedance ($Z < 5 \text{ k}\Omega$) at the skin-electrode surface was obtained by abrading the skin with fine sand paper and cleaning with alcohol. EMG signals were amplified, band-pass filtered (5 Hz-1 kHz, input impedance = 200 M Ω , common mode rejection ratio = 85 dB, gain = 1,000) and recorded at a sampling rate of

2 kHz using BioAmp and PowerLab systems (ADInstruments, Bella Vista, Australia) to be stored on a computer for subsequent analysis with LabChart 7 software (ADInstrument).

Femoral nerve electrical stimulation (FNES). A self-adhesive electrode (20-mm diameter, Ag-AgCl, Controle Graphique Medical) was manually pressed by the experimenter into the femoral triangle to minimize stimulus intensity and discomfort³. The anode, a 10 cm × 5 cm gel pad electrode (Compex SA, Ecublens, Switzerland), was located in the gluteal fold. Square wave pulses (1-ms duration) were produced via a high-voltage (maximal voltage 400 V) constant-current stimulator (Digitimer DS7, Hertfordshire, UK).

Transcranial magnetic stimulation (TMS). Single or paired TMS pulses of 1-ms duration were delivered via a concave double-cone coil (110-mm outside diameter) positioned over the scalp to preferentially activate the left motor cortex (contralateral to the right leg) and elicit the largest motor evoked potential (MEP) in the VL, RF and VM with only a small MEP in the BF (amplitude <10% of maximal quadriceps muscle M-wave⁴) during isometric knee extension at 10% maximal voluntary contraction (MVC) with a stimulus intensity of 60% of maximal stimulator power output (part I, Figure 1). The optimal stimulus site was defined in each session and marked on a cap which was fixed directly to the scalp to ensure reproducibility of the stimulus conditions for each subject throughout the entire session.

TMS during brief (3 s) isometric knee extensions at 10% MVC were then performed to determine active motor threshold (AMT) intensity (part II, Figure 1). Six consecutive contractions were performed at each stimulus intensity, starting at 20% of maximal power stimulator output and increased by 5% until AMT was reached, with 10 s between contractions at the same stimulus intensity and 30 s between sets of 6 contractions. The stimulus intensity that elicited > 3 visually detected MEPs over 6 contractions⁵ in the right VL, RF and VM was defined as AMT.

Fatigue protocol and neuromuscular evaluations

Standardized warm-up lasted 3 min to progressively reach MVC. A 90-s rest interval was provided between sets during the initial neuromuscular evaluations. Task failure was defined as the inability of the subject to sustain the target force for at least 4 s during two consecutive contractions. Strong verbal encouragement was given during MVCs. Real-time visual feedback of target force levels and soundtrack indicating the contraction-relaxation rhythm were provided to subjects throughout the whole experiment. The subjects were instructed to return as quickly as possible to the target force level after each TMS pulse

elicited during voluntary contractions to allow valid assessment of cortical silent period (CSP)⁶. Short-interval intracortical inhibition (SICI) consisted of a subthreshold conditioning stimulus at 80% AMT followed 3 ms later by suprathreshold test stimulus at 140% AMT⁷. Long-interval intracortical inhibition (LICI) was measured in a paired-pulse paradigm consisting of suprathreshold (140% AMT) conditioning and test stimuli interspaced by a 100-ms interstimulus interval⁸.

CPAP treatment

CPAP treatment was applied with an auto-titrating machine (Autoset Spirit, ResMed, UK or Remstar Auto, Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) provided by a home care company (AgiràDom, France). CPAP compliance and residual events were measured from the machine's internal microprocessor.

Data analysis

Before, during and after the fatiguing task, the torque amplitude of potentiated twitch ($T_{w_{pot}}$) and maximal M-wave (Mmax) peak-to-peak amplitude in relaxed muscles was measured from single-pulse FNES. Voluntary activation (VA) was measured by using the superimposed ($T_{w_{sup}}$) and potentiated twitch amplitudes elicited by single pulse FNES during and after MVC and calculated from the equation: $VA_{FNES} = [1 - (T_{w_{sup}}/T_{w_{pot}})] \times 100$ with appropriate correction when the stimulus was not administered exactly at the maximal MVC force⁹. VA assessed by TMS (VA_{TMS}) was quantified by measurement of the force responses to TMS (superimposed twitch: SIT) at 100, 75, 50% MVC. When linear regressions were not linear ($R^2 < 0.9$, for 6% of our measurements), estimated resting twitch (ERT) was excluded and VA_{TMS} was not calculated for the considered set of contractions¹⁰. ERT was linear for all subjects for at least two sets of contractions both before the fatiguing task and at task failure, permitting VA_{TMS} to be determined in all subjects. VA_{TMS} was then calculated using the equation: $VA_{TMS} = [1 - (SIT_{100} \times ERT^{-1})] \times 100$. MEP peak-to-peak amplitudes of quadriceps muscles during TMS superimposed on submaximal and maximal contractions were normalized to M-wave peak-to-peak amplitude (M_{sup}) at the same contraction force level ($MEP \cdot M_{sup}^{-1}$). The duration of the CSP was determined visually and defined as the duration from the stimulus to the return of continuous voluntary EMG^{11,12}. For both LICI and SICI, conditioned test stimulus responses (MEP amplitude) of the 3 initial and final contraction sets were averaged and then expressed as a percentage of the averaged unconditioned single pulse TMS^{7,8} at the same force level (35% MVC). A lower conditioned to unconditioned MEP

amplitude ratio is indicative of a larger inhibition. Peak forces measured during stimuli, MEPs, CSPs, M-waves and VA before and after the fatiguing task were calculated as the averaged values obtained during the 3 sets of contractions. If no neuromuscular evaluation corresponded to exactly 50% or 100% of the duration of the shortest fatiguing task for a given subject, the nearest neuromuscular evaluation was considered.

Statistical analysis

Normality of distribution and homogeneity of variances of the main variables were confirmed using a Shapiro-Wilk normality test and the Levene's test, respectively. All statistical procedures were performed on Statistica version 10 (Statsoft, Tulsa, OK).

REFERENCES

1. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, 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.
2. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol.* 2000;10(5):361-374.
3. Cattagni T, Merlet AN, Cornu C, Jubeau M. H-reflex and M-wave recordings: effect of pressure application to the stimulation electrode on the assessment of evoked potentials and subject's discomfort. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2017.
4. Rupp T, Jubeau M, Wuyam B, et al. Time-dependent effect of acute hypoxia on corticospinal excitability in healthy humans. *J Neurophysiol.* 2012;108(5):1270-1277.
5. Temesi J, Gruet M, Rupp T, Verges S, Millet GY. Resting and active motor thresholds versus stimulus-response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. *J Neuroeng Rehabil.* 2014;11:40.
6. Mathis J, de Quervain D, Hess CW. Dependence of the transcranially induced silent period on the 'instruction set' and the individual reaction time. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;109(5):426-435.
7. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993;471:501-519.
8. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;85(6):355-364.
9. Strojnik V, Komi PV. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol (1985).* 1998;84(1):344-350.
10. Hunter SK, Butler JE, Todd G, Gandevia SC, Taylor JL. Supraspinal fatigue does not explain the sex difference in muscle fatigue of maximal contractions. *J Appl Physiol (1985).* 2006;101(4):1036-1044.
11. Sidhu SK, Bentley DJ, Carroll TJ. Locomotor exercise induces long-lasting impairments in the capacity of the human motor cortex to voluntarily activate knee extensor muscles. *J Appl Physiol (1985).* 2009;106(2):556-565.
12. Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Verges S, Millet GY. Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. *Exp Physiol.* 2014;99(8):1053-1064.

SAOS et réponse hémodynamique cérébrale à l'exercice

La revue de littérature précédente a mis en évidence une probable réduction de la tolérance à l'exercice chez les patients atteints d'un SAOS. D'autres travaux ont rapporté des altérations du débit sanguin cérébral (e.g. Joo et al. (2007)) et de la réactivité cérébrovasculaire (e.g. Reichmuth et al. (2009)) au repos chez ces patients, ce qui pourrait impacter négativement la réponse à l'exercice de ces patients (Yadav et al. 2013). Alors que la régulation du débit sanguin cérébral à l'exercice est primordiale afin de répondre à la demande cérébrale en oxygène (Smith and Ainslie 2017), les altérations de l'oxygénation cérébrale mesurée par NIRS semblent participer à la réduction de la tolérance à l'exercice dans d'autres contextes pathologiques (Fu et al. 2011; Oliveira et al. 2012). Dans la **publication 3**, nous avons donc évalué l'impact du SAOS sur l'oxygénation cérébrale mesurée par NIRS durant un test d'effort incrémental maximal sur ergocycle et lors d'un test de réponse à l'hypercapnie au repos, ainsi que leur potentielle répercussion sur la tolérance à l'exercice de ces patients. Ces investigations ont été répétées après 8 semaines de traitement en ventilation par pression positive continue afin d'évaluer le potentiel effet bénéfique de ce traitement sur les paramètres précédemment cités.

- Publication n°3 -

**Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance in patients with severe
sleep apnea syndrome**

Mathieu Marillier, Mathieu Gruet, Sébastien Baillieux, Thibault Le Roux Mallouf, Bernard Wuyam, Renaud Tamisier, Patrick Lévy, Jean-Louis Pépin, Samuel Vergès

Soumis à *Sleep*

Résumé

Contexte: Une altération du débit sanguin cérébral et de la réactivité cérébrovasculaire à l'hypercapnie à l'éveil et au repos, ainsi qu'une réduction de la tolérance à l'exercice, ont été rapportées chez les patients souffrant d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAOS) sévère. Une réduction de l'oxygénation cérébrale peut contribuer à la baisse de performance à l'exercice. Nous avons émis les hypothèses que (i) les patients SAOS montreraient une altération de la réponse hémodynamique cérébrale à l'exercice et suite à l'exposition à l'hypercapnie ainsi qu'une réduction de la tolérance à l'exercice et (ii) un traitement par pression positive continue (PPC) améliorerait ces altérations d'oxygénation cérébrale.

Méthodes: Quinze patients SAOS et 12 sujets contrôles appariés pour l'âge, le sexe et l'activité physique auto-rapportée ont réalisé un test de réponse à l'hypercapnie et un test d'effort incrémental maximal, avant et après 8 semaines de traitement par PPC ou une période "contrôle". L'oxygénation cérébrale au niveau du cortex préfrontal et musculaire ont été mesurées par spectroscopie proche infrarouge pendant ces deux tests.

Résultats: La réactivité cérébrovasculaire à l'hypercapnie était altérée chez les patients SAOS en comparaison aux sujets contrôles (réduction de l'augmentation de l'oxyhémoglobine [0.29 ± 0.19 vs $0.44 \pm 0.14 \mu\text{mol}\cdot\text{mmHg}^{-1}$] et de l'hémoglobine totale [0.14 ± 0.15 vs $0.26 \pm 0.09 \mu\text{mol}\cdot\text{mmHg}^{-1}$]). Une réduction de l'extraction cérébrale en oxygène et du volume sanguin total (réduction de l'augmentation de la déoxyhémoglobine [1.76 ± 1.57 vs $3.43 \pm 2.08 \mu\text{mol}$] et de l'hémoglobine totale [5.36 ± 7.08 vs $8.55 \pm 5.13 \mu\text{mol}$ à épuisement], respectivement) pendant l'exercice ainsi qu'une réduction de la tolérance à l'exercice ont été observées chez les patients SAOS en comparaison aux sujets contrôles. Le traitement par PPC n'a permis qu'une légère amélioration de l'index de saturation cérébrale à l'exercice.

Conclusion: Ce travail met en évidence que la réponse cérébrovasculaire à l'exercice est altérée chez les patients SAOS, ce qui contribue vraisemblablement à l'intolérance à l'exercice de ces patients. L'oxygénation cérébrale au niveau du cortex préfrontal et la tolérance à l'exercice ne sont pas améliorées après 8 semaines de traitement par PPC.

**Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance
in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome**

Mathieu Marillier^{1,2}, Mathieu Gruet^{1,2,3}, Sébastien Baillieul^{1,2,4}, Bernard Wuyam^{1,2,4}, Renaud Tamisier^{1,2,4}, Patrick Levy^{1,2,4}, Jean-Louis Pepin^{1,2,4}, Samuel Verges^{1,2}

¹ U1042, INSERM, Batiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France.

² HP2 Laboratory, Grenoble Alpes University, Bâtiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France.

³ Université de Toulon, LAMHESS, France

⁴ Pôle Thorax et Vaisseaux, Clinique Physiologie, Sommeil et Exercice, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.

This work has been performed at HP2 Laboratory, Grenoble Alpes University.

Corresponding author:

Dr. Samuel Verges

Laboratoire HP2 (U1042 INSERM), Univ. Grenoble Alpes

UM Sports Pathologies, Hôpital Sud, Avenue Kimberley, 38 434 Echirolles - France

Tel: +33 4 76 76 68 60 - Fax: +33 4 76 76 89 21 - E-mail: sverges@chu-grenoble.fr

ABSTRACT

Impaired cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to hypercapnia during wakefulness at rest as well as reduced exercise tolerance have been reported in severe obstructive sleep apnea (OSA) patients. Impaired cerebral oxygenation and hemodynamics can contribute to reduced exercise performance. We hypothesized that i) OSA patients show impaired cerebral hemodynamics pattern both during exercise and in response to hypercapnia together with reduced exercise tolerance and (ii) continuous positive airway pressure (CPAP) treatment improves these alterations in cerebral oxygenation. Fifteen OSA patients and twelve healthy matched controls performed a hypercapnic response test and a maximal cardiopulmonary exercise test before and after 8 weeks of CPAP treatment or control period. Prefrontal cortex and muscle oxygenation were assessed by near-infrared spectroscopy (NIRS) during both tests. Cerebrovascular reactivity to hypercapnia was impaired in OSA patients (lower increase in oxyhemoglobin [0.29 ± 0.19 vs 0.44 ± 0.14 $\mu\text{mol}\cdot\text{mmHg}^{-1}$] and total hemoglobin [0.14 ± 0.15 vs 0.26 ± 0.09 $\mu\text{mol}\cdot\text{mmHg}^{-1}$]) compared to controls. Reduced prefrontal cortex oxygen extraction and total blood volume (i.e. lower increase in deoxyhemoglobin [1.76 ± 1.57 vs 3.43 ± 2.08 μmol] and total hemoglobin [5.36 ± 7.08 vs 8.55 ± 5.13 μmol at exhaustion], respectively) during exercise together with a reduced exercise tolerance (i.e. lower peak oxygen consumption) were observed in OSA patients compared to controls. CPAP treatment only induced a slight improvement in cerebral tissue saturation index during exercise. This study demonstrates that cerebrovascular response to exercise is altered in OSA and may contribute to exercise intolerance in these patients. Prefrontal cortex oxygenation and exercise tolerance are not significantly improved following 8 weeks of CPAP treatment.

Keywords: Cerebral oxygenation, exercise, intermittent hypoxia, near-infrared spectroscopy, obstructive sleep apnea

Clinical Trial:

Name: Brain During Effort : Effects of Hypoxia With Respiratory Patients

URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02854280>

Registration number: NCT02854280

Statement of Significance: This study investigates for the first time cerebral oxygenation during a maximal incremental exercise in severe obstructive sleep apnea syndrome. The results highlight the deleterious consequences of obstructive sleep apnea on the brain and their likely detrimental impact on exercise tolerance in these patients. The altered cerebral responses to exercise are not reversed after 8 weeks of continuous positive airway pressure treatment. This study emphasizes the impact of OSA on cerebral function and the need to assess the effect of long-term continuous positive airway pressure treatment on exercise cerebral responses.

INTRODUCTION

Recognized as a major health concern, obstructive sleep apnea (OSA) syndrome is a chronic disease characterized by repeated partial or complete upper airway obstruction that leads to chronic intermittent hypoxia and sleep fragmentation during the night¹. OSA is associated with neurocognitive impairment as cognitive functions have been reported to be altered in OSA patients². OSA has also been recognized as an independent risk factor for stroke³. Hence, OSA-induced brain consequences are of growing interest in the past few years⁴.

Despite respiratory events occurring during the night only, whole-brain cerebral blood flow (CBF) has been reported to be reduced in OSA patients during wakefulness at rest⁵. The most severe form of OSA seems particularly impacted by regional CBF alterations^{6,7} which may partly explain deficits in memory, executive function, attention or spatial learning frequently reported in these patients^{8,9}. Cerebrovascular reactivity (CVR) represents the ability of cerebral vessels to adapt to brain metabolic demand and to maintain adequate perfusion when fluctuations of oxygen and carbon dioxide blood levels occur. By using transcranial Doppler^{10,11} and more recently magnetic resonance imaging^{12,13}, CVR measured during a hypercapnic challenge has been reported to be reduced in OSA patients compared to controls. Impairment of CVR may contribute to the increased predisposition to stroke¹⁰ and may be causative of grey matter loss¹³ in OSA patients.

Reduced exercise tolerance (i.e. a reduction in peak oxygen consumption during maximal cardiopulmonary exercise test, VO_{2peak}) has been frequently reported in OSA patients¹⁴⁻¹⁷ although the underlying mechanisms remain to be elucidated. Some results suggest that cerebral impairments reported in OSA may lead to cardiovascular and respiratory dysregulations¹⁸⁻²⁰ which are likely to alter exercise responses. The inability to increase motor unit recruitment during incremental exercise reported in OSA patients²¹ suggests that cerebral alterations may contribute to impaired exercise response in these patients. CBF regulation has been recognized as a critical mechanism during physical activity, notably during high-intensity exercise where CBF can decrease and contribute to a reduction in cerebral oxygenation²². Impaired cerebral oxygenation and hemodynamics have been shown to contribute to reduced exercise performance in physiological (e.g. during hypoxic exposure²³) and pathological²⁴⁻²⁶ conditions. In chronic obstructive pulmonary diseases, patients suffering from reduced exercise tolerance exhibited an inability to increase their cerebral oxygenation assessed by near infrared spectroscopy (NIRS) during exercise²⁴. Fu et al.²⁶ demonstrated that attenuated cerebrovascular response to exercise contributes to the decline of functional capacity in heart failure patients. Hence, one may suggest that the OSA-induced cerebral alterations may lead to impaired cerebral oxygenation and hemodynamics during exercise, contributing to the reduction in exercise capacity observed in OSA patients.

NIRS technique is a powerful tool for investigating functional activation of the human cerebral cortex by tracking changes in cerebral O₂ status in response to various stimuli, including physical exercise²⁷. NIRS is a non-invasive technique providing reproducible measurements and therefore enables the monitoring of changes in tissue oxygenation within relevant regions of the brain (and muscle) during challenging motor tasks, before and after various interventions²⁷. However, no studies to date have investigated cerebral oxygenation by NIRS in response to physical exercise in OSA patients.

Continuous positive airway pressure (CPAP), the first-line therapy for OSA, is known to improve patients' symptoms and quality of life²⁹ by suppressing nocturnal respiratory events. CPAP treatment has been shown to improve CVR assessed with transcranial Doppler^{10,11,30}. CVR assessment by magnetic resonance imaging before and after 2 months of CPAP treatment has only shown a localized (i.e. in the thalamus) improvement¹². Partial or even complete resting regional CBF normalization has also been evidenced after CPAP treatment^{31,32}. Although CPAP treatment provided discrepant results on exercise tolerance, several studies highlighted an increase in peak oxygen consumption in OSA patients after such an intervention³³⁻³⁶. Hence, the effect of CPAP treatment on CVR as well as on cerebral oxygenation assessed by NIRS during exercise and its contribution to a potential improvement in exercise tolerance remain to be elucidated.

The aim of the present study was to investigate the effect of OSA on cerebral oxygenation assessed by NIRS during a maximal incremental exercise test and in response to hypercapnia at rest, both before and after 8 weeks of CPAP treatment. We hypothesized that i) OSA patients would demonstrate impaired cerebral oxygenation pattern both during exercise and in response to hypercapnia together with reduced exercise tolerance compared to healthy matched control subjects and (ii) 8 weeks of CPAP treatment would improve these alterations in cerebral oxygenation.

MATERIALS AND METHODS

Subjects. Fifteen severe newly diagnosed OSA patients were recruited to participate in the present prospective controlled study. Inclusion criteria were: (1) age ≥ 18 and < 70 years, (2) body mass index (BMI) $< 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, (3) severe OSA syndrome (apnea-hypopnea index, AHI $> 30 \text{ events}\cdot\text{hour}^{-1}$) and (4) to present a strictly normal neurological evaluation. OSA diagnosis was based on a full-night polysomnography. Twelve healthy participants, matched for age, BMI, gender and self-reported physical activity (by questionnaire, see below) were included as control group. They underwent a full-night polysomnography similar to OSA participants in order to ensure they were free of sleep disorder. Subjects refrained from prolonged and intense physical activity on the 2 days prior to the tests, abstained from drinking caffeinated beverages on test days, and had their last meal at least 3h prior to the tests.. The study was approved by local ethic committee (CPP Grenoble Sud Est V) and registered

at clinicaltrials.gov (NCT02854280). All participants gave their written informed consent prior to their participation in the study.

Experimental design. Prior to any other investigation, OSA patients and controls performed a full-night polysomnography according to the American Academy of Sleep Medicine recommendations³⁷. On test days, daytime sleepiness was assessed with the Epworth Sleepiness Scale³⁸. Self-reported physical activity was assessed with the Baecke Physical Activity Questionnaire³⁹. All participants underwent a hypercapnic test at rest and a maximal incremental cycling test, with cardiorespiratory and tissue oxygenation responses measured continuously during both tests. These assessments were performed both before and after an 8-week CPAP treatment in OSA patients. Control participants performed the same evaluations before and after an 8-week control period. All participants were asked to maintain their usual physical activity habits throughout the study.

Hypercapnic response test. Subjects sat comfortably on a deckchair and initially inhaled ambient air for 5 min. A normoxic hypercapnic gas mixture (inspiratory oxygen fraction = 0.21; inspiratory carbon dioxide fraction ~ 0.05) was then inhaled to increase basal end-tidal carbon dioxide pressure (P_{ET,CO_2}) by 10 mmHg. Subjects then inhaled the gas mixture for 5 min after the targeted P_{ET,CO_2} level was reached. The inspiratory carbon dioxide fraction was continuously adjusted during each test to maintain the targeted P_{ET,CO_2} level. Gas mixtures were delivered by an IsoCap-Altitrainer 200® (SMTEC, Nyon, Switzerland).

Incremental cycling test. Subjects exercised on a computer-controlled electrically braked cycle ergometer (Ergometrics 800; Ergoline, Bitz, Germany) with breath-by-breath gas analysis and ECG measurement (Medisoft, Dinant, Belgium). After a 2 min resting period, subjects started to cycle at 60 W for 2 min, followed by 15 W (males) or 10 W (females) increments every 2 min until volitional exhaustion.

Measurements.

Cardiorespiratory measurements. Minute ventilation (V_E), gas exchanges and heart rate were measured continuously by an automated ergospirometer calibrated before each test (Ergocard, Medisoft). Arterial oxygen saturation was measured continuously by earlobe pulse oximetry (Masimo Radical 7, Masimo Corp., Irvine, CA, USA). Blood lactate concentration was assessed at exhaustion (Lactate Plus, Nova Biomedical Corporation, Waltham, MA, USA). Subjects were strongly encouraged until voluntary exhaustion in order to measure peak exercise cardiorespiratory responses.

Near-infrared spectroscopy (NIRS). Oxyhemoglobin ($[HbO_2]$) and deoxyhemoglobin ($[HHb]$) concentration changes and tissue saturation index (TSI) were measured throughout the testing sessions over multiple sites using a two-wavelength (780 and 850 nm) multichannel, continuous wave

NIRS system (Oxymon MkIII; Artinis Medical Systems, Elst, The Netherlands). Theoretical and performance details of NIRS have been previously described^{40,41}. Left prefrontal cortex NIRS signal was assessed between Fp1 and F3 locations according to the international 10-20 EEG system with an interoptode distance of 3.5 cm. The cortical probe holder was secured to the skin with double-sided tape and maintained with black Velcro headbands. Left quadriceps vastus lateralis muscle NIRS signal was assessed using an interoptode distance of 4 cm. Vastus lateralis probe was positioned on the lower third of the muscle belly. Vastus lateralis probe holder was secured to the skin using double-sided tape and covered with a black sweatband to shield the optodes from ambient light. Data were recorded continuously at 10 Hz and filtered with a 2-s width moving Gaussian smoothing algorithm before analysis.

[HbO₂] and [HHb] are measured as differences from the previous normocapnic period during the hypercapnic response test and as differences from the initial rest period during the exercise test. Total hemoglobin concentration ([HbTot]) was calculated as the sum of [HbO₂] and [HHb] and reflects the changes in tissue blood volume within the illuminated area^{42,43}. NIRS parameters reflect the dynamic balance between O₂ demand and supply in the tissue microcirculation. [HbO₂] and [HbTot] are mostly sensitive to blood flow and O₂ delivery whereas [HHb] is closely associated with changes in venous O₂ content and therefore tissue oxygen extraction^{40,41}.

Continuous positive airway pressure treatment. CPAP treatment was applied with an auto-titrating machine (Autoset Spirit, ResMed, UK or Remstar Auto, Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) provided by a home care company (Agir à Dom, France). CPAP compliance and residual events (AHI_{Flow}) were measured from the machine's internal microprocessor.

Data Analysis. Cardiorespiratory and NIRS data were averaged over the last 30 s of the normoxic and hypercapnic periods during the hypercapnic test and over the last 30 s of each increment during exercise. To compare OSA and controls at the same relative exercise power output and at isotime between sessions (before and after CPAP treatment or control period), values corresponding to i) rest, ii) 50% and iii) 75% of the lowest individual maximal power output (i.e. the lowest individual value between before and after CPAP treatment or control period exercise tests) and iv) exhaustion were considered. The hypercapnic ventilatory response at rest was calculated as follows:

$$(V_{E,\text{hypercapnia}} - V_{E,\text{normocapnia}}) / (P_{\text{ET,CO}_2,\text{hypercapnia}} - P_{\text{ET,CO}_2,\text{normocapnia}}).$$

Statistical Analysis. Normality of distribution and homogeneity of variances of the main variables were confirmed using a Shapiro-Wilk normality test and the Levene's test, respectively. Between-group comparisons before CPAP treatment or control period were performed for anthropometric characteristics, questionnaires, sleep data and hypercapnic responses by using t-tests for independent samples. Cardiorespiratory and NIRS data collected during exercise were analyzed by using two-way (group × exercise intensity) ANOVA with repeated measures. To assess the effect of CPAP treatment,

two-way (group \times treatment) and three-way (group \times exercise intensity \times treatment) ANOVA with repeated measures were used for the hypercapnic response test and for cardiorespiratory and NIRS data collected during exercise, respectively. Post-hoc Tukey's tests were applied to determine a difference between two mean values if the ANOVA revealed a significant main effect or interaction. For all statistical analyses, a two-tailed alpha level of 0.05 was used as the cut-off for significance. All data are presented as mean \pm SD. All statistical procedures were performed on Statistica version 10 (Statsoft, Tulsa, OK).

RESULTS

Comparison between OSA and controls before treatment

Subjects characteristics. Anthropometric characteristics, questionnaires and sleep data of both OSA and control groups are presented in Table 1. No difference was found for age and anthropometric parameters between OSA and controls while self-reported physical activity and Epworth Sleepiness Scale score did not reach significance (Table 1).

Hypercapnic ventilatory and prefrontal cortex oxygenation responses. Hypercapnic responses at rest are shown in Table 2. Hypercapnia-induced increases in prefrontal cortex [HbO₂] and [HbTot] were significantly lower in OSA compared to controls while the difference between groups in TSI did not reach significance. Hypercapnia-induced changes in [HHb] and V_E did not differ between groups.

Cardiorespiratory and metabolic parameters during exercise. Maximal power output was lower in OSA (146.2 \pm 34.8 W) compared to controls (180.6 \pm 54.1 W; $p = 0.009$) while maximal blood lactate concentration did not differ between group (9.1 \pm 1.9 mmol·L⁻¹ in OSA vs 9.2 \pm 1.6 mmol·L⁻¹ in controls; $p = 0.920$). Cardiorespiratory parameters are shown in Table 3. Oxygen consumption and carbon dioxide production were lower in OSA compared to controls at 75% and exhaustion (group \times exercise intensity interaction: $F = 3.7$, $p = 0.015$; $F = 4.7$, $p = 0.004$, respectively) while V_E was lower in OSA compared to controls only at exhaustion (group \times exercise intensity interaction: $F = 4.2$, $p = 0.007$). Heart rate, arterial oxygen saturation and P_{ET,CO₂} did not differ between groups.

Tissue oxygenation responses during exercise. NIRS data during exercise are shown in Figure 1, 2 and 3. Prefrontal cortex [HbO₂] did not differ between groups while a main effect of group was observed for [HHb] ($F = 15.1$, $p < 0.001$) and [HbTot] ($F = 4.1$, $p = 0.046$) with lower values in OSA compared to controls (Figure 1). Vastus lateralis [HbO₂] as well as [HHb] and [HbTot] did not differ between groups (Figure 2). Vastus lateralis TSI was lower in OSA compared to controls (main

effect of group: $F = 10.1$, $p = 0.002$) while prefrontal cortex TSI failed to reach significance ($F = 3.8$, $p = 0.054$; Figure 3).

Effects of CPAP treatment

Daytime sleepiness and respiratory events. Epworth Sleepiness Scale score was reduced in OSA after CPAP treatment compared to before while no significant change was observed in controls after the 8-week control period (group \times treatment interaction, $F = 6.5$, $p = 0.014$; Table 1). AHI was significantly reduced under CPAP treatment ($p < 0.001$, Table 1).

Hypercapnic ventilatory and prefrontal cortex oxygenation responses. Treatment induced no significant change in hypercapnic responses (Table 2).

Cardiorespiratory and metabolic parameters during exercise. There was no change in maximal power output and maximal lactate concentration after treatment in OSA (147.2 ± 28.9 W; 9.2 ± 2.2 mmol·L⁻¹, respectively) or after control period in controls (176.5 ± 52.9 W; 9.0 ± 2.2 mmol·L⁻¹, respectively). No treatment effect was observed for all cardiorespiratory parameters (Table 3).

Tissue oxygenation responses during exercise. Treatment resulted in no significant change in prefrontal cortex (Figure 1) and vastus lateralis (Figure 2) [HbO₂], [HHb] and [HbTot]. Higher prefrontal cortex TSI values was observed after treatment compared to before in OSA (group \times treatment interaction: $F = 7.8$, $p = 0.006$) while vastus lateralis TSI group \times treatment interaction failed to reach significance ($F = 3.2$, $p = 0.078$; Figure 3).

DISCUSSION

This is the first study to investigate the effect of OSA on cerebral oxygenation and hemodynamics assessed by NIRS during a maximal incremental exercise test and in response to hypercapnia at rest, both before and after 8 weeks of CPAP treatment. We found that i) CVR to hypercapnia is reduced in OSA patients, ii) cerebral oxygenation during exercise is impaired together with a reduction in exercise tolerance in OSA patients, iii) 8 weeks of CPAP treatment only enables a slight improvement in cerebral oxygenation during exercise. These results suggest that cerebrovascular response to exercise is altered in OSA and may affect exercise tolerance in these patients.

Cerebrovascular reactivity to hypercapnia in OSA patients

Previous results have demonstrated impaired CVR to hypercapnia in OSA patients¹⁰⁻¹² which may contribute to cerebral consequences associated with this syndrome such as an increased risk of stroke¹⁰ and altered grey matter integrity¹³. To the best of our knowledge, only one study⁴⁴ has previously assessed prefrontal cortex CVR to hypercapnia in adult OSA patients with NIRS and did

not report any difference compared to control subjects. This study had however some important methodological limitations since the increase in CO₂ level was not monitored during CVR assessment. By using diffuse correlation spectroscopy in children with OSA, Busch et al.⁴⁵ reported a blunted CBF response to hypercapnia when normalized to change in P_{ET,CO₂} compared to healthy children. Our results suggest a lower increase in prefrontal cortex oxygen supply (as suggested by smaller increase in [HbO₂]) and total blood volume (lower [HbTot]) in response to CO₂ exposure in OSA patients, while the increase in prefrontal cortex oxygenation (assessed by the TSI) also tended to be reduced compared to controls (Table 3). Reichmuth et al.¹¹ proposed that OSA-induced endothelial dysfunction likely explains reduced hypercapnic responsiveness in OSA patients since hypercapnic vasodilation is an endothelium-dependent process. During exercise, the cerebral vasculature is strongly regulated by arterial CO₂ level in order to prevent large variations in brain CO₂ level²². Ogoh et al.⁴⁶ have shown that CVR contribute to maintain CO₂ homeostasis in the brain during exercise. Previous findings have also demonstrated that cerebral vasodilator response to hypercapnia is associated with maximal exercise capacity in healthy adults⁴⁷. Hence, one can hypothesized that an impairment in CVR to hypercapnia may contribute to the reduction in exercise tolerance in OSA patients as reported in the present study.

Cerebral oxygenation and exercise tolerance in OSA patients

Several studies have already highlighted a reduction in exercise tolerance (i.e. a reduction in peak oxygen consumption during maximal cardiopulmonary exercise test) in OSA patients¹⁴⁻¹⁷. A strong relationship between OSA severity and impaired maximal exercise capacity has been demonstrated^{48,49} while a reduction in spontaneous physical activity is associated with increased OSA severity⁵⁰. However, despite we enrolled severe OSA patients in the present study, self-reported physical activity was not significantly different compared to controls. Thus, difference in physical activity between groups is unlikely the main mechanism to explain the reduction in exercise tolerance observed in OSA patients. Exercise intolerance in OSA has been proposed to originate from several impairments including reduced stroke volume⁵¹, blunted heart rate response⁵², abnormal sympathetic nerve activity³⁶ or changes in peripheral muscle properties secondary to intermittent hypoxia^{53,54}.

Previous studies highlighted impaired cerebral perfusion and structural alterations within brain areas responsible for cardiovascular and respiratory regulation¹⁸⁻²⁰, suggesting that cerebral impairments may also contribute to altered exercise response in OSA patients. Our results suggest a lower prefrontal cortex oxygen extraction (as suggested by reduced [HHb]) and total blood volume (reduced [HbTot]), as well as a trend toward reduced cerebral tissue oxygenation (i.e. TSI) together with a reduction in exercise tolerance in OSA patients (Figures 1 and 3). During exercise, CBF regulation is critical to deliver the adequate amount of oxygen and substrates required for brain metabolism⁵⁵. CBF progressively increases from rest to moderate exercise intensity. As exercise

intensity further increases, CBF decreases due to hypocapnia-induced hyperventilation and contributes to a reduction in cerebral oxygenation which could limit the ability to sustain exercise²². Prefrontal cortex has been suggested to be intimately involved in the capacity to tolerate high levels of physical exertion and possibly in the determination of exercise termination²⁸. In the present study, the smaller increase in prefrontal [HbTot] in OSA compared to controls during exercise suggests such an impaired hemodynamic response to exercise which may, at least in part, contribute to the patients' exercise limitation. This hypothesis is supported by previous results in heart failure patients showing a positive correlation between the increase in prefrontal cortex [HbTot] and peak oxygen consumption⁵⁶. Although prefrontal cortex oxygen supply during exercise seems to be preserved in OSA as suggested by the unaltered [HbO₂] increase, the ability of the patients' brain to extract oxygen appears to be impaired as shown by the reduced increase in [HHb] values (Figure 1). Drigny et al.⁵⁷ demonstrated that an increase in prefrontal cortex oxygen extraction (i.e. larger increase in [HHb]) after exercise training in obese patients was associated with an improvement in exercise capacity. Thus, impaired brain extraction ability during exercise may contribute to reduced exercise tolerance in OSA patients. As opposed to cerebral hemodynamics and oxygenation, muscle blood flow seems to be preserved in OSA patients since [HbO₂], [HHb] and [tHb] exercise kinetics did not differ significantly between groups. A slight reduction in muscle oxygenation (i.e. TSI) during exercise was however observed in OSA patients, suggesting that OSA may be associated with some locomotor muscle impairments as suggested previously (e.g. alterations in muscle fibers properties and microvascularization^{53,54}).

Effects of CPAP treatment in OSA patients

Previous results regarding CVR to hypercapnia after CPAP treatment are equivocal. In their seminal transcranial Doppler study, Diomedi et al.¹⁰ found that CVR in response to breath-hold challenge was improved in the middle cerebral artery after a single night of CPAP usage. Using the same methodology, Jimenez Caballero et al.³⁰ also found an improvement in CVR after 2 years of treatment. Conversely, Reichmuth et al.¹¹ failed to observe a significant improvement in CVR to hypercapnia (5 or 10 mmHg increase in P_{ET,CO_2}) after 12 weeks of CPAP treatment. Schytz et al.⁴⁴ did not report any change in CVR assessed by NIRS after at least 2 months of CPAP treatment (no difference between OSA and controls was observed both before and after treatment). Finally, CVR assessment by magnetic resonance imaging (which enables a whole-brain approach) before and after 2 months of CPAP treatment has shown a localized improvement in the thalamus but not in the frontal areas¹² where previous studies^{12,13,45} as well as the present results reported a reduced CVR in newly diagnosed OSA patients. Thus, improvement in CVR to hypercapnia after CPAP treatment is likely to depend on the treatment duration and the cerebral areas under investigation. The lack of improvement in CVR to hypercapnia after 8 weeks of CPAP treatment in the present study may be explained by the combination of an insufficient CPAP treatment duration and the fact that prefrontal cortex alterations appear less reversible than other brain regions¹².

While 3 months of CPAP treatment enabled partial improvement in CBF assessed at rest during wakefulness in OSA patients, treatment compliance was associated with an increased degree of CBF normalization in the frontal areas³¹. Longer treatment duration (at least 6 months) provided partial or complete (depending on the region of interest) reversal in CBF alterations observed in OSA patients before CPAP treatment³². It is noteworthy that CPAP compliance was very high (6.0 ± 0.6 hours of usage per night with a mean usage frequency of $86.4 \pm 14.3\%$) in this latter study while our patients used their device 4.8 ± 2.1 hours per night. Altogether, these results suggest that CBF improvement after CPAP treatment is likely to depend on treatment duration and compliance.

Previous results regarding exercise tolerance (i.e. peak oxygen consumption) after CPAP treatment are also discrepant. Although an improvement in maximal exercise performance has been noticed after various treatment durations from 1 week³³ to ~ 8 months³⁵, other studies did not report enhanced $VO_{2\text{peak}}$ after 1 to 3 months of CPAP treatment⁵⁸⁻⁶⁰. Several studies in other pathological conditions^{56,57,61} have previously underlined that an improvement of cerebrovascular response to exercise is associated with increased maximal exercise capacity. In the present study, CPAP treatment only slightly improved pre-frontal cortex TSI (Figure 3) but induced no significant change in prefrontal cortex [HHb] and [HbTot] during exercise in OSA patients (Figure 1). Hence, the lack of significant improvement in cerebral oxygenation during exercise following CPAP may contribute to the unchanged exercise performance in OSA patients after treatment.

Limitations

Although NIRS technique enables the investigation of restricted brain area (i.e. prefrontal cortex), this region is known to suffer from structural alterations triggered by intermittent hypoxia⁴. Moreover, this brain area is of particular interest because of its implication in different cognitive processes (i.e. executive function, attention and memory) that are negatively impacted by OSA² and regarding physical exertion tolerance²⁸. Our study design did not include a sham-CPAP group. However, because effective CPAP treatment resulted in very limited improvement regarding cerebral oxygenation during exercise only with no effect on exercise tolerance, the main conclusion of the present study concerning CPAP treatment is unlikely to be biased.

In conclusion, severe OSA patients demonstrated impaired CVR to hypercapnia and altered cerebrovascular response to exercise compared with controls. These impairments may contribute to their reduced exercise tolerance (i.e. lower peak oxygen consumption). Eight weeks of effective CPAP treatment only enables a slight improvement in cerebral oxygenation (i.e. prefrontal cortex TSI) during exercise without improvement in exercise tolerance in these patients. The effects of longer CPAP

treatment duration and compliance on cerebrovascular response to exercise remain to be further investigated as well as combined therapy such as CPAP treatment and exercise training.

Disclosure Statement

This study was supported by the Fond de dotation *AGIR pour les maladies chroniques* and by the Fonds de dotation *Recherche en Santé Respiratoire*. Mr. Marillier has nothing to disclose. Dr. Gruet has nothing to disclose. Dr. Baillieul has nothing to disclose. Dr. Wuyam has nothing to disclose. Dr. Tamisier has nothing to disclose. Dr. Levy has nothing to disclose. Dr. Pepin reports grants and personal fees from Philips, RESMED, Fisher & Paykel, grants from Fondation de la Recherche Médicale, Direction de la Recherche Clinique du CHU de Grenoble, Fonds de dotation "Agir pour les Maladies Chroniques", personal fees from Astra Zeneka, SEFAM, Agiradom, outside the submitted work. Dr. Verges has nothing to disclose.

Abbreviations

AHI: apnea-hypopnea index

AHI_{Flow}: residual events

BMI: body mass index

CBF: cerebral blood flow

CPAP: continuous positive airway pressure

CVR: cerebrovascular reactivity

HbO₂: oxyhemoglobin

HbTot: total hemoglobin

HHb: deoxyhemoglobin

OSA: obstructive sleep apnea

NIRS: near-infrared spectroscopy

P_{ET,CO2}: end-tidal partial CO₂ pressure

TSI: tissue saturation index

V_E: minute ventilation

VO_{2peak}: peak oxygen consumption

REFERENCES

1. Levy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15015.
2. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology*. 2013; 18 (1): 61-70.
3. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 353 (19): 2034-2041.
4. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (5): 404-414.
5. Chen HL, Lin HC, Lu CH, et al. Systemic inflammation and alterations to cerebral blood flow in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2017.
6. Innes CR, Kelly PT, Hlavac M, Melzer TR, Jones RD. Decreased Regional Cerebral Perfusion in Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnoea during Wakefulness. *Sleep*. 2015; 38 (5): 699-706.
7. Baril AA, Gagnon K, Arbour C, et al. Regional Cerebral Blood Flow during Wakeful Rest in Older Subjects with Mild to Severe Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2015; 38 (9): 1439-1449.
8. Joo EY, Tae WS, Han SJ, Cho JW, Hong SB. Reduced cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep*. 2007; 30 (11): 1515-1520.
9. Nie S, Peng DC, Gong HH, Li HJ, Chen LT, Ye CL. Resting cerebral blood flow alteration in severe obstructive sleep apnoea: an arterial spin labelling perfusion fMRI study. *Sleep Breath*. 2017; 21 (2): 487-495.
10. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology*. 1998; 51 (4): 1051-1056.
11. Reichmuth KJ, Dopp JM, Barczi SR, et al. Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180 (11): 1143-1150.
12. Prilipko O, Huynh N, Thomason ME, Kushida CA, Guilleminault C. An fMRI study of cerebrovascular reactivity and perfusion in obstructive sleep apnea patients before and after CPAP treatment. *Sleep Med*. 2014; 15 (8): 892-898.
13. Buterbaugh J, Wynstra C, Provencio N, Combs D, Gilbert M, Parthasarathy S. Cerebrovascular reactivity in young subjects with sleep apnea. *Sleep*. 2015; 38 (2): 241-250.
14. 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 (9): 551-557.
15. Lin CC, Hsieh WY, Chou CS, Liaw SF. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006; 150 (1): 27-34.

16. Nanas S, Sakellariou D, Kapsimalakou S, et al. Heart rate recovery and oxygen kinetics after exercise in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol.* 2010; 33 (1): 46-51.
17. Chien MY, Lee P, Tsai YF, Yang PC, Wu YT. C-reactive protein and heart rate recovery in middle-aged men with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012; 16 (3): 629-637.
18. Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2008; 31 (7): 967-977.
19. Kumar R, Chavez AS, Macey PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Altered global and regional brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea. *J Neurosci Res.* 2012; 90 (10): 2043-2052.
20. Yadav SK, Kumar R, Macey PM, et al. Regional cerebral blood flow alterations in obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett.* 2013; 555: 159-164.
21. Chien MY, Chang YJ, Lee P, Yang PC, Wu YT. Electrophysiologic changes with incremental exercise in obstructive sleep apnea. *Muscle Nerve.* 2013; 48 (2): 212-218.
22. Ogoh S, Ainslie PN. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *J Appl Physiol* (1985). 2009; 107 (5): 1370-1380.
23. Verges S, Rupp T, Jubeau M, et al. Cerebral perturbations during exercise in hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 302 (8): R903-916.
24. Oliveira MF, Rodrigues MK, Treptow E, Cunha TM, Ferreira EM, Neder JA. Effects of oxygen supplementation on cerebral oxygenation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease patients not entitled to long-term oxygen therapy. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012; 32 (1): 52-58.
25. Oliveira MF, Alencar MC, Arbex F, et al. Effects of heart failure on cerebral blood flow in COPD: Rest and exercise. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016; 221: 41-48.
26. Fu TC, Wang CH, Hsu CC, Cherng WJ, Huang SC, Wang JS. Suppression of cerebral hemodynamics is associated with reduced functional capacity in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300 (4): H1545-1555.
27. Perrey S. Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods.* 2008; 45 (4): 289-299.
28. Robertson CV, Marino FE. A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. *J Appl Physiol* (1985). 2016; 120 (4): 464-466.
29. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep.* 2011; 34 (1): 111-119.
30. Jimenez Caballero PE, Coloma Navarro R, Ayo Martin O, Segura Martin T. Cerebral hemodynamic changes in obstructive sleep apnea syndrome after continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath.* 2013; 17 (3): 1103-1108.

31. Shiota S, Inoue Y, Takekawa H, et al. Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014; 18 (2): 289-295.
32. Kim JS, Seo JH, Kang MR, et al. Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2017; 32: 122-128.
33. Taguchi O, Hida W, Okabe S, et al. Improvement of exercise performance with short-term nasal continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Tohoku J Exp Med*. 1997; 183 (1): 45-53.
34. Lin CC, Lin CK, Wu KM, Chou CS. Effect of treatment by nasal CPAP on cardiopulmonary exercise test in obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2004; 182 (4): 199-212.
35. Maeder MT, Ammann P, Munzer T, et al. Continuous positive airway pressure improves exercise capacity and heart rate recovery in obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol*. 2009; 132 (1): 75-83.
36. Quadri F, Boni E, Pini L, et al. Exercise tolerance in obstructive sleep apnea-hypopnea (OSAH), before and after CPAP treatment: Effects of autonomic dysfunction improvement. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017; 236: 51-56.
37. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, 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.
38. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14 (6): 540-545.
39. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr*. 1982; 36 (5): 936-942.
40. Rolfe P. In vivo near-infrared spectroscopy. *Annu Rev Biomed Eng*. 2000; 2: 715-754.
41. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*. 2004; 29 (4): 463-487.
42. Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M. Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol (1985)*. 2001; 90 (5): 1657-1662.
43. Van Beekvelt MC, Colier WN, Wevers RA, Van Engelen BG. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)*. 2001; 90 (2): 511-519.
44. Schytz HW, Jensen BE, Jennum P, Selb J, Boas DA, Ashina M. Low-frequency oscillations and vasoreactivity of cortical vessels in obstructive sleep apnea during wakefulness: a near infrared spectroscopy study. *Sleep Med*. 2013; 14 (5): 416-421.

45. Busch DR, Lynch JM, Winters ME, et al. Cerebral Blood Flow Response to Hypercapnia in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 2016; 39 (1): 209-216.
46. Ogoh S, Hayashi N, Inagaki M, Ainslie PN, Miyamoto T. Interaction between the ventilatory and cerebrovascular responses to hypo- and hypercapnia at rest and during exercise. *J Physiol*. 2008; 586 (17): 4327-4338.
47. Barnes JN, Taylor JL, Kluck BN, Johnson CP, Joyner MJ. Cerebrovascular reactivity is associated with maximal aerobic capacity in healthy older adults. *J Appl Physiol (1985)*. 2013; 114 (10): 1383-1387.
48. Beitler JR, Awad KM, Bakker JP, et al. Obstructive sleep apnea is associated with impaired exercise capacity: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2014; 10 (11): 1199-1204.
49. Grote L, Hedner J, Peter JH. The heart rate response to exercise is blunted in patients with sleep-related breathing disorder. *Cardiology*. 2004; 102 (2): 93-99.
50. Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep*. 2004; 27 (3): 480-484.
51. Ozturk LM, Metin G, Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Tutluoglu B. Cardiopulmonary responses to exercise in moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Tuberk Toraks*. 2005; 53 (1): 10-19.
52. Kaleth AS, Chittenden TW, Hawkins BJ, et al. Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2007; 8 (2): 160-168.
53. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Tarraga S, Maimo A, Palou A, Agusti AG. Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respir Med*. 2003; 97 (7): 804-810.
54. Wahlin Larsson B, Kadi F, Ulfberg J, Piehl Aulin K. Skeletal muscle morphology and aerobic capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respiration*. 2008; 76 (1): 21-27.
55. Secher NH, Seifert T, Van Lieshout JJ. Cerebral blood flow and metabolism during exercise: implications for fatigue. *J Appl Physiol (1985)*. 2008; 104 (1): 306-314.
56. Fu TC, Wang CH, Lin PS, et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2013; 167 (1): 41-50.
57. Drigny J, Gremeaux V, Dupuy O, et al. Effect of interval training on cognitive functioning and cerebral oxygenation in obese patients: a pilot study. *J Rehabil Med*. 2014; 46 (10): 1050-1054.
58. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, et al. Obstructive sleep apnoea-hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J*. 2006; 27 (2): 207-215.
59. Pendharkar SR, Tsai WH, Eves ND, Ford GT, Davidson WJ. CPAP increases exercise tolerance in obese subjects with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2011; 105 (10): 1565-1571.
60. Ozsarac I, Bayram N, Uyar M, Kosovalı D, Gundogdu N, Filiz A. Effects of positive airway pressure therapy on exercise parameters in obstructive sleep apnea. *Ann Saudi Med*. 2014; 34 (4): 302-307.

61. Fu TC, Yang NI, Wang CH, et al. Aerobic Interval Training Elicits Different Hemodynamic Adaptations Between Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016; 95 (1): 15-27.

Table 1. Anthropometric, questionnaires and sleep data for obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups.

		OSA (n=15)	CONTROLS (n=12)	P
Anthropometric				
Sex		14 ♂ / 1 ♀	10 ♂ / 2 ♀	0.411
Age (years)		58.7 ± 7.3	60.2 ± 7.1	0.611
Height (cm)		174.4 ± 6.9	171.5 ± 8.4	0.342
BMI (kg·m ⁻²)		27.4 ± 2.9	25.4 ± 3.3	0.100
Questionnaires				
Baecke	Pre	8.0 ± 1.5	9.0 ± 1.0	0.061
	Post	8.1 ± 1.5	9.1 ± 0.9	0.058
Epworth	Pre	10.2 ± 5.5	6.7 ± 2.9	0.054
	Post	4.9 ± 2.5	6.4 ± 2.5	0.692
OSA characteristics				
AHI (events·hour ⁻¹)		44.4 ± 12.5	5.4 ± 3.7	< 0.001
AHI _{Flow} (events·hour ⁻¹)		3.3 ± 2.7	-	
CPAP usage (hours·night ⁻¹)		4.8 ± 2.1	-	
> 4h/night (%)		67.0 ± 34.0	-	
Pe _{eff} (cmH ₂ O)		8.4 ± 2.1	-	

Data are mean ± SD. AHI: apnea-hypopnea index; BMI: body mass index; CPAP: continuous positive airway pressure; Pe_{eff}: effective pressure; Pre: before CPAP treatment or control period; Post: after CPAP treatment or control period.

Table 2. Changes in minute ventilation and prefrontal cortex oxygenation during the hypercapnic response test in obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups.

	OSA (n=15)		CONTROLS (n=12)		Group	Group × Treatment
	Pre	Post	Pre	Post		
V_E (L·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	1.80 ± 0.88	1.66 ± 0.69	1.75 ± 0.75	1.68 ± 0.74	0.880	0.859
HbO ₂ (μmol·mmHg ⁻¹)	0.29 ± 0.19	0.32 ± 0.22	0.44 ± 0.14	0.48 ± 0.17	0.030	0.933
HHb (μmol·mmHg ⁻¹)	-0.15 ± 0.07	-0.14 ± 0.09	-0.18 ± 0.08	-0.21 ± 0.08	0.234	0.485
HbTot (μmol·mmHg ⁻¹)	0.14 ± 0.15	0.18 ± 0.27	0.26 ± 0.09	0.27 ± 0.14	0.029	0.822
TSI (%·mmHg ⁻¹)	0.39 ± 0.22	0.47 ± 0.36	0.58 ± 0.30	0.60 ± 0.40	0.067	0.703

Data are mean ± SD. HbO₂: oxyhaemoglobin; HHb: deoxyhaemoglobin; HbTot: total oxyhaemoglobin; TSI: tissue oxygenation index; V_E : minute ventilation. Pre: before CPAP treatment or control period; Post: after CPAP treatment or control period. Data are delta from resting values. Group refers to p-value for t-test group comparison before CPAP treatment of control period. Group × Treatment refers to ANOVA interaction p-value.

Table 3. Cardiorespiratory responses during exercise in obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups.

		OSA (n=15)		CONTROLS (n=12)		Group × Exercise intensity	Group × Treatment
		Pre	Post	Pre	Post		
VO ₂ (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	Rest	3.6 ± 0.6	3.4 ± 0.4	4.2 ± 0.8	3.8 ± 0.6	0.999	0.315
	50%	14.7 ± 2.2	15.6 ± 2.5	20.3 ± 4.3	20.0 ± 3.8	0.073	
	75%	19.4 ± 3.4	20.2 ± 3.5	26.7 ± 7.1	26.2 ± 7.5	0.007	
	Exh	24.1 ± 5.3	25.7 ± 5.1	33.1 ± 9.7	32.0 ± 8.3	< 0.001	
VCO ₂ (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	Rest	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.5	3.7 ± 1.3	3.2 ± 0.6	0.999	0.445
	50%	14.6 ± 2.6	15.3 ± 2.6	19.3 ± 3.4	19.2 ± 3.7	0.149	
	75%	21.2 ± 3.0	21.6 ± 3.2	27.5 ± 5.7	27.5 ± 7.6	0.013	
	Exh	28.4 ± 5.7	29.5 ± 4.6	38.2 ± 9.2	36.9 ± 9.1	< 0.001	
V _E (L·min ⁻¹)	Rest	11.7 ± 2.0	11.7 ± 1.6	11.0 ± 2.4	10.7 ± 2.8	0.999	0.574
	50%	40.7 ± 9.2	42.7 ± 9.2	44.4 ± 8.9	44.3 ± 8.0	0.999	
	75%	60.4 ± 11.1	62.4 ± 12.8	67.8 ± 14.6	68.3 ± 15.4	0.928	
	Exh	98.3 ± 25.5	98.0 ± 17.2	126.0 ± 28.8	120.2 ± 31.3	< 0.001	
HR (beats·min ⁻¹)	Rest	78.4 ± 14.6	72.9 ± 12.5	69.4 ± 12.1	68.7 ± 10.0	0.158	0.962
	50%	115.6 ± 14.5	110.7 ± 14.5	116.6 ± 12.1	110.8 ± 10.5		
	75%	136.7 ± 16.4	130.9 ± 18.0	141.4 ± 12.7	135.9 ± 14.1		
	Exh	161.3 ± 18.1	158.3 ± 15.7	169.5 ± 11.9	161.7 ± 13.1		
SpO ₂ (%)	Rest	99.1 ± 1.3	99.0 ± 1.1	98.7 ± 1.1	98.9 ± 0.8	0.372	0.946
	50%	98.8 ± 1.4	99.1 ± 1.2	97.9 ± 1.2	98.1 ± 1.2		
	75%	98.3 ± 1.4	98.7 ± 1.2	97.8 ± 1.2	97.6 ± 1.2		
	Exh	98.4 ± 1.2	98.3 ± 1.5	96.9 ± 1.4	97.2 ± 1.7		
P _{ET,CO2} (mmHg)	Rest	32.7 ± 2.2	31.9 ± 3.5	33.1 ± 2.3	33.8 ± 3.8	0.181	0.363
	50%	37.8 ± 3.4	37.5 ± 3.9	38.7 ± 5.0	39.1 ± 5.7		
	75%	36.1 ± 4.1	35.6 ± 4.2	35.7 ± 6.2	35.9 ± 4.6		
	Exh	30.2 ± 4.4	30.2 ± 3.3	26.7 ± 3.3	28.1 ± 4.2		

Data are mean ± SD. HR: heart rate; P_{ET, CO2}: end-tidal partial CO₂ pressure; VCO₂: carbon dioxide production; V_E: minute ventilation; VO₂: oxygen consumption; SpO₂: arterial oxygen saturation. Pre: before CPAP treatment or control period; Post: after CPAP treatment or control period. Group × Exercise intensity (before CPAP treatment or control period) and Group × Treatment refer to ANOVA interaction p-value or post-hoc p-values when the ANOVA interaction reached significance.

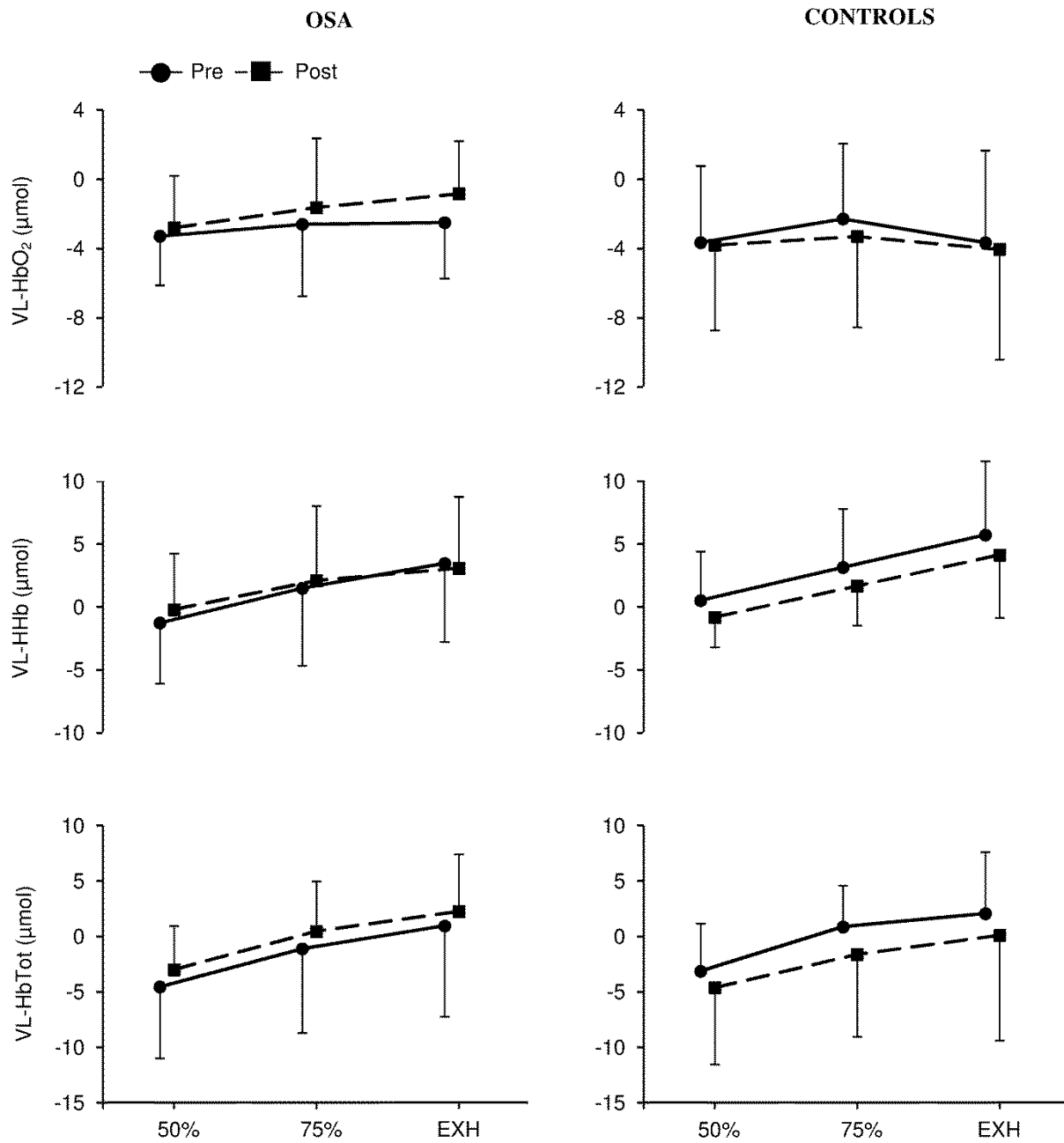


Figure 2. Changes in muscle (VL) oxygenation during exercise in obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups before (Pre) and after (Post) treatment by continuous positive airway pressure (CPAP) or control period. HbO₂: oxyhemoglobin; HHb: deoxyhemoglobin; HbTot: total hemoglobin. 50%: 50% of the duration of the shortest test; 75%: 75% of the duration of the shortest test; EXH: exhaustion.

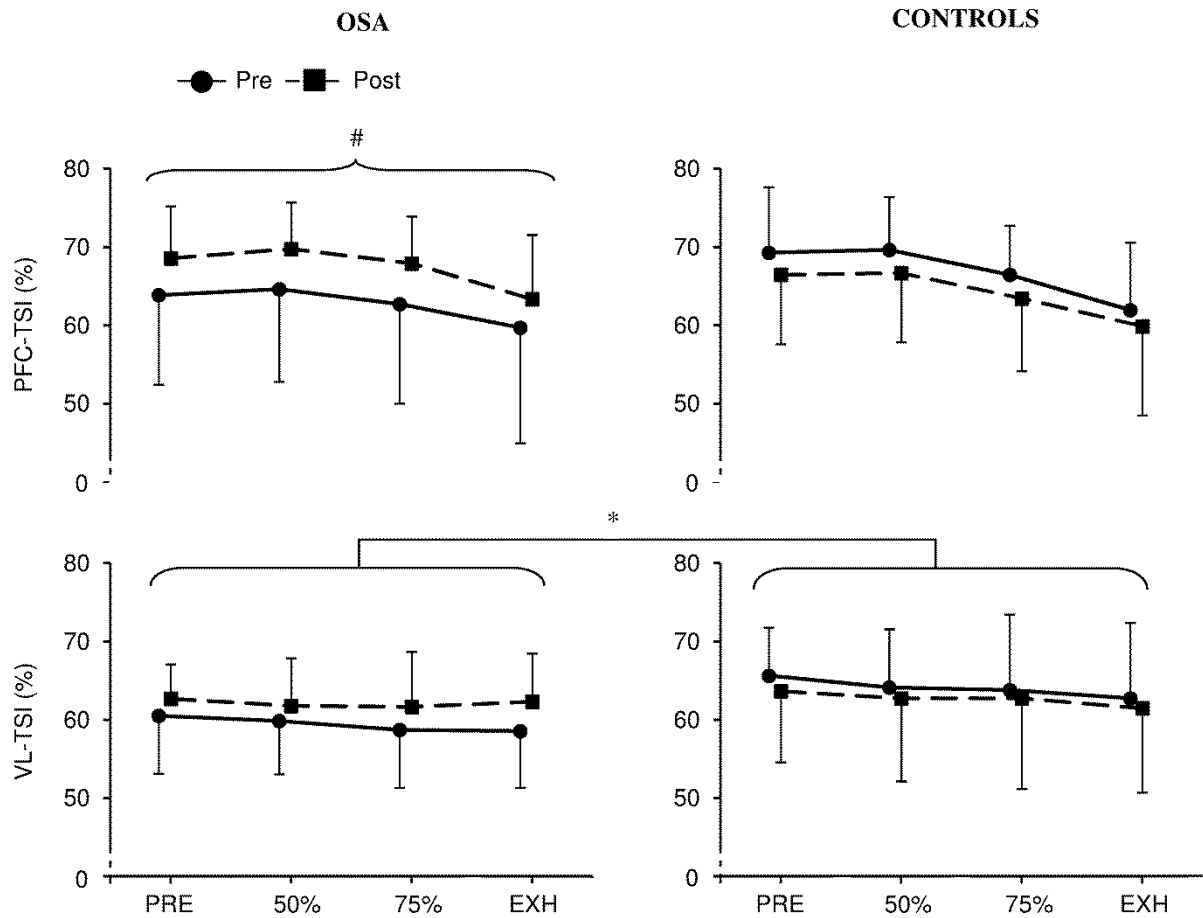


Figure 3. Changes in prefrontal cortex (PFC) and muscle (VL) tissue oxygenation index (TSI) during exercise in obstructive sleep apnea (OSA) and control (CONTROLS) groups before (Pre) and after (Post) treatment by continuous positive airway pressure (CPAP) or control period. PRE: before exercise; 50%: 50% of the duration of the shortest test; 75%: 75% of the duration of the shortest test; EXH: exhaustion. * significant main effect of group before CPAP treatment. # significantly different compared to before CPAP treatment (group \times treatment interaction).

TROISIEME PARTIE: DISCUSSION GENERALE & PERSPECTIVES

Après avoir présenté les différents travaux réalisés au cours de ce travail de thèse et leurs résultats respectifs, nous allons maintenant discuter ces résultats au cours d'une synthèse générale. Nous évoquerons aussi les perspectives de recherche qui émanent de ce travail.

Excitabilité/inhibition corticospinale et fatigue centrale: un lien complexe

Alors que la réduction du NAV_{TMS} à l'exercice s'accompagne d'une augmentation de l'excitabilité corticospinale (i.e. MEP) et de l'inhibition intracorticale (i.e. période de silence, SP) lors de contractions isométriques répétées des fléchisseurs du coude (Hunter et al. 2006; Hunter et al. 2008; Keller et al. 2011), cette réduction est seulement associée à une augmentation de l'inhibition intracorticale lors d'un exercice similaire impliquant le quadriceps (Gruet et al. 2014b). Gruet et al. (2014b) suggèrent ainsi que les changements corticospinaux induits pas la fatigue seraient spécifiques au muscle ou groupe musculaire investigué. Durant un exercice global impliquant le quadriceps (e.g. cyclisme), la réduction du NAV_{TMS} induit par la fatigue ne semble pas associée à une modification de l'inhibition intracorticale (Sidhu et al. 2009b; Goodall et al. 2012; Jubeau et al. 2017) alors que seuls Jubeau et al. (2017) rapportent une augmentation de l'excitabilité corticospinale. Ceci suggère également que les changements corticospinaux induits pas la fatigue seraient dépendants du type d'exercice étudié (*single-joint exercise* et *whole-body exercise*). Les résultats discordants concernant l'excitabilité corticospinale entre les trois études précédemment citées pourraient s'expliquer par une durée et une intensité d'exercice différente (e.g. un temps limite à 80% de la puissance maximale développée soit ~ 8 min d'effort pour Goodall et al. (2012) vs. 4 heures à 45% de cette intensité pour Jubeau et al. (2017). Bachasson et al. (2016) ont également mis en évidence que les modifications de MEPs et de SP induite par l'exercice pouvaient dépendre de l'intensité de la TMS employée.

L'augmentation de l'inhibition intracorticale en lien avec la durée de la SP a été rapportée dans plusieurs études ayant utilisées la TMS chez les patients SAOS (Civardi et al. 2004; Grippo et al. 2005; Joo et al. 2010a). Nos résultats mettent en évidence une inhibition intracorticale supérieure (SP et LICI, *long interval intracortical inhibition*) avant, pendant et après un exercice de contractions isométriques du quadriceps chez les patients SAOS (effet "*groupe*"). Ainsi, il est possible que cette inhibition intracorticale

accrue ai participé au déficit d'activation central/supraspinal observé chez les patients SAOS. Il convient de noter que l'exercice a eu un effet limité sur la cinétique de l'inhibition intracorticale et de la fatigue supraspinal (effets "temps" non significatifs) dans les deux groupes. C'est pourquoi nous évoquons un déficit d'activation et non une fatigue accrue à l'issue de l'exercice.

Nos résultats obtenus chez le sujet sain en hypoxie suggèrent plutôt une dissociation entre les changements d'excitabilité/inhibition corticospinale à l'exercice et le développement de la fatigue centrale. En effet, nous avons observé un développement similaire de fatigue centrale en normoxie et suite à 1 et 5 jours d'exposition à 4350m d'altitude malgré une réduction de l'excitabilité corticospinale et une augmentation de l'inhibition intracorticale. Les conséquences fonctionnelles (e.g. performance cognitive) de ces altérations (excitabilité corticospinale et inhibition intracorticale) restent à investiguer. Concerto et al. (2017) ont ainsi montré une augmentation de l'excitabilité corticospinale conjointement à une amélioration du temps de réaction après ingestion de caféine. Sachant que les capacités de perception/attention sont impactées en altitude (McMorris et al. 2017), un mécanisme sous-jacent pourrait être une réduction de l'excitabilité corticospinale mais cette hypothèse nécessite d'être étudiée.

Kalmar and Cafarelli (2006) ont tenté d'étudier la relation entre excitabilité corticospinale et fatigue centrale par une ingestion de caféine. La prise de caféine induisait une augmentation des MEPs (lors de contractions à 3% FMV) au début du protocole de fatigue (contractions sous-maximales du quadriceps) alors que les MEPs n'étaient pas réduites à l'arrêt de l'exercice (*task failure*) en comparaison à la condition contrôle. Malgré cette augmentation de l'excitabilité corticospinale, la réduction du NAV était similaire entre les 2 conditions, suggérant une dissociation entre modification de l'excitabilité corticospinale et le NAV. Cependant cette étude n'offre qu'une information limitée sur l'implication du faisceau corticospinal du fait que le NAV n'ait pas été évalué par TMS. De plus, il est possible que l'effet de la caféine sur les MEPs observé à un très faible niveau de force ne le soit pas à un niveau de force supérieur comme lors d'une contraction maximale volontaire (Gandevia and Taylor 2006). Il apparaît donc nécessaire d'évaluer le lien entre l'excitabilité corticospinale et le NAV en utilisant la TMS et en manipulant l'excitabilité corticospinale afin d'étudier son influence sur la fatigue centrale.

SAOS et exercice: des altérations cérébrales persistantes

Les résultats de nos travaux rapportent un déficit d'activation central et supraspinal ainsi qu'une augmentation de l'inhibition intracorticale qui participe potentiellement à l'altération de la fonction musculaire (réduction de la force et de l'endurance du quadriceps) chez les patients SAOS. Ces altérations ne sont pas améliorées par 8 semaines de traitement par PPC (**publication 2**). Nous avons émis l'hypothèse que des modifications structurelles cérébrales associées au SAOS puissent participer à ce déficit d'activation central/supraspinal (e.g. un amincissement du cortex au niveau de l'aire motrice primaire, Joo et al. (2013)). Il convient cependant de noter que ces modifications structurelles n'interviennent pas majoritairement dans des régions cérébrales directement impliquées dans la réalisation de la tâche proposée (Rosenzweig et al. 2015). Douze mois de traitement par PPC étaient nécessaires pour observer une réversibilité presque totale des altérations structurelles rapportées par Castronovo et al. (2014) alors que certains troubles cognitifs mis en évidence persistaient (mémoire et fonctions exécutives). Ainsi, une étude de la morphologie du cerveau par IRM aurait permis d'objectiver ou non le lien entre altérations structurelles et fonctionnelles ainsi que de potentielles améliorations après traitement par PPC. Nos résultats suggèrent aussi qu'une altération de la réponse cérébrovasculaire à l'exercice et de la réactivité cérébrovasculaire au CO₂ mesurée au repos puissent impacter négativement la tolérance à l'exercice des patients souffrant d'un SAOS sévère. Bien que l'utilisation de la NIRS ne permette l'étude que d'une région restreinte du cerveau (le PFC dans nos expérimentations), celle-ci est impliquée dans les processus cognitifs (fonctions exécutives, attention, mémoire) qui sont impactés par le SAOS (Bucks et al. 2013). Cette région est également impliquée dans la gestion de l'effort et pourrait participer à la décision de poursuivre ou non l'exercice à haute intensité (Robertson and Marino 2016b). Une investigation au niveau du cortex moteur permettrait d'étendre nos résultats car cette région est en lien direct avec la production de force via la commande descendante au cours d'un exercice bien que cette investigation nécessite des conditions expérimentales particulières (e.g. sujets sans cheveux ou cheveux très fins (Subudhi et al. 2009) pour ne pas modifier l'absorption de la lumière infrarouge). Les altérations hémodynamiques et la tolérance à l'exercice des patients SAOS n'étaient pas améliorées après 8 semaines de traitement par PPC (**publication 3**). Il peut donc être suggéré que le traitement proposé au cours de ces deux expérimentations ne soit pas d'une durée

suffisante pour observer une réversibilité des altérations cérébrales mises en évidence et une augmentation des performances fonctionnelles des patients (fonction musculaire ou tolérance à l'exercice).

Bien que le traitement par PPC semble être le moyen le plus efficace dans le but de réduire la sévérité du SAOS, l'exercice physique lorsqu'il est planifié, structuré et régulier, représente une prise en charge alternative ou complémentaire de choix. Dans une méta-analyse récente, Iftikhar et al. (2017) rapportent une réduction moyenne de l'IAH d'environ 17 évènements par heure de sommeil suite à ce type d'intervention. En plus de son impact bénéfique sur l'IAH, l'exercice physique a été rapporté comme l'option de traitement la plus à même de réduire la somnolence diurne (Iftikhar et al. 2017) et est également associé à une amélioration de la tolérance à l'exercice chez les patients SAOS (Iftikhar et al. (2014); voir également la revue systématique/méta-analyse proposée en annexe). Chez le sujet sain âgé, il est maintenant reconnu que l'exercice physique est associé à des effets protecteurs sur la structure et le fonctionnement du cerveau (Jackson et al. 2016). Par exemple, Colcombe et al. (2006) ont démontré une augmentation du volume de substance grise et blanche au sein du cortex préfrontal et du lobe temporal après une intervention d'une durée de 6 mois. Sur le plan fonctionnel, Langlois et al. (2013) ont rapporté une amélioration de la performance cognitive (fonctions exécutives, vitesse de traitement, mémoire de travail) après une intervention de 12 semaines à raison de 3 séances hebdomadaires. Drigny et al. (2014) ont rapporté une augmentation de l'extraction de l'oxygène au niveau du cortex préfrontal (évaluée par NIRS) associée à une amélioration de la performance à l'exercice chez le sujet obèse suite à un programme d'entraînement de 4 mois. L'exercice physique de type aérobie pourrait ainsi être utilisé chez le patient SAOS afin d'induire des effets bénéfiques sur les altérations cérébrales en lien avec ce syndrome. L'utilisation d'un traitement combiné (PPC et exercice physique par exemple) est également une piste d'intervention à investiguer. Ces perspectives cliniques nécessitent ainsi des études supplémentaires pour en démontrer le niveau d'efficacité et les modalités optimales de mise en œuvre.

L'hypoxie: une influence délétère sur la fonction neuromusculaire

Comme nous l'avons évoqué, l'hypoxie correspond à une inadéquation entre les besoins tissulaires et les apports en oxygène pouvant résulter d'une hypoxémie ou d'un défaut de perfusion d'un tissu.

L'insuffisance cardiaque est caractérisée par une incapacité du myocarde à assurer un débit sanguin suffisant aux différents tissus de l'organisme. Les patients souffrant de cette pathologie présentent une réduction de la tolérance à l'exercice. L'incapacité du myocarde à assurer un débit sanguin suffisant aux muscles actifs a été jusqu'ici la piste privilégiée pour expliquer cette réduction (Brassard and Gustafsson 2016). Cependant, une altération de l'oxygénation et de la perfusion cérébrale à l'exercice chez ces patients a également été rapportée suggérant que l'hypoxie cérébrale participe également à l'intolérance à l'exercice de ces patients (Koike et al. 2004b; Koike et al. 2004a; Koike et al. 2006; Fu et al. 2011). Brassard and Gustafsson (2016) ont ainsi proposé que ces altérations cérébrales entraînent une accentuation de la composante centrale de la fatigue neuromusculaire à l'exercice, participant à l'intolérance à l'exercice chez ces patients. Hopkinson et al. (2013) ont investigué l'impact de l'insuffisance cardiaque sur la fonction neuromusculaire en utilisant la TMS et la stimulation magnétique périphérique avant et à la suite d'un exercice incrémental maximal sur ergocycle. Ces auteurs rapportent une fatigabilité musculaire accrue chez les patients insuffisants cardiaques sans modification du NAV périphérique au cours de l'exercice chez ces patients et les sujets contrôles. Ceci suggère une commande centrale non-altérée par la pathologie au repos et à l'exercice. Cependant, du fait que les évaluations aient été effectuées 10 minutes après la fin de l'exercice, un potentiel développement accru de la composante centrale de la fatigue neuromusculaire à l'arrêt de l'effort a pu ne pas être mis en évidence (Gruet et al. 2014b).

La BPCO est également une condition pathologique pouvant être caractérisée par une exposition chronique à l'hypoxie du fait d'une obstruction progressive des voies aériennes et d'un emphysème. Cette hypoxie peut être également exacerbée par le sommeil ou l'exercice. La dysfonction musculaire associée à la BPCO contribue à la réduction de la tolérance à l'exercice observée chez ces patients (Kent et al. 2011). Une réduction de l'activation volontaire évaluée par stimulation magnétique du nerf fémoral a été également démontrée chez les patients atteints d'une BPCO sévère et pourrait

participer à cette dysfonction musculaire (Vivodtzev et al. 2008). Alexandre et al. (2014) ont démontré une réduction de la force du quadriceps en lien avec une altération de l'activation corticale (cortex préfrontal, pré-moteur et moteur) évaluée par NIRS chez des patients BPCO non hypoxémiques à l'éveil. Cependant, les patients BPCO non hypoxémiques à l'éveil peuvent subir des périodes répétées de désaturation pendant le sommeil (Levi-Valensi et al. 1992). Les patients BPCO non hypoxémiques à l'éveil mais souffrant d'hypoxémie nocturne présentent en effet une survenue accrue de dommages cérébraux ainsi qu'une réduction du NAV_{TMS} évalués lors de contractions du quadriceps (Alexandre et al. 2016). L'ensemble de ces résultats suggèrent qu'une altération centrale voire supraspinale de la fonction neuromusculaire participe à l'altération de la fonction musculaire et de la tolérance à l'exercice des patients BPCO, en particulier ceux exposés régulièrement à un stress hypoxique. L'effet d'une altération de l'oxygénation cérébrale sur la tolérance à l'exercice a été mis en évidence chez les patients BPCO lors d'un effort incrémental maximal (Oliveira et al. 2012). L'impact d'une telle altération sur le développement accru de la fatigue centrale à l'exercice a été suggéré récemment chez des patients souffrant conjointement de BPCO et d'insuffisance cardiaque (Oliveira et al. 2014; Oliveira et al. 2016), ces auteurs se proposant d'étudier cette hypothèse en utilisant la neurostimulation (Oliveira et al. 2014). Une fatigue importante à la fois des muscles respiratoires et locomoteurs semblent également participer à l'intolérance à l'exercice de ces patients (Bachasson et al. 2013).

Nous avons mis en évidence que la performance lors d'un exercice impliquant une masse musculaire réduite n'était pas limitée par une fatigue centrale accrue après 1 et 5 jours d'exposition à l'altitude (du moins à 4350 m) chez le sujet sain (Marillier et al. 2017). Le niveau relativement faible d'hypoxémie en est certainement la cause (SpO₂: 86 ± 4 et 88 ± 3% avant l'exercice, 93 ± 4 et 92 ± 6% à l'arrêt de l'effort pour 1 et 5 jours d'exposition respectivement) ce qui a contribué à une commande centrale préservée en comparaison à la normoxie (voir Goodall et al. (2010)). Le temps d'exposition à l'hypoxie (inférieur à 1 semaine) pourrait également expliquer certaines différences concernant les effets observés sur la fonction neuromusculaire dans cette étude et dans d'autres études chez le sujet exposé plus longtemps à la haute altitude ou chez le patient. La performance similaire entre conditions normoxique et hypoxiques dans notre étude chez le sujet sain en altitude pourrait par ailleurs provenir d'une moindre altération de l'apport en O₂ vers les muscles actifs en hypoxie lors d'un exercice impliquant une masse

musculaire réduite en comparaison à une masse musculaire importante (e.g. sur cycloergomètre; Calbet et al. (2009)). Toutefois, comme nous l'avons précédemment évoqué, plusieurs études antérieures ont démontré que les mécanismes périphériques et centraux de la fatigue neuromusculaire contribuent à l'altération de la performance à l'exercice en altitude chez le sujet sain. Cette altération de performance et la contribution respective de la fatigue périphérique et centrale dépendent notamment de la sévérité et de la durée d'exposition à l'hypoxie ou encore de la masse musculaire engagée à l'effort (Verges et al. 2012; Goodall et al. 2014a). Ainsi, l'exposition à l'hypoxie d'altitude peut dans certaines conditions (altitude élevée, e.g. au-delà de 5000 m; niveau de saturation artérielle inférieure à 70-75%; quantité de masse musculaire engagée (exercice d'un muscle isolé vs. cycloergomètre), temps d'exposition aigue ou prolongé, e.g. supérieur à 2 semaines) avoir une influence délétère sur la fonction neuromusculaire (notamment sur ces mécanismes centraux) chez le sujet sain.

Le SAOS est associé à de nombreuses comorbidités susceptibles d'influencer la tolérance à l'exercice de ces patients (obésité, hypertension artérielle, dysfonction cardiaque, activation sympathique; Lim et al. (1996); Ozturk et al. (2005); Rizzi et al. (2013); Quadri et al. (2017)). Le rôle de l'hypoxie intermittente associée au SAOS en elle-même dans l'intolérance à l'exercice de ces patients est donc difficile à extrapoler. Enfin, le niveau d'activité physique spontanée des patients souffrant d'un SAOS est généralement faible (Kline et al. (2011); Diamanti et al. (2013); voir également la revue systématique/méta-analyse proposée en annexe) et impacte très certainement de manière négative la tolérance à l'exercice de ces patients (Hargens et al. 2008). Au cours de nos travaux, nous avons cependant tenté de limiter au mieux l'influence de ces différents paramètres afin d'étudier l'influence du SAOS *per se* sur la fonction musculaire et la tolérance à l'exercice de ces patients en investiguant les altérations cérébrales en lien avec la forme la plus sévère de ce syndrome (IAH > 30). En effet, le niveau d'activité physique auto-rapporté était comparable entre les patients SAOS et les sujets contrôles au cours de nos deux expérimentations. Nos patients SAOS étaient également non-obèses (IMC < 30 kg·m⁻²) et appariés pour l'âge et le sexe avec les sujets contrôles. La caractéristique principale du SAOS est une hypoxie intermittente chronique à la suite d'épisodes répétés de collapsus pharyngés intervenant au cours du sommeil. On observe également une fragmentation du sommeil ou encore une augmentation des efforts respiratoires. Les altérations cognitives relatives à l'attention et à la vigilance semblent

être attribuées en grande partie à la fragmentation du sommeil (Bucks et al. 2013) alors que l'impact de cette caractéristique sur les déficits mémoriels et les altérations émotionnelles en lien avec le SAOS a probablement été jusqu'ici sous-estimé (Rosenzweig et al. 2015). Du fait que tous ces mécanismes se produisent de manière concomitante au cours du sommeil du patient SAOS non traité, il est difficile de déterminer la contribution respective de chacun d'eux (et de l'hypoxie en particulier) sur les processus cognitifs. Ainsi, il est probable que l'hypoxie intermittente ne soit pas la seule caractéristique du SAOS pouvant expliquer les altérations cérébrales à l'exercice observées au cours de ce travail de thèse.

Le tableau de synthèse ci-dessous propose une comparaison des conséquences d'une inadéquation de l'apport en oxygène sur la performance motrice et la fonction neuromusculaire des muscles périphériques au cours des deux conditions hypoxiques étudiées dans ce travail de thèse. L'exposition à l'altitude est principalement caractérisée par une hypoxie continue mais également par une hypoxie intermittente au cours du sommeil en raison d'évènements respiratoires centraux. L'hypoxie intermittente nocturne est une des caractéristiques principales du SAOS à la suite d'épisodes répétés de collapsus pharyngés intervenant au cours du sommeil, ce syndrome étant également caractérisé par une augmentation de la PaCO₂ lors des évènements respiratoires. Chez le sujet sain, la performance à l'effort en altitude semble être altérée lorsque la sévérité de l'hypoxie est importante (altitude supérieure à 5000m, SaO₂ < 70-75%) mais semble également dépendre de la masse musculaire engagée et du temps d'exposition à cette condition. Chez le patient SAOS sévère (IAH > 30), la performance à l'effort peut également être altérée bien que différentes comorbidités puissent influencer la réponse à l'exercice de ces patients. La fatigabilité périphérique à l'effort (pour un exercice de même durée et de même intensité absolue) semble accrue en altitude à la fois pour un effort impliquant une masse musculaire importante ou réduite. Nos résultats discordants (Marillier et al. 2017) s'expliquent certainement par un niveau relativement faible d'hypoxémie lors de l'exercice proposé (93 ± 4 et 92 ± 6% à l'arrêt de l'effort pour 1 et 5 jours d'exposition respectivement) ayant ainsi un impact restreint sur cette fatigabilité périphérique. Nos résultats (*publication 2*) et ceux de Chien et al. (2013) (cinétique de fréquence médiane du signal EMG similaire au cours d'un exercice incrémental maximal) suggèrent une fatigabilité périphérique à l'effort similaire entre patients SAOS et sujets contrôles. A l'opposé,

Vanuxem et al. (1997) proposent que les facteurs musculaires participent à la limitation à l'exercice des sujets SAOS (moindre lactatémie maximale et clairance du lactate post-exercice ralentie). Concernant l'implication des mécanismes centraux de la fatigue neuromusculaire dans la limitation de la performance à l'effort, il apparaît que l'altitude exerce un effet limité ou aucun effet sur l'activation volontaire (sans fatigue induite par un exercice) évaluée par stimulation électrique périphérique et TMS (activation volontaire corticale). L'exercice en altitude résulte en une fatigabilité centrale et supraspinale accrue (pour un exercice de même durée et de même intensité absolue) en comparaison à la normoxie qui dépend de différentes conditions (altitude élevée, e.g. au-delà de 5000 m; niveau de $SaO_2 < 70-75\%$; quantité de masse musculaire engagée à l'effort, durée d'exposition aiguë ou prolongée). Le SAOS semble davantage associé à un déficit d'activation centrale dont une part provient de mécanismes supraspinaux mis en évidence par une réduction de l'activation volontaire précédant le début de l'exercice. En ce qui concerne les mécanismes sous-jacents, les résultats mettent en évidence que l'exposition aiguë à l'hypoxie ne semble pas entraîner de modification de l'excitabilité corticospinale et de l'inhibition intracorticale à la fois au repos (sans fatigue induite par un exercice) et à l'exercice. Les résultats relatifs à l'exposition prolongée à l'altitude sur ces paramètres semblent plus contrastés et semblent dépendre à nouveau des différentes conditions précédemment évoquées. Chez le patient SAOS, l'inhibition intracorticale semble clairement être accrue au repos mais aussi à l'effort et constitue le résultat le plus robuste mis en évidence par TMS chez ces patients. Cette altération semble pourrait être également en lien avec l'hypercapnie nocturne retrouvée chez le SAOS puisque Grippo et al. (2005) ont rapporté une corrélation positive entre la $PaCO_2$ et la durée des SP mesurées le matin. L'excitabilité corticospinale apparaît ne pas être altérée chez les patients SAOS (ratio MEP·Onde M⁻¹). Ainsi, malgré une altération de l'apport en oxygène notamment au niveau cérébral et de la performance motrice observées dans les deux conditions hypoxiques étudiées, cette synthèse met en évidence des adaptations de la fonction neuromusculaire à l'exercice plutôt spécifiques à chaque condition malgré l'implication commune de sa composante centrale.

Les pneumopathies interstitielles constituent un ensemble de pathologies caractérisées par des dommages (alvéolaires et interstitiels) du tissu pulmonaire. La complication majeure associée à ces pathologies est une fibrose pulmonaire chronique. Les patients souffrant de pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire chronique

présentent une sévérité extrême d'hypoxémie induite par l'exercice (O'Donnell et al. 2017). Cette hypoxémie représente un mécanisme clé de l'intolérance à l'exercice de ces patients et résulte en un apport en O₂ insuffisant aux muscles actifs (respiratoires et locomoteurs). Cette hypoxémie place donc les tissus musculaires en condition d'hypoxie, ce qui pourrait avoir pour conséquence un développement accéléré de la fatigue neuromusculaire. L'impact d'une telle sévérité d'hypoxémie sur la composante centrale de la fatigue reste à évaluer dans ce contexte pathologique. L'étude des conséquences de l'hypoxémie induite par l'exercice sur la fonction neuromusculaire (périphérique et centrale) chez des patients souffrant de pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire chronique fera l'objet de mes travaux de recherche en post-doctorat.

En somme, l'hypoxie semble être en mesure d'avoir des conséquences délétères sur la fonction neuromusculaire à la fois dans un contexte physiologique ou pathologique. Sa nature (continue ou intermittente), sa sévérité ou encore la durée d'exposition (aigüe ou chronique) à cette condition sont autant de paramètres qui influencent ses conséquences. La contribution des mécanismes centraux de la fatigue sur la fonction musculaire et la tolérance à l'exercice concernant diverses pathologies caractérisées par l'hypoxie a probablement été sous-estimée jusqu'ici et ouvrent de nouvelles pistes de recherche et de prise en charge.

Paramètres	Altitude (aigüe: <1h)	Altitude (prolongée: > plusieurs heures)	SAOS
Pattern d'hypoxie	Continue	Continue (diurne) + Intermittente (nocturne)	Intermittente (nocturne) + chronique
SaO ₂	> 75% (hypoxie légère à modérée) < 75% (hypoxie sévère)	> 75% (hypoxie légère à modérée) < 75% (hypoxie sévère)	↓ (nocturne)
Capnie	↓	↓	↑ (nocturne)
Performance à l'effort	↓ 'whole body exercise' (e.g. Amann et al. (2006a)) = ou ↓ 'isolated exercise' (e.g. Goodall et al. (2010)) en hypoxie sévère	'whole body exercise' ↓ vs. normoxie; ↑ vs. hypoxie aigüe (e.g. Calbet et al. (2003b)) 'isolated exercise' = (e.g. Kayser et al. (1994); Marillier et al. (2017))	'whole body exercise' = (e.g. Kaleth et al. (2007); Hargens et al. (2008); Rizzi et al. (2010)) ou ↓ (e.g. <i>publication 3</i> ; Nanas et al. (2010); Chien et al. (2012)) ↓ 'isolated exercise' (<i>publication 2</i> ; Chien et al. (2010))
Fatigabilité périphérique à l'effort	↑ (Amann et al. 2006b; Katayama et al. 2007; Romer et al. 2007)	'whole body exercise' ↑ (Amann et al. 2013) 'isolated exercise' = (Marillier et al. 2017)	= (<i>publication 2</i> ; Chien et al. (2013))
Activation volontaire	= (Amann et al. 2013; Rupp et al. 2012)	= (Amann et al. 2013; Marillier et al. 2017; Rupp et al. 2012)	↓ (<i>publication 2</i> ; Chien et al. (2013))
Fatigabilité centrale à l'effort	↑ (Amann et al. 2013; Amann et al. 2007b) en hypoxie sévère	↑ (Amann et al. 2013) = (Marillier et al. 2017)	= (<i>publication 2</i>)
Activation volontaire corticale	= (Goodall et al. 2012; Goodall et al. 2010; Rupp et al. 2012)	= (Goodall et al. 2014b; Rupp et al. 2012) = ou ↓ (Marillier et al. 2017)	↓ (<i>publication 2</i>)
Fatigabilité supraspinale à l'effort	↑ (Goodall et al. 2012; Goodall et al. 2010) en hypoxie sévère	= (Goodall et al. 2014b; Marillier et al. 2017)	= (<i>publication 2</i>)
SP	= (Goodall et al. 2012; Goodall et al. 2010; Millet et al. 2012; Rupp et al. 2012)	= (Miscio et al. 2009; Goodall et al. 2014b) ↑ (Rupp et al. 2012; Marillier et al. 2017)	↑ (<i>publication 2</i> ; Civardi et al. (2004); Grippo et al. (2005); Joo et al. (2010a); Das et al. (2013))
MEP	= (Goodall et al. 2010; Millet et al. 2012; Rupp et al. 2012) ou ↑ (Goodall et al. 2012)	↑ (Rupp et al. 2012; Goodall et al. 2014b) ↓ (Marillier et al. 2017)	= (<i>publication 2</i> ; Grippo et al. (2005); Nardone et al. (2016))

Tableau récapitulatif des conséquences d'une inadéquation de l'apport en oxygène sur la performance motrice et la fonction neuromusculaire en contexte physiologique et pathologique: comparaison Altitude - SAOS. MEP : potentiel évoqué moteur ; SP : période de silence.

BIBLIOGRAPHIE

- Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P, Dyhre-Poulsen P (2002) Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *J Appl Physiol* (1985) 92 (6):2309-2318. doi:10.1152/jappphysiol.01185.2001
- Adams RP, Welch HG (1980) Oxygen uptake, acid-base status, and performance with varied inspired oxygen fractions. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 49 (5):863-868
- Aguillard RN, Riedel BW, Lichstein KL, Grieve FG, Johnson CT, Noe SL (1998) Daytime functioning in obstructive sleep apnea patients: exercise tolerance, subjective fatigue, and sleepiness. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 23 (4):207-217
- Ainslie PN, Ogoh S (2010) Regulation of cerebral blood flow in mammals during chronic hypoxia: a matter of balance. *Exp Physiol* 95 (2):251-262. doi:10.1113/expphysiol.2008.045575
- Alexandre F, Heraud N, Oliver N, Varray A (2014) Cortical implication in lower voluntary muscle force production in non-hypoxemic COPD patients. *PLoS One* 9 (6):e100961. doi:10.1371/journal.pone.0100961
- Alexandre F, Heraud N, Sanchez AM, Tremey E, Oliver N, Guerin P, Varray A (2016) Brain Damage and Motor Cortex Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implication of Nonrapid Eye Movement Sleep Desaturation. *Sleep* 39 (2):327-335. doi:10.5665/sleep.5438
- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H (2008) Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 88 (1):287-332. doi:10.1152/physrev.00015.2007
- Allen DG, Lannergren J, Westerblad H (1995a) Muscle cell function during prolonged activity: cellular mechanisms of fatigue. *Exp Physiol* 80 (4):497-527
- Allen GM, Gandevia SC, McKenzie DK (1995b) Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle Nerve* 18 (6):593-600. doi:10.1002/mus.880180605
- Almendros I, Wang Y, Gozal D (2014) The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 307 (2):L129-140. doi:10.1152/ajplung.00089.2014
- Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D (2004) Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 10 (5):772-785. doi:10.1017/S1355617704105134
- Amann M, Calbet JA (2008) Convective oxygen transport and fatigue. *J Appl Physiol* (1985) 104 (3):861-870. doi:10.1152/jappphysiol.01008.2007
- Amann M, Eldridge MW, Lovering AT, Stickland MK, Pegelow DF, Dempsey JA (2006a) Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. *J Physiol* 575 (Pt 3):937-952. doi:10.1113/jphysiol.2006.113936
- Amann M, Goodall S, Twomey R, Subudhi AW, Lovering AT, Roach RC (2013) AltitudeOmics: on the consequences of high-altitude acclimatization for the development of fatigue during locomotor exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985) 115 (5):634-642. doi:10.1152/jappphysiol.00606.2013
- Amann M, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA (2007a) Inspiratory muscle work in acute hypoxia influences locomotor muscle fatigue and exercise performance of healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293 (5):R2036-2045. doi:10.1152/ajpregu.00442.2007

- Amann M, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA (2009) Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. *J Physiol* 587 (1):271-283. doi:10.1113/jphysiol.2008.163303
- Amann M, Romer LM, Pegelow DF, Jacques AJ, Hess CJ, Dempsey JA (2006b) Effects of arterial oxygen content on peripheral locomotor muscle fatigue. *J Appl Physiol* (1985) 101 (1):119-127. doi:10.1152/jappphysiol.01596.2005
- Amann M, Romer LM, Subudhi AW, Pegelow DF, Dempsey JA (2007b) Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise performance in healthy humans. *J Physiol* 581 (Pt 1):389-403. doi:10.1113/jphysiol.2007.129700
- Amann M, Sidhu SK, Weavil JC, Mangum TS, Venturelli M (2015) Autonomic responses to exercise: group III/IV muscle afferents and fatigue. *Auton Neurosci* 188:19-23. doi:10.1016/j.autneu.2014.10.018
- Andersen P, Saltin B (1985) Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol* 366:233-249
- Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, Williamson B, Windler S, McEvoy RD (2011) The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* 34 (1):111-119
- Aran X, Felez MA, Gea J, Orozco-Levi M, Sauleda J, Broquetas JM (1999) [Respiratory muscle force and resistance in patients with SAHS. The effect of using nighttime CPAP]. *Arch Bronconeumol* 35 (9):440-445
- Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD (2005) Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 172 (11):1447-1451. doi:10.1164/rccm.200505-702OC
- Bachasson D, Temesi J, Gruet M, Yokoyama K, Rupp T, Millet GY, Verges S (2016) Transcranial magnetic stimulation intensity affects exercise-induced changes in corticomotoneuronal excitability and inhibition and voluntary activation. *Neuroscience* 314:125-133. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.11.056
- Bachasson D, Wuyam B, Pepin JL, Tamisier R, Levy P, Verges S (2013) Quadriceps and respiratory muscle fatigue following high-intensity cycling in COPD patients. *PLoS One* 8 (12):e83432. doi:10.1371/journal.pone.0083432
- Baecke JA, Burema J, Frijters JE (1982) A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 36 (5):936-942
- Baril AA, Gagnon K, Arbour C, Soucy JP, Montplaisir J, Gagnon JF, Gosselin N (2015) Regional Cerebral Blood Flow during Wakeful Rest in Older Subjects with Mild to Severe Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 38 (9):1439-1449. doi:10.5665/sleep.4986
- Baril AA, Gagnon K, Brayet P, Montplaisir J, De Beaumont L, Carrier J, Lafond C, L'Heureux F, Gagnon JF, Gosselin N (2017) Gray Matter Hypertrophy and Thickening with Obstructive Sleep Apnea in Middle-aged and Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 195 (11):1509-1518. doi:10.1164/rccm.201606-1271OC
- Barreiro E, Nowinski A, Gea J, Sliwinski P (2007) Oxidative stress in the external intercostal muscles of patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 62 (12):1095-1101. doi:10.1136/thx.2006.069963
- Bassett DR, Jr., Howley ET (2000) Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* 32 (1):70-84
- Bastian AJ (2006) Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr Opin Neurobiol* 16 (6):645-649. doi:10.1016/j.conb.2006.08.016

- Beitler JR, Awad KM, Bakker JP, Edwards BA, DeYoung P, Djonlagic I, Forman DE, Quan SF, Malhotra A (2014) Obstructive sleep apnea is associated with impaired exercise capacity: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med* 10 (11):1199-1204. doi:10.5664/jcsm.4200
- Bender PR, Groves BM, McCullough RE, McCullough RG, Huang SY, Hamilton AJ, Wagner PD, Cymerman A, Reeves JT (1988) Oxygen transport to exercising leg in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 65 (6):2592-2597
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA (1998) Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 338 (23):1650-1656. doi:10.1056/NEJM199806043382302
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, American Academy of Sleep M (2012) 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* 8 (5):597-619. doi:10.5664/jcsm.2172
- Bigland-Ritchie B, Jones DA, Hosking GP, Edwards RH (1978) Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. *Clin Sci Mol Med* 54 (6):609-614
- Bigland-Ritchie B, Woods JJ (1984) Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve* 7 (9):691-699. doi:10.1002/mus.880070902
- Blain GM, Mangum TS, Sidhu SK, Weavil JC, Hureau TJ, Jessop JE, Bledsoe AD, Richardson RS, Amann M (2016) Group III/IV muscle afferents limit the intramuscular metabolic perturbation during whole body exercise in humans. *J Physiol* 594 (18):5303-5315. doi:10.1113/JP272283
- Bonanni E, Pasquali L, Manca ML, Maestri M, Prontera C, Fabbrini M, Berrettini S, Zucchelli G, Siciliano G, Murri L (2004) Lactate production and catecholamine profile during aerobic exercise in normotensive OSAS patients. *Sleep Med* 5 (2):137-145. doi:10.1016/j.sleep.2003.08.009
- Brassard P, Gustafsson F (2016) Exercise Intolerance in Heart Failure: Did We Forget the Brain? *Can J Cardiol* 32 (4):475-484. doi:10.1016/j.cjca.2015.12.021
- Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P (2013) Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology* 18 (1):61-70. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x
- Bucks RS, Olaithe M, Rosenzweig I, Morrell MJ (2017) Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? *Respirology*. doi:10.1111/resp.13140
- Busch DR, Lynch JM, Winters ME, McCarthy AL, Newland JJ, Ko T, Cornaglia MA, Radcliffe J, McDonough JM, Samuel J, Matthews E, Xiao R, Yodh AG, Marcus CL, Licht DJ, Tapia IE (2016) Cerebral Blood Flow Response to Hypercapnia in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep* 39 (1):209-216. doi:10.5665/sleep.5350
- Buterbaugh J, Wynstra C, Provencio N, Combs D, Gilbert M, Parthasarathy S (2015) Cerebrovascular reactivity in young subjects with sleep apnea. *Sleep* 38 (2):241-250. doi:10.5665/sleep.4406
- Calbet JA, Boushel R, Radegran G, Sondergaard H, Wagner PD, Saltin B (2003a) Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284 (2):R291-303. doi:10.1152/ajpregu.00155.2002

- Calbet JA, Boushel R, Radegran G, Sondergaard H, Wagner PD, Saltin B (2003b) Why is VO₂ max after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial O₂ content? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284 (2):R304-316. doi:10.1152/ajpregu.00156.2002
- Calbet JA, Radegran G, Boushel R, Saltin B (2009) On the mechanisms that limit oxygen uptake during exercise in acute and chronic hypoxia: role of muscle mass. *J Physiol* 587 (2):477-490. doi:10.1113/jphysiol.2008.162271
- Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, Alemanno F, Ferini-Strambi L (2011) Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 183 (10):1419-1426. doi:10.1164/rccm.201005-0693OC
- Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, Cappa SF, Strambi LF, Falini A (2014) White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep* 37 (9):1465-1475. doi:10.5665/sleep.3994
- Cattagni T, Merlet AN, Cornu C, Jubeau M (2017) H-reflex and M-wave recordings: effect of pressure application to the stimulation electrode on the assessment of evoked potentials and subject's discomfort. *Clin Physiol Funct Imaging*. doi:10.1111/cpf.12431
- Celle S, Delon-Martin C, Roche F, Barthelemy JC, Pepin JL, Dojat M (2016) Desperately seeking grey matter volume changes in sleep apnea: A methodological review of magnetic resonance brain voxel-based morphometry studies. *Sleep Med Rev* 25:112-120. doi:10.1016/j.smrv.2015.03.001
- Chasens ER, Sereika SM, Houze MP, Strollo PJ (2011) Subjective and objective appraisal of activity in adults with obstructive sleep apnea. *J Aging Res* 2011:751819. doi:10.4061/2011/751819
- Chen HL, Lin HC, Lu CH, Chen PC, Huang CC, Chou KH, Su MC, Friedman M, Chen YW, Lin WC (2017) Systemic inflammation and alterations to cerebral blood flow in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. doi:10.1111/jsr.12553
- Chien MY, Chang YJ, Lee P, Yang PC, Wu YT (2013) Electrophysiologic changes with incremental exercise in obstructive sleep apnea. *Muscle Nerve* 48 (2):212-218. doi:10.1002/mus.23745
- Chien MY, Lee P, Tsai YF, Yang PC, Wu YT (2012) C-reactive protein and heart rate recovery in middle-aged men with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 16 (3):629-637. doi:10.1007/s11325-011-0549-2
- Chien MY, Wu YT, Lee PL, Chang YJ, Yang PC (2010) Inspiratory muscle dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 35 (2):373-380. doi:10.1183/09031936.00190208
- Civardi C, Naldi P, Cantello R (2004) Cortico-motoneurone excitability in patients with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 13 (2):159-163. doi:10.1111/j.1365-2869.2004.00391.x
- Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Elavsky S, Marquez DX, Hu L, Kramer AF (2006) Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 (11):1166-1170
- Concerto C, Infortuna C, Chusid E, Coira D, Babayev J, Metwaly R, Naenifard H, Aguglia E, Battaglia F (2017) Caffeinated energy drink intake modulates motor circuits at rest, before and after a movement. *Physiol Behav* 179:361-368. doi:10.1016/j.physbeh.2017.07.013

- Das A, Anupa AV, Radhakrishnan A (2013) Reduced plastic brain responses to repetitive transcranial magnetic stimulation in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 14 (7):636-640. doi:10.1016/j.sleep.2013.04.008
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Dileone M, Pilato F, Nardone R, Ranieri F, Musumeci G, Fiorilla T, Tonali P (2005) Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *J Physiol* 564 (Pt 2):661-668. doi:10.1113/jphysiol.2004.061747
- Diamanti C, Manali E, Ginieri-Coccosis M, Vougas K, Cholidou K, Markozannes E, Bakakos P, Liappas I, Alchanatis M (2013) Depression, physical activity, energy consumption, and quality of life in OSA patients before and after CPAP treatment. *Sleep Breath* 17 (4):1159-1168. doi:10.1007/s11325-013-0815-6
- Dietrich A, Sparling PB (2004) Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. *Brain Cogn* 55 (3):516-524. doi:10.1016/j.bandc.2004.03.002
- Dillon GH, Waldrop TG (1992) In vitro responses of caudal hypothalamic neurons to hypoxia and hypercapnia. *Neuroscience* 51 (4):941-950
- Diomedes M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M (1998) Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 51 (4):1051-1056
- Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G (2007) Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* 131 (5):1379-1386. doi:10.1378/chest.06-2703
- Drager LF, Jun J, Polotsky VY (2010) Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17 (2):161-165. doi:10.1097/MED.0b013e3283373624
- Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH (2015) Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309 (7):H1101-1111. doi:10.1152/ajpheart.00094.2015
- Drigny J, Gremeaux V, Dupuy O, Gayda M, Bherer L, Juneau M, Nigam A (2014) Effect of interval training on cognitive functioning and cerebral oxygenation in obese patients: a pilot study. *J Rehabil Med* 46 (10):1050-1054. doi:10.2340/16501977-1905
- Edwards RH (1981) Human muscle function and fatigue. *Ciba Found Symp* 82:1-18
- Edwards RH, Hill DK, Jones DA, Merton PA (1977) Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. *J Physiol* 272 (3):769-778
- Ekkekakis P (2009) Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy. *J Sport Exerc Psychol* 31 (4):505-553
- Engleman HM, Douglas NJ (2004) Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 59 (7):618-622
- Enoka RM (2012) Muscle fatigue--from motor units to clinical symptoms. *J Biomech* 45 (3):427-433. doi:10.1016/j.jbiomech.2011.11.047
- Enoka RM, Duchateau J (2008) Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. *J Physiol* 586 (1):11-23. doi:10.1113/jphysiol.2007.139477
- Enoka RM, Stuart DG (1992) Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol* (1985) 72 (5):1631-1648
- Ferini-Strambi LJ, Smirne S, Moz U, Sferrazza B, Iannaccone S (1998) Muscle fibre type and obstructive sleep apnea. *Sleep Res Online* 1 (1):24-27

- Ferrari M, Mottola L, Quaresima V (2004) Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 29 (4):463-487
- Ferrari M, Quaresima V (2012) A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage* 63 (2):921-935. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.049
- Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, Mandell DM, Poublanc J, Crawley AP, Mikulis DJ, Duffin J, Fisher JA (2013) Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *J Physiol* 591 (23):5809-5821. doi:10.1113/jphysiol.2013.259150
- Fox PT, Raichle ME (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83 (4):1140-1144
- Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C (1988) Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241 (4864):462-464
- Fu TC, Wang CH, Hsu CC, Cherng WJ, Huang SC, Wang JS (2011) Suppression of cerebral hemodynamics is associated with reduced functional capacity in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300 (4):H1545-1555. doi:10.1152/ajpheart.00867.2010
- Fuglevand AJ, Zackowski KM, Huey KA, Enoka RM (1993) Impairment of neuromuscular propagation during human fatiguing contractions at submaximal forces. *J Physiol* 460:549-572
- Fuhr P, Agostino R, Hallett M (1991) Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81 (4):257-262
- Fulco CS, Lewis SF, Frykman PN, Boushel R, Smith S, Harman EA, Cymerman A, Pandolf KB (1996) Muscle fatigue and exhaustion during dynamic leg exercise in normoxia and hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 81 (5):1891-1900
- Gandevia SC (1998) Neural control in human muscle fatigue: changes in muscle afferents, motoneurons and motor cortical drive [corrected]. *Acta Physiol Scand* 162 (3):275-283. doi:10.1046/j.1365-201X.1998.0299f.x
- Gandevia SC (2001) Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81 (4):1725-1789
- Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL (1996) Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol* 490 (Pt 2):529-536
- Gandevia SC, Taylor JL (2006) Supraspinal fatigue: the effects of caffeine on human muscle performance. *J Appl Physiol* (1985) 100 (6):1749-1750. doi:10.1152/jappphysiol.00121.2006
- Gea J, Casadevall C, Pascual S, Orozco-Levi M, Barreiro E (2012) Respiratory diseases and muscle dysfunction. *Expert Rev Respir Med* 6 (1):75-90. doi:10.1586/ers.11.81
- Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ (2006) Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD001106. doi:10.1002/14651858.CD001106.pub2
- Goodall S, Gonzalez-Alonso J, Ali L, Ross EZ, Romer LM (2012) Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *J Physiol* 590 (11):2767-2782. doi:10.1113/jphysiol.2012.228890
- Goodall S, Romer LM, Ross EZ (2009) Voluntary activation of human knee extensors measured using transcranial magnetic stimulation. *Exp Physiol* 94 (9):995-1004. doi:10.1113/expphysiol.2009.047902

- Goodall S, Ross EZ, Romer LM (2010) Effect of graded hypoxia on supraspinal contributions to fatigue with unilateral knee-extensor contractions. *J Appl Physiol* (1985) 109 (6):1842-1851. doi:10.1152/jappphysiol.00458.2010
- Goodall S, Twomey R, Amann M (2014a) Acute and chronic hypoxia: implications for cerebral function and exercise tolerance. *Fatigue* 2 (2):73-92. doi:10.1080/21641846.2014.909963
- Goodall S, Twomey R, Amann M, Ross EZ, Lovering AT, Romer LM, Subudhi AW, Roach RC (2014b) AltitudeOmics: exercise-induced supraspinal fatigue is attenuated in healthy humans after acclimatization to high altitude. *Acta Physiol (Oxf)* 210 (4):875-888. doi:10.1111/apha.12241
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E (2010) Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 122 (4):352-360. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801
- Gozal D (1998) Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 102 (3 Pt 1):616-620
- Grippo A, Carrai R, Romagnoli I, Lanini B, Bianchi R, Gigliotti F, Scano G (2005) Cortical excitability in obstructive sleep apnea syndrome: transcranial magnetic stimulation study. *Sleep* 28 (12):1547-1553
- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Sole J, Siebner HR (2012) A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 123 (5):858-882. doi:10.1016/j.clinph.2012.01.010
- Grote L, Hedner J, Peter JH (2004) The heart rate response to exercise is blunted in patients with sleep-related breathing disorder. *Cardiology* 102 (2):93-99. doi:10.1159/000077911
- Grote L, Kraiczi H, Hedner J (2000) Reduced alpha- and beta(2)-adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 162 (4 Pt 1):1480-1487. doi:10.1164/ajrccm.162.4.9912028
- Gruet M, Temesi J, Brisswalter J, Millet GY, Verges S (2014a) Stimulation magnétique transcrânienne : application à la physiologie de l'exercice. *Science & Sports* 29:173-187
- Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Millet GY, Verges S (2013) Stimulation of the motor cortex and corticospinal tract to assess human muscle fatigue. *Neuroscience* 231:384-399. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.10.058
- Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Verges S, Millet GY (2014b) Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. *Exp Physiol* 99 (8):1053-1064. doi:10.1113/expphysiol.2014.078840
- Hackett PH, Roach RC (2001) High-altitude illness. *N Engl J Med* 345 (2):107-114. doi:10.1056/NEJM200107123450206
- Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, Gregg JM, Nickols-Richardson SM, 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, Dempsey JA (1997) Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol* (1985) 82 (5):1573-1583
- Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G (2000) Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 10 (5):361-374

- Hill CA, Thompson MW, Ruell PA, Thom JM, White MJ (2001) Sarcoplasmic reticulum function and muscle contractile character following fatiguing exercise in humans. *J Physiol* 531 (Pt 3):871-878
- Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC (1973) Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 10 (4):431-436
- Hogan MC, Richardson RS, Haseler LJ (1999) Human muscle performance and PCr hydrolysis with varied inspired oxygen fractions: a ³¹P-MRS study. *J Appl Physiol* (1985) 86 (4):1367-1373
- Hopkinson NS, Dayer MJ, Antoine-Jonville S, Swallow EB, Porcher R, Vazir A, Poole-Wilson P, Polkey MI (2013) Central and peripheral quadriceps fatigue in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 167 (6):2594-2599. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.064
- Horn EM, Kramer JM, Waldrop TG (2000) Development of hypoxia-induced Fos expression in rat caudal hypothalamic neurons. *Neuroscience* 99 (4):711-720
- Hoshi Y (2003) Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology* 40 (4):511-520
- Hultman E, Sjöholm H, Jäderholm-Ek I, Krynicky J (1983) Evaluation of methods for electrical stimulation of human skeletal muscle in situ. *Pflugers Arch* 398 (2):139-141
- Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF, Kaylegian J, Kheirandish-Gozal L (2016) Effect of Sleep-disordered Breathing Severity on Cognitive Performance Measures in a Large Community Cohort of Young School-aged Children. *Am J Respir Crit Care Med* 194 (6):739-747. doi:10.1164/rccm.201510-2099OC
- Hunter SK, Butler JE, Todd G, Gandevia SC, Taylor JL (2006) Supraspinal fatigue does not explain the sex difference in muscle fatigue of maximal contractions. *J Appl Physiol* (1985) 101 (4):1036-1044. doi:10.1152/jappphysiol.00103.2006
- Hunter SK, Todd G, Butler JE, Gandevia SC, Taylor JL (2008) Recovery from supraspinal fatigue is slowed in old adults after fatiguing maximal isometric contractions. *J Appl Physiol* (1985) 105 (4):1199-1209. doi:10.1152/jappphysiol.01246.2007
- Huppert TJ, Hoge RD, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA (2006) A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage* 29 (2):368-382. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.065
- Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, Ayas N, Cistulli P, Schwab R, Durkin MW, Magalang UJ (2017) Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. *Sleep Med* 30:7-14. doi:10.1016/j.sleep.2016.06.001
- Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD (2014) Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung* 192 (1):175-184. doi:10.1007/s00408-013-9511-3
- Igelstrom H, Emtner M, Lindberg E, Asenlof P (2013) Physical activity and sedentary time in persons with obstructive sleep apnea and overweight enrolled in a randomized controlled trial for enhanced physical activity and healthy eating. *Sleep Breath* 17 (4):1257-1266. doi:10.1007/s11325-013-0831-6
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 466:521-534
- Innes CR, Kelly PT, Hlavac M, Melzer TR, Jones RD (2015) Decreased Regional Cerebral Perfusion in Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnoea during Wakefulness. *Sleep* 38 (5):699-706. doi:10.5665/sleep.4658

- Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS (2002) Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 165 (5):670-676. doi:10.1164/ajrccm.165.5.2103001
- Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK (2004) Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 169 (3):348-353. doi:10.1164/rccm.200306-7670C
- Jackson PA, Pialoux V, Corbett D, Drogos L, Erickson KI, Eskes GA, Poulin MJ (2016) Promoting brain health through exercise and diet in older adults: a physiological perspective. *J Physiol* 594 (16):4485-4498. doi:10.1113/JP271270
- Jobsis FF (1977) Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198 (4323):1264-1267
- Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14 (6):540-545
- Jones NL, Killian KJ (2000) Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 343 (9):632-641. doi:10.1056/NEJM200008313430907
- Joo EY, Jeon S, Kim ST, Lee JM, Hong SB (2013) Localized cortical thinning in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 36 (8):1153-1162. doi:10.5665/sleep.2876
- Joo EY, Kim HJ, Lim YH, Koo DL, Hong SB (2010a) Altered cortical excitability in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 11 (9):857-861. doi:10.1016/j.sleep.2010.02.015
- Joo EY, Tae WS, Han SJ, Cho JW, Hong SB (2007) Reduced cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep* 30 (11):1515-1520
- Joo EY, Tae WS, Lee MJ, Kang JW, Park HS, Lee JY, Suh M, Hong SB (2010b) Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 33 (2):235-241
- Jubeau M, Rupp T, Temesi J, Perrey S, Wuyam B, Millet GY, Verges S (2017) Neuromuscular Fatigue during Prolonged Exercise in Hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 49 (3):430-439. doi:10.1249/MSS.0000000000001118
- Jung R, Moser M, Baucsek S, Dern S, Schneider S (2015) Activation patterns of different brain areas during incremental exercise measured by near-infrared spectroscopy. *Exp Brain Res* 233 (4):1175-1180. doi:10.1007/s00221-015-4201-4
- Kaleth AS, Chittenden TW, Hawkins BJ, Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, Gregg JM, Herbert WG (2007) Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 8 (2):160-168. doi:10.1016/j.sleep.2006.08.005
- Kalmar JM, Cafarelli E (2006) Central excitability does not limit postfatigue voluntary activation of quadriceps femoris. *J Appl Physiol* (1985) 100 (6):1757-1764. doi:10.1152/jappphysiol.01347.2005
- Katayama K, Amann M, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA (2007) Effect of arterial oxygenation on quadriceps fatigability during isolated muscle exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292 (3):R1279-1286. doi:10.1152/ajpregu.00554.2006
- Kayser B, Narici M, Binzoni T, Grassi B, Cerretelli P (1994) Fatigue and exhaustion in chronic hypobaric hypoxia: influence of exercising muscle mass. *J Appl Physiol* (1985) 76 (2):634-640
- Keller ML, Pruse J, Yoon T, Schlinder-Delap B, Harkins A, Hunter SK (2011) Supraspinal fatigue is similar in men and women for a low-force fatiguing contraction. *Med Sci Sports Exerc* 43 (10):1873-1883. doi:10.1249/MSS.0b013e318216ebd4

- Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS (2014) Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 190 (2):218-225. doi:10.1164/rccm.201312-2209OC
- Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT (2011) Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 6:199-208. doi:10.2147/COPD.S10611
- Kim JS, Seo JH, Kang MR, Seong MJ, Lee WG, Joo EY, Hong SB (2017) Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 32:122-128. doi:10.1016/j.sleep.2016.03.010
- Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, Youngstedt SD (2011) The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep* 34 (12):1631-1640. doi:10.5665/sleep.1422
- Koike A, Hoshimoto M, Nagayama O, Tajima A, Kubozono T, Oikawa K, Uejima T, Momose T, Aizawa T, Fu LT, Itoh H (2004a) Cerebral oxygenation during exercise and exercise recovery in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 94 (6):821-824. doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.013
- Koike A, Hoshimoto M, Tajima A, Nagayama O, Yamaguchi K, Goda A, Yamashita T, Sagara K, Itoh H, Aizawa T (2006) Critical level of cerebral oxygenation during exercise in patients with left ventricular dysfunction. *Circ J* 70 (11):1457-1461
- Koike A, Itoh H, Oohara R, Hoshimoto M, Tajima A, Aizawa T, Fu LT (2004b) Cerebral oxygenation during exercise in cardiac patients. *Chest* 125 (1):182-190
- Korcarz CE, Peppard PE, Young TB, Chapman CB, Hla KM, Barnet JH, Hagen E, Stein JH (2016) Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 39 (6):1187-1195. doi:10.5665/sleep.5828
- Kouzaki K, Nosaka K, Ochi E, Nakazato K (2016) Increases in M-wave latency of biceps brachii after elbow flexor eccentric contractions in women. *Eur J Appl Physiol* 116 (5):939-946. doi:10.1007/s00421-016-3358-2
- Kraaier V, Van Huffelen AC, Wieneke GH (1988) Quantitative EEG changes due to hypobaric hypoxia in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69 (4):303-312
- Kufel TJ, Pineda LA, Mador MJ (2002) Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle Nerve* 25 (3):438-444
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471:501-519
- Kumar R, Chavez AS, Macey PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM (2012) Altered global and regional brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea. *J Neurosci Res* 90 (10):2043-2052. doi:10.1002/jnr.23083
- Langlois F, Vu TT, Chasse K, Dupuis G, Kergoat MJ, Bherer L (2013) Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 68 (3):400-404. doi:10.1093/geronb/gbs069
- Lanza G, Lanuzza B, Arico D, Cantone M, Cosentino FI, Pennisi M, Bella R, Pennisi G, Ferri R (2015) Direct comparison of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome and restless legs syndrome. *Sleep Med* 16 (1):138-142. doi:10.1016/j.sleep.2014.08.016
- Lavie L (2015) Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 20:27-45. doi:10.1016/j.smrv.2014.07.003

- Lavie P, Herer P, Hoffstein V (2000) Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 320 (7233):479-482
- Levenez M, Garland SJ, Klass M, Duchateau J (2008) Cortical and spinal modulation of antagonist coactivation during a submaximal fatiguing contraction in humans. *J Neurophysiol* 99 (2):554-563. doi:10.1152/jn.00963.2007
- Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, Aubry P, Braghiroli A, Donner C, Aprill M, Zielinski J, Wurtemberger G (1992) Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 5 (3):301-307
- Levy P, Bonsignore MR, Eckel J (2009) Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 34 (1):243-260. doi:10.1183/09031936.00166808
- Levy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbe F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L, Pepin JL (2015) Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 1:15015. doi:10.1038/nrdp.2015.15
- Lim PO, MacFadyen RJ, Clarkson PB, MacDonald TM (1996) Impaired exercise tolerance in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 124 (1 Pt 1):41-55
- Lin CC, Hsieh WY, Chou CS, Liaw SF (2006) Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 150 (1):27-34. doi:10.1016/j.resp.2005.01.008
- Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM (2008) Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep* 31 (7):967-977
- Maki A, Yamashita Y, Ito Y, Watanabe E, Mayanagi Y, Koizumi H (1995) Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys* 22 (12):1997-2005. doi:10.1118/1.597496
- Marillier M, Arnal PJ, Le Roux Mallouf T, Rupp T, Millet GY, Verges S (2017) Effects of high-altitude exposure on supraspinal fatigue and corticospinal excitability and inhibition. *Eur J Appl Physiol* 117 (8):1747-1761. doi:10.1007/s00421-017-3669-y
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, 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. doi:10.1016/S0140-6736(05)71141-7
- Mazza S, Pepin JL, Naegele B, Rauch E, Deschaux C, Ficheux P, 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. doi:10.1183/09031936.06.00112905
- McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U (2006) The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 173 (1):86-93. doi:10.1007/s00221-006-0365-2
- McKelvie RS, Jones NL (1989) Cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 10 (2):277-291
- McKenna MJ, Bangsbo J, Renaud JM (2008) Muscle K⁺, Na⁺, and Cl disturbances and Na⁺-K⁺ pump inactivation: implications for fatigue. *J Appl Physiol* (1985) 104 (1):288-295. doi:10.1152/jappphysiol.01037.2007
- McMorris T, Hale BJ, Barwood M, Costello J, Corbett J (2017) Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 74 (Pt A):225-232. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.019
- Meeusen R, Pires FO, Pinheiro FA, Lutz K, Cheung SS, Perrey S, Radel R, Brisswalter J, Rauch HG, Micklewright D, Beedie C, Hettinga F (2016) Commentaries on Viewpoint: A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. *J Appl Physiol* (1985) 120 (4):467-469. doi:10.1152/jappphysiol.00967.2015

- Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A, Inami T, Oh P, Bradley TD (2016) Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial. *Eur Respir J* 48 (1):142-150. doi:10.1183/13993003.01897-2015
- Merton PA (1954) Voluntary strength and fatigue. *J Physiol* 123 (3):553-564
- Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167-202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Millet GY, Aubert D, Favier FB, Busso T, Benoit H (2009) Effect of acute hypoxia on central fatigue during repeated isometric leg contractions. *Scand J Med Sci Sports* 19 (5):695-702. doi:10.1111/j.1600-0838.2008.00823.x
- Millet GY, Martin V, Maffiuletti NA, Martin A (2003) Neuromuscular fatigue after a ski skating marathon. *Can J Appl Physiol* 28 (3):434-445
- Millet GY, Martin V, Martin A, Verges S (2011a) Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol* 111 (10):2489-2500. doi:10.1007/s00421-011-1996-y
- Millet GY, Muthalib M, Jubeau M, Laursen PB, Nosaka K (2012) Severe hypoxia affects exercise performance independently of afferent feedback and peripheral fatigue. *J Appl Physiol* (1985) 112 (8):1335-1344. doi:10.1152/jappphysiol.00804.2011
- Millet GY, Tomazin K, Verges S, Vincent C, Bonnefoy R, Boisson RC, Gergele L, Feasson L, Martin V (2011b) Neuromuscular consequences of an extreme mountain ultra-marathon. *PLoS One* 6 (2):e17059. doi:10.1371/journal.pone.0017059
- Miscio G, Milano E, Aguilar J, Savia G, Foffani G, Mauro A, Mordillo-Mateos L, Romero-Ganuza J, Oliviero A (2009) Functional involvement of central nervous system at high altitude. *Exp Brain Res* 194 (1):157-162. doi:10.1007/s00221-009-1729-1
- Morrell MJ, Jackson ML, Twigg GL, Ghiassi R, McRobbie DW, Quest RA, Pardoe H, Pell GS, Abbott DF, Rochford PD, Jackson GD, Pierce RJ, O'Donoghue FJ, Corfield DR (2010) Changes in brain morphology in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 65 (10):908-914. doi:10.1136/thx.2009.126730
- Mulgrew AT, Ryan CF, Fleetham JA, Cheema R, Fox N, Koehoorn M, Fitzgerald JM, Marra C, Ayas NT (2007) The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. *Sleep Med* 9 (1):42-53. doi:10.1016/j.sleep.2007.01.009
- Naegele B, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Pellat J, Feuerstein C (1998) Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep* 21 (4):392-397
- Nanas S, Sakellariou D, Kapsimalakou S, Dimopoulos S, Tassiou A, Tasoulis A, Anastasiou-Nana M, Vagiakis E, Roussos C (2010) Heart rate recovery and oxygen kinetics after exercise in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 33 (1):46-51. doi:10.1002/clc.20707
- Nardone R, Bergmann J, Brigo F, Holler Y, Schwenker K, Florea C, Kunz AB, Golaszewski S, Trinka E (2016) Cortical afferent inhibition reflects cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome: a TMS study. *Sleep Med* 24:51-56. doi:10.1016/j.sleep.2016.08.003
- Navarrete-Opazo A, Mitchell GS (2014) Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 307 (10):R1181-1197. doi:10.1152/ajpregu.00208.2014
- Neubauer JA, Sunderram J (2004) Oxygen-sensing neurons in the central nervous system. *J Appl Physiol* (1985) 96 (1):367-374. doi:10.1152/jappphysiol.00831.2003
- Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, Quan SF, Sleep Heart Health Study Research G (2001) Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 154 (1):50-59

- Newman WP, 3rd, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, Williamson GD, Webber LS, Berenson GS (1986) Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 314 (3):138-144. doi:10.1056/NEJM198601163140302
- O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, Domnik NJ, Neder JA (2017) Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Front Physiol* 8:82. doi:10.3389/fphys.2017.00082
- Ogoh S, Ainslie PN (2009) Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *J Appl Physiol* (1985) 107 (5):1370-1380. doi:10.1152/jappphysiol.00573.2009
- Oliveira MF, Alencar MC, Arbex F, Souza A, Sperandio P, Medina L, Medeiros WM, Hirai DM, O'Donnell DE, Neder JA (2016) Effects of heart failure on cerebral blood flow in COPD: Rest and exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 221:41-48. doi:10.1016/j.resp.2015.10.005
- Oliveira MF, Rodrigues MK, Treptow E, Cunha TM, Ferreira EM, Neder JA (2012) Effects of oxygen supplementation on cerebral oxygenation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease patients not entitled to long-term oxygen therapy. *Clin Physiol Funct Imaging* 32 (1):52-58. doi:10.1111/j.1475-097X.2011.01054.x
- Oliveira MF, Zelt JT, Jones JH, Hirai DM, O'Donnell DE, Verges S, Neder JA (2014) Does impaired O₂ delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF? *Front Physiol* 5:514. doi:10.3389/fphys.2014.00514
- Ozaki H, Watanabe S, Suzuki H (1995) Topographic EEG changes due to hypobaric hypoxia at simulated high altitude. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94 (5):349-356
- Ozturk LM, Metin G, Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Tutluoglu B (2005) Cardiopulmonary responses to exercise in moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Tuberk Toraks* 53 (1):10-19
- Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA (2004) The hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *J Athl Train* 39 (3):268-277
- Peker Y, Carlson J, Hedner J (2006) Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 28 (3):596-602. doi:10.1183/09031936.06.00107805
- Peppard PE, Young T (2004) Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 27 (3):480-484
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM (2013) Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 177 (9):1006-1014. doi:10.1093/aje/kws342
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342 (19):1378-1384. doi:10.1056/NEJM200005113421901
- Perrey S (2008) Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods* 45 (4):289-299. doi:10.1016/j.ymeth.2008.04.005
- Perrey S (2015) Editorial: Investigating the human brain and muscle coupling during whole-body challenging exercise. *Front Physiol* 6:285. doi:10.3389/fphys.2015.00285
- Perrey S (2017) Cortical Reorganization in Response to Exercise. In: *Physical Activity and the Aging Brain*.
- Perrey S, Rupp T (2009) Altitude-induced changes in muscle contractile properties. *High Alt Med Biol* 10 (2):175-182. doi:10.1089/ham.2008.1093

- Pillar G, Shehadeh N (2008) Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 31 Suppl 2:S303-309. doi:10.2337/dc08-s272
- Place N, Maffiuletti NA, Martin A, Lepers R (2007) Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle Nerve* 35 (4):486-495. doi:10.1002/mus.20714
- Placidi F, Diomedi M, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M (1998) Impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 7 (4):288-292
- Powell FL, Garcia N (2000) Physiological effects of intermittent hypoxia. *High Alt Med Biol* 1 (2):125-136. doi:10.1089/15270290050074279
- Prilipko O, Huynh N, Thomason ME, Kushida CA, Guilleminault C (2014) An fMRI study of cerebrovascular reactivity and perfusion in obstructive sleep apnea patients before and after CPAP treatment. *Sleep Med* 15 (8):892-898. doi:10.1016/j.sleep.2014.04.004
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM (2009) Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 6 (8):e1000132. doi:10.1371/journal.pmed.1000132
- Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, Sleep Heart Health Study I (2004) Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 160 (6):521-530. doi:10.1093/aje/kwh261
- Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL (2002) Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 165 (5):677-682. doi:10.1164/ajrccm.165.5.2104087
- Puthon L, Bouzat P, Rupp T, Robach P, Favre-Juvin A, Verges S (2016) Physiological characteristics of elite high-altitude climbers. *Scand J Med Sci Sports* 26 (9):1052-1059. doi:10.1111/sms.12547
- Quadri F, Boni E, Pini L, Bottone D, Venturoli N, Corda L, Tantucci C (2017) Exercise tolerance in obstructive sleep apnea-hypopnea (OSAH), before and after CPAP treatment: Effects of autonomic dysfunction improvement. *Respir Physiol Neurobiol* 236:51-56. doi:10.1016/j.resp.2016.11.004
- Rassier DE, Macintosh BR (2000) Coexistence of potentiation and fatigue in skeletal muscle. *Braz J Med Biol Res* 33 (5):499-508
- Rebuck AS, Davis C, Longmire D, Upton AR, Powles AC (1976) Arterial oxygenation and carbon dioxide tensions in the production of hypoxic electroencephalographic changes in man. *Clin Sci Mol Med* 50 (4):301-306
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM (2010) Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 182 (2):269-277. doi:10.1164/rccm.200911-1746OC
- Reichmuth KJ, Dopp JM, Barczi SR, Skatrud JB, Wojdyla P, Hayes D, Jr., Morgan BJ (2009) Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 180 (11):1143-1150. doi:10.1164/rccm.200903-0393OC
- Rizzi CF, Cintra F, Mello-Fujita L, Rios LF, Mendonca ET, Feres MC, Tufik S, Poyares D (2013) Does obstructive sleep apnea impair the cardiopulmonary response to exercise? *Sleep* 36 (4):547-553. doi:10.5665/sleep.2542

- Rizzi CF, Cintra F, Risso T, Pulz C, Tufik S, de Paola A, Poyares D (2010) Exercise capacity and obstructive sleep apnea in lean subjects. *Chest* 137 (1):109-114. doi:10.1378/chest.09-1201
- Roach RC, Bartsch P, Hackett PH, Oelz O (1993) The lake louise acute mountain sickness scoring system. In: Sutton JR, Coates J, S. HC (eds) *Hypoxia and Molecular Medicine*. Queen City Printers, pp 272-274
- Robertson CV, Marino FE (2016a) Last Word on Viewpoint: A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. *J Appl Physiol* (1985) 120 (4):470. doi:10.1152/jappphysiol.01010.2015
- Robertson CV, Marino FE (2016b) A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. *J Appl Physiol* (1985) 120 (4):464-466. doi:10.1152/jappphysiol.00363.2015
- Romer LM, Haverkamp HC, Amann M, Lovering AT, Pegelow DF, Dempsey JA (2007) Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292 (1):R598-606. doi:10.1152/ajpregu.00269.2006
- Rooks CR, Thom NJ, McCully KK, Dishman RK (2010) Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Prog Neurobiol* 92 (2):134-150. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.06.002
- Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ (2015) Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med* 3 (5):404-414. doi:10.1016/S2213-2600(15)00090-9
- Rosenzweig I, Kempton MJ, Crum WR, Glasser M, Milosevic M, Beniczky S, Corfield DR, Williams SC, Morrell MJ (2013) Hippocampal hypertrophy and sleep apnea: a role for the ischemic preconditioning? *PLoS One* 8 (12):e83173. doi:10.1371/journal.pone.0083173
- Rosenzweig I, Morrell MJ (2017) Hypotrophy versus Hypertrophy: It's Not Black or White with Gray Matter. *Am J Respir Crit Care Med* 195 (11):1416-1418. doi:10.1164/rccm.201701-0109ED
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD (1991) Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76 (2):159-200
- Rupp T, Jubeau M, Millet GY, Wuyam B, Levy P, Verges S, Perrey S (2013a) Muscle, prefrontal, and motor cortex oxygenation profiles during prolonged fatiguing exercise. *Adv Exp Med Biol* 789:149-155. doi:10.1007/978-1-4614-7411-1_21
- Rupp T, Jubeau M, Wuyam B, Perrey S, Levy P, Millet GY, Verges S (2012) Time-dependent effect of acute hypoxia on corticospinal excitability in healthy humans. *J Neurophysiol* 108 (5):1270-1277. doi:10.1152/jn.01162.2011
- Rupp T, Leti T, Jubeau M, Millet GY, Bricout VA, Levy P, Wuyam B, Perrey S, Verges S (2013b) Tissue deoxygenation kinetics induced by prolonged hypoxic exposure in healthy humans at rest. *J Biomed Opt* 18 (9):095002. doi:10.1117/1.JBO.18.9.095002
- Rupp T, Mallouf Tle R, Perrey S, Wuyam B, Millet GY, Verges S (2015) CO₂ Clamping, Peripheral and Central Fatigue during Hypoxic Knee Extensions in Men. *Med Sci Sports Exerc* 47 (12):2513-2524. doi:10.1249/MSS.0000000000000724
- Rupp T, Perrey S (2008) Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol* 102 (2):153-163. doi:10.1007/s00421-007-0568-7

- Rupp T, Perrey S (2009) Effect of severe hypoxia on prefrontal cortex and muscle oxygenation responses at rest and during exhaustive exercise. *Adv Exp Med Biol* 645:329-334. doi:10.1007/978-0-387-85998-9_49
- Rupp T, Peyrard A, Tamisier R, Pepin JL, Verges S (2016) Cerebral and Muscle Oxygenation During Intermittent Hypoxia Exposure in Healthy Humans. *Sleep* 39 (6):1197-1199. doi:10.5665/sleep.5830
- Rusko HK, Tikkanen HO, Peltonen JE (2004) Altitude and endurance training. *J Sports Sci* 22 (10):928-944; discussion 945. doi:10.1080/02640410400005933
- Saisanen L, Pirinen E, Teitti S, Kononen M, Julkunen P, Maatta S, Karhu J (2008) Factors influencing cortical silent period: optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. *J Neurosci Methods* 169 (1):231-238. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.12.005
- Sampson JB, Cymerman A, Burse RL, Maher JT, Rock PB (1983) Procedures for the measurement of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 54 (12 Pt 1):1063-1073
- Sanchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F (2013) Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med* 1 (1):61-72. doi:10.1016/S2213-2600(12)70051-6
- Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Tarraga S, Maimo A, Palou A, Agusti AG (2003) Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 97 (7):804-810
- Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE (2011) A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 15 (6):343-356. doi:10.1016/j.smrv.2011.01.003
- Scaglioni G, Narici MV, Maffiuletti NA, Pensini M, Martin A (2003) Effect of ageing on the electrical and mechanical properties of human soleus motor units activated by the H reflex and M wave. *J Physiol* 548 (Pt 2):649-661. doi:10.1113/jphysiol.2002.032763
- Schumacker PT, Cain SM (1987) The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 13 (4):223-229
- Schytz HW, Jensen BE, Jennum P, Selb J, Boas DA, Ashina M (2013) Low-frequency oscillations and vasoreactivity of cortical vessels in obstructive sleep apnea during wakefulness: a near infrared spectroscopy study. *Sleep Med* 14 (5):416-421. doi:10.1016/j.sleep.2012.12.009
- Shiota S, Inoue Y, Takekawa H, Kotajima M, Nakajyo M, Usui C, Yoshioka Y, Koga T, Takahashi K (2014) Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 18 (2):289-295. doi:10.1007/s11325-013-0881-9
- Sidhu SK, Bentley DJ, Carroll TJ (2009a) Cortical voluntary activation of the human knee extensors can be reliably estimated using transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 39 (2):186-196. doi:10.1002/mus.21064
- Sidhu SK, Bentley DJ, Carroll TJ (2009b) Locomotor exercise induces long-lasting impairments in the capacity of the human motor cortex to voluntarily activate knee extensor muscles. *J Appl Physiol* (1985) 106 (2):556-565. doi:10.1152/jappphysiol.90911.2008
- Sidhu SK, Weavil JC, Mangum TS, Jessop JE, Richardson RS, Morgan DE, Amann M (2017) Group III/IV locomotor muscle afferents alter motor cortical and corticospinal excitability and promote central fatigue during cycling exercise. *Clin Neurophysiol* 128 (1):44-55. doi:10.1016/j.clinph.2016.10.008

- Simpson L, McArdle N, Eastwood PR, Ward KL, Cooper MN, Wilson AC, Hillman DR, Palmer LJ, Mukherjee S (2015) Physical Inactivity Is Associated with Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 11 (10):1091-1099. doi:10.5664/jcsm.5078
- Smith KJ, Ainslie PN (2017) Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Exp Physiol*. doi:10.1113/EP086249
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T, American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee CoCC, American Heart Association Stroke C, American Heart Association Council on Cardiovascular N, American College of Cardiology F (2008) Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 118 (10):1080-1111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375
- Stern Y (2002) What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 8 (3):448-460
- Stevenson SF, Doubal FN, Shuler K, Wardlaw JM (2010) A systematic review of dynamic cerebral and peripheral endothelial function in lacunar stroke versus controls. *Stroke* 41 (6):e434-442. doi:10.1161/STROKEAHA.109.569855
- Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18:643-662.
- Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC (2007) Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* (1985) 103 (1):177-183. doi:10.1152/jappphysiol.01460.2006
- Subudhi AW, Lorenz MC, Fulco CS, Roach RC (2008) Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: effect of oxygenation on maximal performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294 (1):H164-171. doi:10.1152/ajpheart.01104.2007
- Subudhi AW, Miramon BR, Granger ME, Roach RC (2009) Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 106 (4):1153-1158. doi:10.1152/jappphysiol.91475.2008
- Szubski C, Burtscher M, Loscher WN (2006) The effects of short-term hypoxia on motor cortex excitability and neuromuscular activation. *J Appl Physiol* (1985) 101 (6):1673-1677. doi:10.1152/jappphysiol.00617.2006
- Tahmasian M, Rosenzweig I, Eickhoff SB, Sepehry AA, Laird AR, Fox PT, Morrell MJ, Khazaie H, Eickhoff CR (2016) Structural and functional neural adaptations in obstructive sleep apnea: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 65:142-156. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.026
- Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Levy P (2011) 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 37 (1):119-128. doi:10.1183/09031936.00204209
- Taylor JL (2006) Stimulation at the cervicomedullary junction in human subjects. *J Electromyogr Kinesiol* 16 (3):215-223. doi:10.1016/j.jelekin.2005.07.001
- Taylor JL, Butler JE, Allen GM, Gandevia SC (1996) Changes in motor cortical excitability during human muscle fatigue. *J Physiol* 490 (Pt 2):519-528

- Taylor JL, Gandevia SC (2001) Transcranial magnetic stimulation and human muscle fatigue. *Muscle Nerve* 24 (1):18-29
- Temesi J, Gruet M, Rupp T, Verges S, Millet GY (2014) Resting and active motor thresholds versus stimulus-response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. *J Neuroeng Rehabil* 11:40. doi:10.1186/1743-0003-11-40
- Teng EL, Hasegawa K, Homma A, Imai Y, Larson E, Graves A, Sugimoto K, Yamaguchi T, Sasaki H, Chiu D, et al. (1994) The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): a practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *Int Psychogeriatr* 6 (1):45-58; discussion 62
- Todd G, Taylor JL, Gandevia SC (2003) Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 551 (Pt 2):661-671. doi:10.1113/jphysiol.2003.044099
- Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, Placidi F, Romigi A, Zannino S, Bozzali M, Fasano F, Giulietti G, Djonlagic I, Malhotra A, Marciani MG, Guttmann CR (2011) Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage* 54 (2):787-793. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.065
- Tryfon S, Stanopoulos I, Dascalopoulou E, Argyropoulou P, Bouros D, Mavrofridis E (2004) Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. *Respiration* 71 (5):499-504. doi:10.1159/000080635
- Trzepizur W, Le Vaillant M, Meslier N, Pigeanne T, Masson P, Humeau MP, Bizieux-Thaminy A, Goupil F, Chollet S, Ducluzeau PH, Gagnadoux F, Institut de Recherche en Sante Respiratoire des Pays de la Loire Sleep Cohort G (2013) Independent association between nocturnal intermittent hypoxemia and metabolic dyslipidemia. *Chest* 143 (6):1584-1589. doi:10.1378/chest.12-1652
- Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V (2008) Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985) 105 (6):1852-1857. doi:10.1152/jappphysiol.90900.2008
- Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M (1992) Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85 (6):355-364
- Van de Water AT, Holmes A, Hurley DA (2011) Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography--a systematic review. *J Sleep Res* 20 (1 Pt 2):183-200. doi:10.1111/j.1365-2869.2009.00814.x
- Vanuxem D, Badier M, Guillot C, Delpierre S, Jahjah F, Vanuxem P (1997) Impairment of muscle energy metabolism in patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 91 (9):551-557
- Verges S, Maffiuletti NA, Kerherve H, Decorte N, Wuyam B, Millet GY (2009) Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol* (1985) 106 (2):701-710. doi:10.1152/jappphysiol.01051.2007
- Verges S, Rupp T, Jubeau M, Wuyam B, Esteve F, Levy P, Perrey S, Millet GY (2012) Cerebral perturbations during exercise in hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302 (8):R903-916. doi:10.1152/ajpregu.00555.2011
- Verwimp J, Ameye L, Bruyneel M (2013) Correlation between sleep parameters, physical activity and quality of life in somnolent moderate to severe obstructive sleep apnea adult patients. *Sleep Breath* 17 (3):1039-1046. doi:10.1007/s11325-012-0796-x

- Vivodtzev I, Flore P, Levy P, Wuyam B (2008) Voluntary activation during knee extensions in severely deconditioned patients with chronic obstructive pulmonary disease: benefit of endurance training. *Muscle Nerve* 37 (1):27-35. doi:10.1002/mus.20867
- Vollestad NK (1997) Measurement of human muscle fatigue. *J Neurosci Methods* 74 (2):219-227
- Wahlin Larsson B, Kadi F, Ulfberg J, Piehl Aulin K (2008) Skeletal muscle morphology and aerobic capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respiration* 76 (1):21-27. doi:10.1159/000126492
- Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT (1996) Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10 (3):406-418
- Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Turner J, Pittman R, Filho IP, Spiess B (2006) Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation* 68 (1):27-44. doi:10.1016/j.resuscitation.2005.06.022
- Wehrlin JP, Hallen J (2006) Linear decrease in $\dot{V}O_2\max$ and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 96 (4):404-412. doi:10.1007/s00421-005-0081-9
- Wilson MH, Newman S, Imray CH (2009) The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol* 8 (2):175-191. doi:10.1016/S1474-4422(09)70014-6
- Wolfel EE, Groves BM, Brooks GA, Butterfield GE, Mazzeo RS, Moore LG, Sutton JR, Bender PR, Dahms TE, McCullough RE, et al. (1991) Oxygen transport during steady-state submaximal exercise in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 70 (3):1129-1136
- Yadav SK, Kumar R, Macey PM, Richardson HL, Wang DJ, Woo MA, Harper RM (2013) Regional cerebral blood flow alterations in obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett* 555:159-164. doi:10.1016/j.neulet.2013.09.033
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V (2005) Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 353 (19):2034-2041. doi:10.1056/NEJMoa043104
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328 (17):1230-1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ (2002) Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165 (9):1217-1239
- Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, Neal B (2017) Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 318 (2):156-166. doi:10.1001/jama.2017.7967
- Zehr EP (2002) Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. *Eur J Appl Physiol* 86 (6):455-468. doi:10.1007/s00421-002-0577-5

ANNEXES

Continuous positive airway pressure improves gait control in severe obstructive
sleep apnoea: a prospective, controlled study

Continuous positive airway pressure and gait control in severe obstructive sleep apnoea

Sébastien Baillieux^{1, 2, 3¶*}, Bernard Wuyam^{1, 2, 3¶}, Jean-Louis Pépin^{1,2,3}, Mathieu Marillier^{1, 2}, Renaud
Tamisier^{1, 2, 3}, Dominic Pérennou^{4, 5&}, Samuel Verges^{1, 2&}

¹ HP2 laboratory, Grenoble Alpes University, Grenoble, France

² U1042, INSERM, Grenoble, France

³ Pôle Thorax et Vaisseaux, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

⁴ LPNC laboratory (UMPR CNRS 5105), Grenoble Alpes University, Grenoble, France

⁵ MPR Department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

*Corresponding author

Email: sbaillieux@chu-grenoble.fr (SB)

¶ SB and BW are joint first authors as they equally and substantially participated in study conception and design, data acquisition, analysis and interpretation, drafted the work and revised it critically and approved the final version to be published.

OSA and gait control (soumis à PlosOne)

& DP and SV are joint senior authors as they equally and substantially participated in study conception and design, data interpretation; they revised the work critically and approved the final version to be published. DP and SV agree to be accountable for all aspects of the work and ensure that questions related to the accuracy and integrity of all parts of the work are appropriately investigated and resolved.

Abstract

Study aim: Severe obstructive sleep apnoea can lead to neurocognitive alterations, including gait impairments. The beneficial effects of continuous positive airway pressure on improving excessive daytime sleepiness and daily functioning have been documented. However, a demonstration of continuous positive airway pressure treatment efficacy on gait control is still lacking. To test the hypothesis that continuous positive airway pressure will improve gait control in severe obstructive sleep apnoea patients.

Material and methods: In this prospective controlled study, twelve severe, non-obese obstructive sleep apnoea patients (age=57.2±8.9 years, body mass index=27.4±3.1 kg·m⁻², apnoea-hypopnoea index=46.3±11.7 events·h⁻¹) and 10 healthy matched subjects were included. Overground gait parameters were recorded at spontaneous speed and stride time variability, a clinical marker of gait control, was calculated. To assess the role of cognition in gait and postural control, a dual-task paradigm was applied using a Stroop test as secondary cognitive task. All assessments were performed before and after 8 weeks of continuous positive airway pressure treatment.

Results: Before continuous positive airway pressure treatment, obstructive sleep apnoea patients had significantly higher stride time variability (3.1±1.1% vs 2.1±0.5%) compared to controls as well as significantly lower cognitive performances under dual task. After continuous positive airway pressure treatment, stride time variability was significantly improved and no longer different compared to controls. Cognitive performance under dual task also improved after continuous positive airway pressure treatment.

Conclusion: Eight weeks of continuous positive airway pressure treatment improves gait control of severe non-obese obstructive sleep apnoea patients, suggesting morphological and functional cerebral improvements. Our data provide a strong rationale for further mechanistic studies and the use of gait as a biomarker of OSA brain consequences.

Introduction

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a highly prevalent, chronic disease, which is now widely accepted as a growing health concern [1]. Alterations in sleep quality, oxidative stress and neuro-inflammation triggered by chronic intermittent hypoxia along with changes in cerebrovascular reactivity with impaired cerebral blood flow [2, 3] contribute to the structural and functional cerebral changes associated with OSA [4, 5]. Neuropsychological domains of attention, memory and executive function are specifically affected by OSA [6-9] with a substantial impact on daily functioning, work performance and productivity. The beneficial effects of continuous positive airway pressure (CPAP, the first-line therapy for OSA) on improving excessive daytime sleepiness and daily functioning have been documented [10].

Mostly automatically piloted, gait may also be a demanding cognitive task, requiring attention and executive functions resources [11]. Stride time variability (STV) has been identified as a biomarker of gait control requiring cerebral integrity [12, 13]. Greater STV reflects worse gait control and is related to disease severity in disabling neurological conditions [14-16]. Two recent studies reported gait impairments in severe OSA. Celle et al. [17], in a cross-sectional study showed an association between moderate-to-severe OSA and greater (i.e., worse) STV. Allali et al. [18] in a prospective open-labelled study conducted in severe OSA participants reported that gait speed, step and stance time improved after 8 weeks of CPAP treatment, especially when gait was assessed while performing concurrently a cognitively demanding task. The lack of an appropriate control group, matched for age and anthropometric parameters makes the interpretation of the association between OSA and gait control impairments difficult. Moreover, a demonstration of CPAP efficacy on gait control is still lacking.

To test the hypothesis that gait control in severe non-obese OSA participants would be improved by CPAP treatment, we compared gait control assessed by STV in severe non-obese OSA participants before and after 8 weeks of CPAP treatment versus matched healthy subjects. To further characterize the mechanisms underlying gait impairments in OSA participants, gait and postural control have been assessed using a dual-task paradigm [11].

Materials and methods

Subjects

Twelve severe, newly diagnosed OSA participants were recruited in this prospective controlled study conducted in the Sleep Laboratory of Grenoble-Alpes University Hospital between February 2014 and April 2016. Inclusion criteria were: (1) age ≥ 18 years and < 70 years, (2) body mass index (BMI) < 30 kg·m⁻², (3) severe OSA syndrome (apnoea-hypopnoea index, AHI > 30 events·hour⁻¹) and (4) to present a strictly normal neurological examination. OSA diagnosis was based on a full-night polysomnography [19]. Ten healthy participants, matched for age and BMI were included as control group. They underwent a full-night polysomnography similar to OSA participants in order to ensure they were free of sleep disorder. Patients were excluded if they declined to participate or were unable to give informed consent. Patients with any of the following criteria were also excluded: the presence of any neurological, orthopaedic, visual or inner ear disease, any hypnotic or central nervous system targeted medication and chronic alcohol consumption (Fig 1).

The study was approved by local ethic committee (NCT02854280, ID RCB: 2012-A00A58-35). All participants gave their written informed consent prior to their participation in the study.

Fig 1. Study flow chart. AHI: Apnoea-Hypopnoea Index; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure treatment; OSA : Obstructive Sleep Apnoea

Polysomnography

Polysomnographic recordings were undertaken with electroencephalography (EEG) electrode positions C3/A2-C4/A1-Cz/01 of the international 10–20 Electrode Placement System, eye movements, chin electromyogram and ECG with a modified V2 lead. Sleep was scored manually according to standard criteria [19]. Airflow was measured with nasal pressure prongs, together with the sum of oral and nasal thermistor signals. Respiratory effort was monitored using abdominal and thoracic bands. Oxygen saturation was measured using a pulse oximeter. An apnoea was defined as the complete cessation of airflow for at least 10 s and hypopnoea as a reduction of at least 50% in the nasal pressure signal or a decrease of between 30% and 50% associated with either oxygen

desaturation of at least 3% or an EEG arousal, both lasting for at least 10 s [19]. Apnoea was classified as obstructive, central or mixed, according to the presence or absence of respiratory efforts. The classification of hypopnoea as obstructive or central was based on the thoraco-abdominal band signal and the shape of the respiratory nasal pressure curve (flow limited aspect or not). The AHI, defined as the number of apnoea and hypopnoea per hour of sleep was calculated.

Experimental protocol

All the participants underwent the same protocol evaluation: (1) clinical examination and single task (SiT) cognitive performance assessment, (2) SiT overground gait, (3) treadmill gait assessment in SiT and dual task (DT) and (4) standing postural control in SiT and DT. All the assessments were interspersed by a resting period of at least 15 minutes. OSA participants were evaluated at baseline and after eight weeks of CPAP treatment while control participants were evaluated only once.

Dual-task paradigm

Dual-task paradigm consists in the assessment of the interferences occurring when a motor and a cognitive task are performed simultaneously [11]. The Stroop colour word interference test [20] was used as cognitive task. Stroop test consists in colour names (blue, red, green and yellow) written in a different font colour. Participants were instructed to name the words font colour and to inhibit reading the word (e.g., the word “red” written in yellow font colour (Fig 2)). To avoid learning effects, there were 10 different versions of the Stroop test presented randomly to the participants throughout the different assessments. Each version consisted of 30 colour words. For all single task (SiT) and dual-task (DT) assessments, the Stroop test was displayed on a black background screen. Screen was systematically installed 1.50m ahead of the participant and its height adjusted for each participant and for each evaluation. Words were presented one by one, and the evaluator skipped manually to the next one after the subject gave an oral response. The number of correct answers and errors were recorded by a trained evaluator (SB). In DT, participants were asked to perform the two tasks at the best of their capacity without any task prioritization. The correct response rate (Correct response rate=Response

rate per second×Percentage of correct responses) accounted for cognitive performance in DT gait and posture assessments [21].

Fig 2. Schematic representation of the visuo-verbal Stroop test. Participants were instructed to name the words font colour and to inhibit reading the word (Correct answers here: “red” then “blue” then “yellow” then “green”). Words were presented one by one, and the evaluator skipped manually to the next one after the subject gave an oral response.

Clinical and cognitive assessment

Prior to all gait and postural assessments, participants underwent a screening history and physical examination to ensure that they were free of significant orthopaedic, neurological and visual disorder which could interfere with the outcomes of the present study. All participants then performed one Stroop test in a sitting position to assess their SiT cognitive performance.

Overground gait and stride time variability assessment

Spatiotemporal gait parameters were recorded using a 10-meter long OptoGait system (OptoGait, Microgate, Bolzano, Italy), which demonstrated high reliability for the assessment of spatiotemporal gait parameters [22]. Participants walked bare foot, at their self-selected, comfortable speed continuously along an oval circuit [23] (Fig 3). Each participant completed three familiarization and five consecutive evaluation loops. Gait speed, step frequency, 2 spatial (stride length, step width) and 1 temporal (stride time) gait parameters were analysed. Data were recorded at a 1 kHz sample frequency and analysed using the OptoGait software (version 1.10.7.0, Microgate). The average value for all recorded steps was used for data analysis. STV, our primary study endpoint, was calculated by the mean of the coefficient of variation of stride time (CV) [16].

$$\text{CV of stride time} = \text{Standard Deviation of stride time} / \text{Mean stride time} \times 100$$

Fig 3. Overground gait assessment. A. Experimental setting. **B.** Schematic representation of the oval gait circuit.

Treadmill dual-task gait

To ensure the recording of a higher number of steps, DT gait assessments were performed on a treadmill (Gait Trainer™ 3, Biodex Medical System, NY, USA) (Fig 4). Spatiotemporal gait parameters were recorded using an OptoGait system (Microgate). Following a 10-minute period of habituation to the treadmill [24], each participant's preferred walking speed was determined according to a standardized protocol [25]. In OSA participants, the preferred walking speed determined before CPAP treatment was used for post-CPAP evaluations. To evaluate the influence of speed on OSA patients' ability to walk under DT condition, gait assessments were performed in two conditions of speed (preferred walking speed and preferred walking speed+30%), alternatively in SiT (gait only) and in DT (gait and Stroop test). Each trial lasted 30 s with 4 trials per condition (2 gait*2 cognitive conditions, 16 trials in total). Participants walked continuously during 30 s between each trial. In SIT, participants were instructed to walk according to their natural pattern, arms moving freely by their sides, while looking straight-ahead at a fixed red target displayed on the screen. In DT, subjects were asked to walk as naturally as possible and to perform the cognitive task at the best of their capacity without any task prioritization. STV was calculated.

Fig 4. Treadmill gait assessment. A. Experimental setting in single task (gait only). A. Experimental setting in dual task (Gait and Stroop test).

Standing postural control

As an efficient postural control is a determinant of stride-to-stride gait variability [16], we assessed standing postural control using a posturographic platform (Feetest 6[©], TechnoConcept[®], Céreste, France). The two dynamometric posturographic clogs were positioned in a parallel manner, with a 4-cm width. Participants stood upright barefoot on the clogs, with their arms alongside the body. Assessments were alternatively performed in SiT (posture only, 4 trials) and in DT (posture and Stroop test, 4 trials) (Fig 5). Each trial lasted 30

seconds (1 postural*2 cognitive conditions, 16 trials in total). One minute of rest sitting was systematic between trials. Data were recorded with a sampling rate of 40 Hz, and calculated using the Posturewin 4[©] software.

In SIT, subjects were instructed to maintain their balance while looking straight-ahead at a fixed red target displayed on the screen. In DT, subjects were asked to maintain the erect posture as still as possible and to perform the cognitive task at the best of their capacity without any task prioritization. As a marker of an efficient standing postural control, the amount of sway was assessed by calculating centre of pressure (CoP) area (90% confidence ellipse, mm²). The smaller the area, the better the postural control [26].

Fig 5. Standing postural control assessment. A. Experimental setting in single task (gait only). A. Experimental setting in dual task (Gait and Stroop test).

Continuous positive airway pressure treatment

CPAP treatment was applied with an auto-titrating machine (Autoset Spirit, ResMed, UK or Remstar Auto, Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) provided by a home care company (Agir à Dom, France). CPAP compliance and AHI_{Flow} [27] were measured from the machine's internal microprocessor.

Data and Statistical analysis

This is an ancillary study of a large project, which aim was to investigate the effects of OSA on the central neuromuscular mechanisms of fatigue, before and after 8 weeks of CPAP treatment.

The reported variables are the averaged values from the trials performed in each condition. All variables are reported as mean±SD. Normality of distributions and homogeneity of variances were confirmed using the Kolmogorov-Smirnov and Skewness test, respectively. Analyses were performed in an “intention to treat” manner. Between-group comparisons were

performed using t-tests for independent samples while pre- and post-CPAP comparisons in OSA group were conducted using paired-sample t-tests. To assess the effect of group and task paradigm (SiT *versus* DT) at baseline, variables were analysed using two-way ANOVAs (group*task paradigm). To assess the effect of treatment and task paradigm in OSA group, variables were analysed using two-way ANOVAs with repeated measures (treatment*task paradigm). Tukey's test for post-hoc analysis was used if ANOVA indicated a significant main effect or interaction. Partial eta square (η^2) values are reported as measures of effect size, with moderate and large effects considered for $\eta^2 \geq 0.07$ and $\eta^2 \geq 0.14$, respectively [28]. A two-tailed α level of 0.05 was used as the cut-off for significance. Statistical analyses were carried out using IBM's Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Version 23.0.

Results

Clinical characteristics

No difference was found for age and anthropometric parameters between OSA and controls (Table 1). OSA participants showed no difference in baseline SiT cognitive performance compared to controls (percentage of correct response at Stroop test in SiT: $96.9 \pm 2.9\%$ vs. $98.2 \pm 1.3\%$, respectively, $p > 0.05$).

Table 1. Anthropometric and apnoea parameters for control group (CONTROLS) and obstructive sleep apnoea (OSA) group.

	CONTROLS (N=10)	OSA (N=12)	p
Anthropometric			
Sex	8 ♂ / 2 ♀	11 ♂ / 1 ♀	NS
Age (years)	60.2 ± 7.6	57.2 ± 8.9	NS
BMI (kg·m ⁻²)	25.1 ± 3.2	27.4 ± 3.1	NS
Apnoea characteristics and CPAP observance			
AHI (events·hour ⁻¹)	8.1 ± 6.9	44.0 ± 12.7	< 0.001
AHI _{Flow} (events·hour ⁻¹)	-	2.9 ± 3.1	
Percentage of nights with CPAP usage (%)	-	86.1 ± 18.7	
Percentage of nights with CPAP usage > 4h/night (%)	-	65.7 ± 35.1	
Mean duration of CPAP utilization (hours·night ⁻¹)	-	4.8 ± 2.1	
Pe _{eff} (cmH ₂ O)	-	8.1 ± 1.8	

Data are mean values ± SD. AHI: Apnoea-Hypopnoea Index; AHI_{Flow}: residual AHI on CPAP; BMI: Body Mass Index; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; OSA: Obstructive Sleep Apnoea group; Pe_{eff}: Effective pressure.

Baseline assessment

Overground gait and stride time variability assessment

Spatiotemporal gait parameters are presented in Table 2. OSA participants showed larger step width at baseline compared to controls ($p=0.001$, $\rho\eta^2=0.46$). OSA participants showed higher STV compared to controls at baseline ($p=0.02$, $\rho\eta^2=0.24$; Fig 6).

Table 2. Spatiotemporal gait parameters recorded overground for control group (CONTROLS) and for the obstructive sleep apnoea group (OSA) before (Pre) and after eight weeks of continuous positive airway pressure treatment (Post).

Gait parameters	CONTROLS	OSA	
		Pre	Post
Speed ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.1
Frequency ($\text{steps}\cdot\text{min}^{-1}$)	108.0 ± 5.5	108.9 ± 11.7	105.5 ± 8.8
Stride length (cm)	128.6 ± 12.5	134.7 ± 16.2	130.0 ± 12.1
Step width (cm)	12.3 ± 1.3	16.1 ± 2.9 ***	15.5 ± 2.3 ***
Stride time (s)	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1

Data are mean values \pm SD. OSA: Obstructive Sleep Apnoea group. *** significantly different compared to CONTROLS ($p = 0.001$).

Fig 6. Stride time variability (STV) in control and in obstructive sleep apnoea (OSA) groups before and after 8 weeks of continuous positive airway pressure treatment.

Values are presented as mean \pm SD. Significant differences between groups and pre-post continuous positive airway pressure treatment, * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$).

Treadmill gait

OSA participants spontaneously choose a significantly higher preferred walking speed compared to controls ($1.1 \pm 0.3 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ versus $0.8 \pm 0.1 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, $p = 0.004$, $p\eta^2 = 0.39$). Neither significant group main effect nor group*task paradigm interaction was observed for STV both at preferred walking speed (respectively $p = 0.60$, $p\eta^2 = 0.008$ and $p = 0.32$, $p\eta^2 = 0.026$) and at preferred walking speed+30% (respectively $p = 0.65$, $p\eta^2 = 0.006$ and $p = 0.73$, $p\eta^2 = 0.003$) (Table 3). OSA participants showed lower correct response rate during DT compared to control at preferred walking speed ($p < 0.001$, $p\eta^2 = 0.46$) (Fig 7.A.) and preferred walking speed+30% ($p < 0.001$, $p\eta^2 = 0.58$) (Fig 7.B.).

Table 3. Stride time variability (STV) evaluation during treadmill gait assessment in control group (CONTROLS) and in obstructive sleep apnoea (OSA) group before (Pre) and after (Post) eight weeks of continuous positive airway pressure treatment. Evaluation were performed while walking on the treadmill only (single task) and while walking on the treadmill and simultaneously performing Stroop test (double task) at preferred walking speed and preferred walking speed+30%.

Conditions	CONTROLS	OSA	
		Pre	Post
Preferred walking speed			
Single task	2.60 ± 0.77	3.44 ± 2.66	2.53 ± 1.58
Dual task	3.76 ± 2.18	4.47 ± 5.44	3.40 ± 3.38
Preferred walking speed + 30 %			
Single task	2.11 ± 1.06	2.29 ± 0.84	1.94 ± 0.83
Dual task	2.21 ± 0.75	1.98 ± 0.67	1.88 ± 0.76

Data are mean values ± SD. OSA: Obstructive Sleep Apnoea group.

Fig 7. Stroop test performance under dual-task condition while walking on a treadmill as assessed by the correct response rate in control and in obstructive sleep apnoea (OSA) groups before and after 8 weeks of continuous positive airway pressure treatment. A. At preferred walking speed. **B.** At preferred walking speed+30%. Values are presented as mean ± SD. Significant differences between groups and pre-post continuous positive airway pressure treatment, * ($p<0.05$), ** ($p<0.01$), *** ($p<0.001$).

Standing postural control

A significant group effect was observed for CoP area ($F(2, 40)=7.57$, $p=0.01$, $\eta^2=0.16$) without significant interaction between group and task paradigm ($F(2, 40)=0.08$, $p=0.78$, $\eta^2=0.002$). OSA participants presented a larger CoP area compared to controls (Fig 8). OSA participants showed decreased correct response rate during DT compared to controls ($p<0.001$, $\eta^2=0.54$) (Fig 9).

Fig 8. Changes in centre of pressure area in control and in obstructive sleep apnoea (OSA) groups before and after 8 weeks of continuous positive airway pressure treatment while performing posture alone (single task) and while performing simultaneously posture and Stroop test. Values are presented as mean \pm SD. Significant differences between groups ** ($p < 0.01$).

Fig 9. Stroop test performance under postural dual-task condition as assessed by the correct response rate in control and in obstructive sleep apnoea (OSA) groups before and after 8 weeks of continuous positive airway pressure. Values are presented as mean \pm SD. Significant differences between groups and pre-post continuous positive airway pressure treatment, * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$).

Impact of CPAP treatment

Overground gait and stride time variability assessment

CPAP treatment had no significant effect on spatiotemporal gait parameters (Table 2). In contrast, STV was significantly improved in OSA participants ($p = 0.005$, $p\eta^2 = 0.52$) and did not differ anymore compared to controls ($p = 0.32$, $p\eta^2 = 0.05$; Figure 6).

Treadmill gait

Neither treatment main effect nor treatment*task paradigm interaction was observed for STV both at preferred walking speed (respectively $p = 0.16$, $p\eta^2 = 0.19$ and $p = 0.24$, $p\eta^2 = 0.14$) and preferred walking speed+30% (respectively $p = 0.26$, $p\eta^2 = 0.12$ and $p = 0.32$, $p\eta^2 = 0.10$) (Table 3). OSA participants presented significant improvements in correct response rate during DT after CPAP treatment both at preferred walking speed ($p = 0.01$, $p\eta^2 = 0.46$) and at preferred walking speed+30% ($p = 0.003$, $p\eta^2 = 0.58$) but their performances remained significantly different compared to controls ($p = 0.04$, $p\eta^2 = 0.20$ and $p = 0.01$, $p\eta^2 = 0.30$, respectively) (Fig 7.A. and 7.B.).

Standing postural control

Neither treatment main effect nor treatment*task paradigm interaction was observed for CoP area (respectively $p=0.31$, $\rho\eta^2=0.095$ and $p=0.92$, $\rho\eta^2=0.001$) after treatment compared to baseline (Fig 8). OSA participants presented significant improvement in correct response rate during DT after treatment ($p=0.03$, $\rho\eta^2=0.36$), but their performances remained significantly different compared to controls ($p=0.02$, $\rho\eta^2=0.25$) (Fig 9).

Discussion

This prospective, controlled study confirms the presence of gait control alterations [17, 18] in non-obese OSA patients. This study shows for the first time that gait control was significantly improved after 8 weeks of CPAP treatment and no longer different compared to matched controls. The originality of our study was to assess conjointly gait, postural control and cognitive performance, which were both altered in OSA patients and partially normalized by treatment.

Gait improvement following CPAP treatment: a brain-centred hypothesis

We reported a higher STV in our group of severe, non-obese OSA participants before CPAP treatment compared to matched controls (Fig 6), suggesting impaired gait control. This result is consistent with a recent study that reported a positive correlation between OSA severity and STV [17]. If most of the mean spatiotemporal parameters did not differ between the two groups, our study is the first to report a significantly greater step width in OSA patients compared to controls (Table 2). Increased step width is a meaningful gait impairment occurring in many neurological conditions [29, 30]. Such an adaptive strategy is described as aiming to stabilize gait when subjects perceive a challenge to their balance [31]. We compared OSA participants to controls matched for age and BMI, two major factors of gait disturbances [32, 33]. Moreover, subjects performed five times a circuit designed to avoid perturbations induced by gait initiation or termination, which makes the assessment of spatiotemporal gait parameters and STV more sensitive and reliable [34]. Key cerebral regions, functionally related to executive functions that regulate gait variability and the control of gait [35] (i.e. frontal brain regions) are sites of hypotrophic changes (i.e. grey matter reduction) in OSA [5]. Also, cerebral perfusion

alterations may impair substrates and oxygen delivery to the brain, especially during brain activation associated with walking or cognitive tasks for instance [2, 3, 36].

Significant improvements of step time and stance time were described following 8 weeks of CPAP in moderate-to-severe OSA patients [18]. This study however did not investigate the impact of CPAP on gait control impairments evaluated by STV, as suggested by Celle et al. [17]. Our results demonstrate a significant improvement of STV following 8 weeks of CPAP treatment which returns to control values. Following CPAP treatment, a significant increase in cerebrovascular reactivity [3] as well as white [37] and grey matter changes positively related to improvements in cognitive sub-domains [38] have been described. Hence, cerebrovascular and neuroanatomical changes induced by CPAP may underlie gait control improvements observed in the present study.

Dual task performance

OSA participants and controls did not differ regarding STV in the two conditions of treadmill speed. Gait assessments in DT were performed on a treadmill to record a greater number of steps. This choice has probably limited the stride-to-stride variability by influencing the temporal rhythm of gait [34]. Nevertheless, OSA patients choose a greater preferred walking speed than controls. Higher gait speeds have been previously reported as being associated with a more coordinated walking pattern [39]. This suggests that OSA patients may have chosen higher gait speed on the treadmill to improve gait stability in such a challenging walking condition.

Our study is the first to evaluate gait and postural control in the same OSA group. Postural stability, as a marker of postural control efficiency, is a determinant of stride-to-stride gait variability [16]. Decreased postural performance was observed in SiT in OSA patients compared to controls, demonstrating an impaired postural stability, which is consistent with a previous cohort study [40].

DT paradigm is the most common method used to distinguish automatic and executive control of gait [11, 35]. Lower cognitive performances in DT were observed in OSA participants compared to controls. This suggests that OSA participants were not able to perform as efficiently as the controls the two tasks simultaneously, gait and postural control being maintained during DT in OSA participants at

the expense of cognitive performance. This supports the hypothesis of a “posture first” strategy spontaneously chosen by OSA participants [41] who may prioritize the motor task over the cognitive one to ensure safety while walking or standing.

DT performance essentially relies on the integrity of executive functions [18] suggesting impaired executive functioning in our group of OSA participants. Cognitive performance of OSA participants was at least partly improved by CPAP suggesting the persistence of an executive dysfunction even after two months of treatment. This result is concordant with a recent study of our group that reported a partial effect of CPAP on cognitive impairments and in particular memory impairments, suggesting a complex OSA-neurocognitive relationship [42].

An exhaustive neuropsychological examination of the patients both at baseline and after CPAP treatment is lacking in the present study to better understand the impact of the disease and of the treatment on cognitive and DT performances.

Gait assessment: an innovative clinical marker of the cerebral repercussions of OSA syndrome?

The present results may have several clinical implications. First, the recent description of gait and postural impairments in OSA underscores the need for OSA screening strategy in rehabilitation centres, especially in patients suffering from neurological diseases. Second, one major consequence of OSA is executive dysfunction which is poorly and subjectively assessed in clinical routine [5]. Further studies are needed to validate the role of gait assessment as an objective and innovative biomarker of OSA-related subclinical brain injuries and their potential improvement following CPAP treatment.

Limitations

The small sample size is the main limitation of this controlled study. However, the large effect sizes of the main results emphasize the significance of the differences observed between OSA patients and controls and from pre- to post-CPAP treatment. The two other major limitations of this study are the absence of an OSA group treated by sham-CPAP and the absence of a retest of the controls eight weeks after baseline assessment. These methodological limits restrict the strength of our interpretation

of the effects of CPAP treatment. Further studies should consider the assessment of the effects of CPAP treatment on gait control in a randomized, controlled (effective vs. sham-CPAP), double-blind design. As we included only severe OSA participants, furthermore generalization of the study findings should be restricted to OSA patients with an AHI>30 events·hour⁻¹.

Neuroimaging investigations associated with gait and cognitive assessments at baseline and their changes following CPAP treatment will be helpful in future studies to better understand the complex relationship between gait control and brain structural and functional alterations in OSA patients.

Conclusion

Using a wide set of gait and postural assessments, our study confirms and extends the knowledge regarding gait impairments and CPAP efficacy in OSA. Our data provide a strong rationale for further mechanistic studies and the use of gait as a biomarker of OSA brain consequences

References

1. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;15015.
2. Innes CR, Kelly PT, Hlavac M, Melzer TR, Jones RD. Decreased Regional Cerebral Perfusion in Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnoea during Wakefulness. *Sleep*. 2015;38(5):699-706.
3. Prilipko O, Huynh N, Thomason ME, Kushida CA, Guilleminault C. An fMRI study of cerebrovascular reactivity and perfusion in obstructive sleep apnea patients before and after CPAP treatment. *Sleep Medicine*. 2014;15(8):892-8.
4. Celle S, Delon-Martin C, Roche F, Barthelemy JC, Pepin JL, Dojat M. Desperately seeking grey matter volume changes in sleep apnea: A methodological review of magnetic resonance brain voxel-based morphometry studies. *Sleep Med Rev*. 2016;25:112-20.
5. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):404-14.
6. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology*. 2013;18(1):61-70.
7. Mazza S, Pepin JL, Naegele B, Plante J, Deschaux C, Levy P. Most obstructive sleep apnoea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests. *Eur Respir J*. 2005;25(1):75-80.
8. Naegele B, Launois SH, Mazza S, Feuerstein C, Pepin JL, Levy P. Which memory processes are affected in patients with obstructive sleep apnea? An evaluation of 3 types of memory. *Sleep*. 2006;29(4):533-44.
9. Naegele B, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Pellat J, Feuerstein C. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep*. 1998;21(4):392-7.
10. Marshall NS, Barnes M, Travier N, Campbell AJ, Pierce RJ, McEvoy RD, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61(5):430-4.
11. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008;23(3):329-42; quiz 472.
12. Beauchet O, Allali G, Launay C, Herrmann FR, Annweiler C. Gait variability at fast-pace walking speed: a biomarker of mild cognitive impairment? *J Nutr Health Aging*. 2013;17(3):235-9.
13. Beauchet O, Annweiler C, Celle S, Bartha R, Barthelemy JC, Roche F. Higher gait variability is associated with decreased parietal gray matter volume among healthy older adults. *Brain Topogr*. 2014;27(2):293-5.
14. Lord S, Baker K, Nieuwboer A, Burn D, Rochester L. Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? *J Neurol*. 2011;258(4):566-72.
15. Allali G, Laidet M, Armand S, Elsworth-Edelsten C, Assal F, Lalive PH. Stride time variability as a marker for higher level of gait control in multiple sclerosis: its association with fear of falling. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016.
16. Hausdorff JM. Gait variability: methods, modeling and meaning. *J Neuroeng Rehabil*. 2005;2:19.

17. Celle S, Annweiler C, Camicioli R, Barthelemy JC, Roche F, Beauchet O. Sleep-related breathing disorders and gait variability: a cross-sectional preliminary study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:140.
18. Allali G, Perrig S, Cleusix M, Herrmann FR, Adler D, Gex G, et al. Gait abnormalities in obstructive sleep apnea and impact of continuous positive airway pressure. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;201:31-3.
19. 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.
20. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology.* 1935;18(6):643-62.
21. Hall CD, Echt KV, Wolf SL, Rogers WA. Cognitive and motor mechanisms underlying older adults' ability to divide attention while walking. *Phys Ther.* 2011;91(7):1039-50.
22. Lienhard K, Schneider D, Maffiuletti NA. Validity of the Optogait photoelectric system for the assessment of spatiotemporal gait parameters. *Med Eng Phys.* 2013;35(4):500-4.
23. Galna B, Lord S, Rochester L. Is gait variability reliable in older adults and Parkinson's disease? Towards an optimal testing protocol. *Gait Posture.* 2013;37(4):580-5.
24. Van de Putte M, Hagemester N, St-Onge N, Parent G, de Guise JA. Habituation to treadmill walking. *Biomed Mater Eng.* 2006;16(1):43-52.
25. Jordan K, Challis JH, Newell KM. Walking speed influences on gait cycle variability. *Gait Posture.* 2007;26(1):128-34.
26. Caron O, Gelat T, Rougier P, Blanchi JP. A comparative analysis of the center of gravity and center of pressure trajectory path lengths in standing posture: an estimation of active stiffness. *J Appl Biomech.* 2000;16(3):234-47.
27. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(5):613-20.
28. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates; 1988. 273-406 p.
29. Schragger MA, Kelly VE, Price R, Ferrucci L, Shumway-Cook A. The effects of age on medio-lateral stability during normal and narrow base walking. *Gait Posture.* 2008;28(3):466-71.
30. Chen G, Patten C, Kothari DH, Zajac FE. Gait differences between individuals with post-stroke hemiparesis and non-disabled controls at matched speeds. *Gait Posture.* 2005;22(1):51-6.
31. Rankin BL, Buffo SK, Dean JC. A neuromechanical strategy for mediolateral foot placement in walking humans. *Journal of neurophysiology.* 2014;112(2):374-83.
32. Verghese J, LeValley A, Hall CB, Katz MJ, Ambrose AF, Lipton RB. Epidemiology of gait disorders in community-residing older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(2):255-61.
33. Osofundiya O, Benden ME, Dowdy D, Mehta RK. Obesity-specific neural cost of maintaining gait performance under complex conditions in community-dwelling older adults. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2016;35:42-8.

34. König N, Singh NB, von Beckerath J, Janke L, Taylor WR. Is gait variability reliable? An assessment of spatio-temporal parameters of gait variability during continuous overground walking. *Gait Posture*. 2014;39(1):615-7.
35. Clark DJ. Automaticity of walking: functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:246.
36. Kerner NA, Roose SP. Obstructive Sleep Apnea is Linked to Depression and Cognitive Impairment: Evidence and Potential Mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(6):496-508.
37. Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep*. 2014;37(9):1465-75.
38. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1419-26.
39. Donker SF, Daffertshofer A, Beek PJ. Effects of velocity and limb loading on the coordination between limb movements during walking. *J Mot Behav*. 2005;37(3):217-30.
40. Degache F, Goy Y, Vat S, Haba Rubio J, Contal O, Heinzer R. Sleep-disordered breathing and daytime postural stability. *Thorax*. 2016;71(6):543-8.
41. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. Do we always prioritize balance when walking? Towards an integrated model of task prioritization. *Mov Disord*. 2012;27(6):765-70.
42. Joyeux-Faure M, Naegele B, Pepin JL, Tamisier R, Levy P, Launois SH. Continuous positive airway pressure treatment impact on memory processes in obstructive sleep apnea patients: a randomized sham-controlled trial. *Sleep Med*. 2016;24:44-50.

Figures

Figure 1

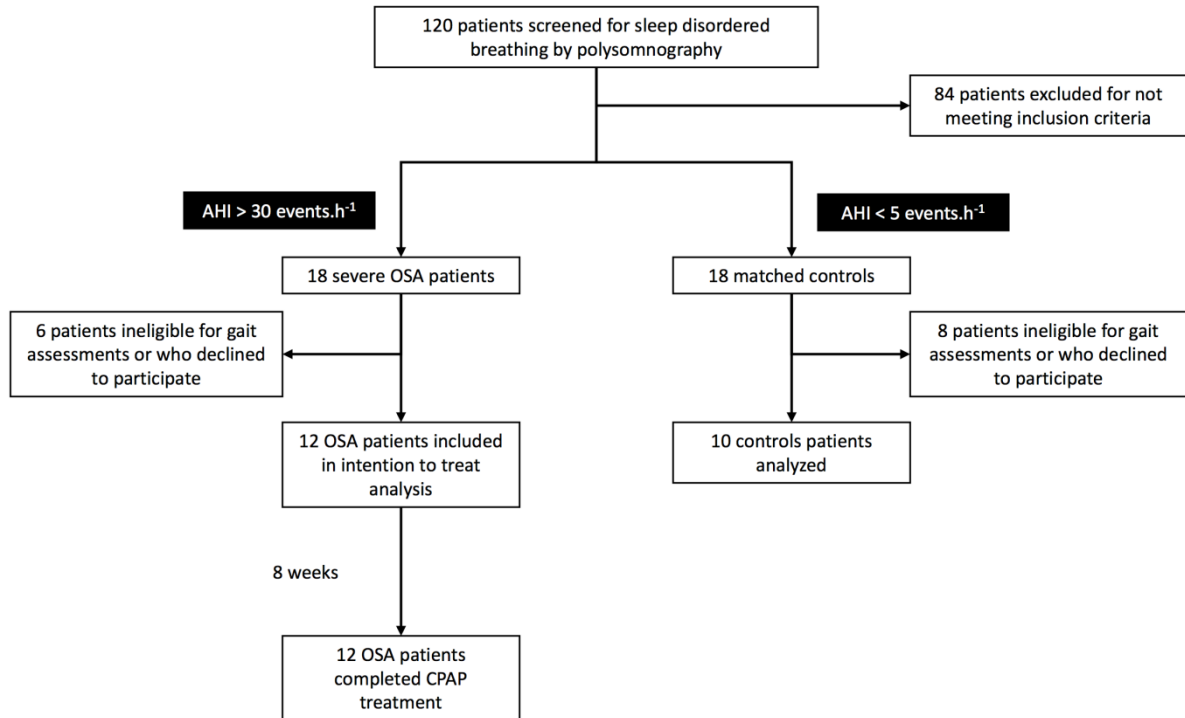


Figure 2

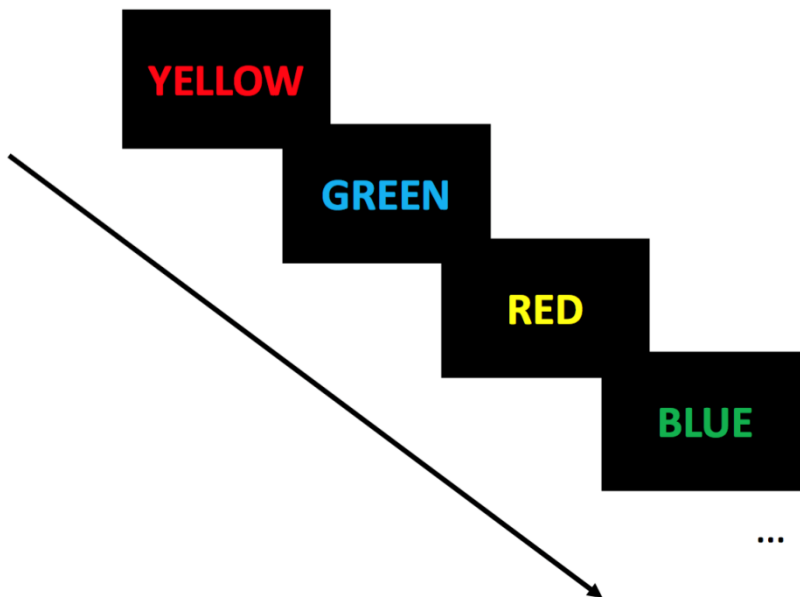


Figure 3

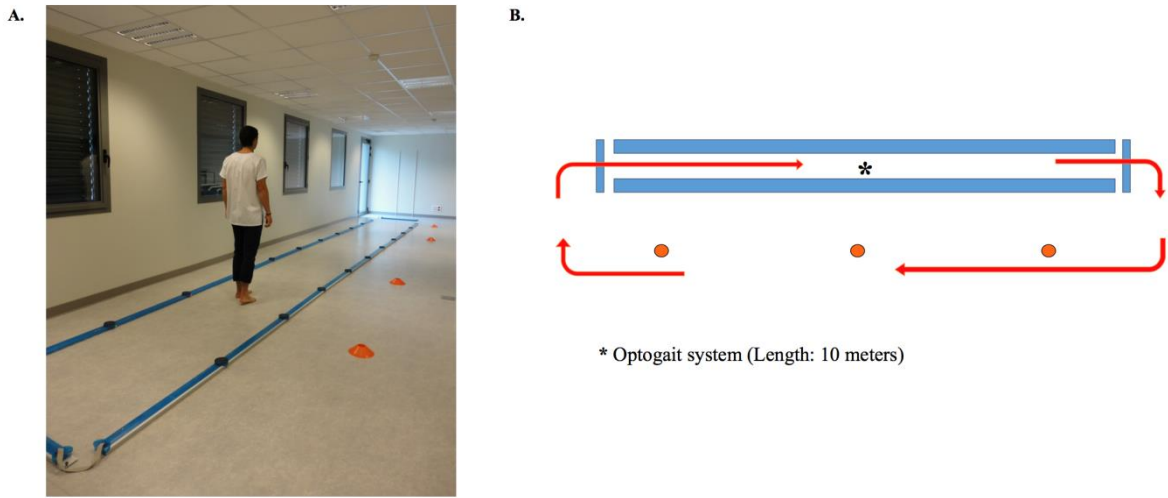


Figure 4

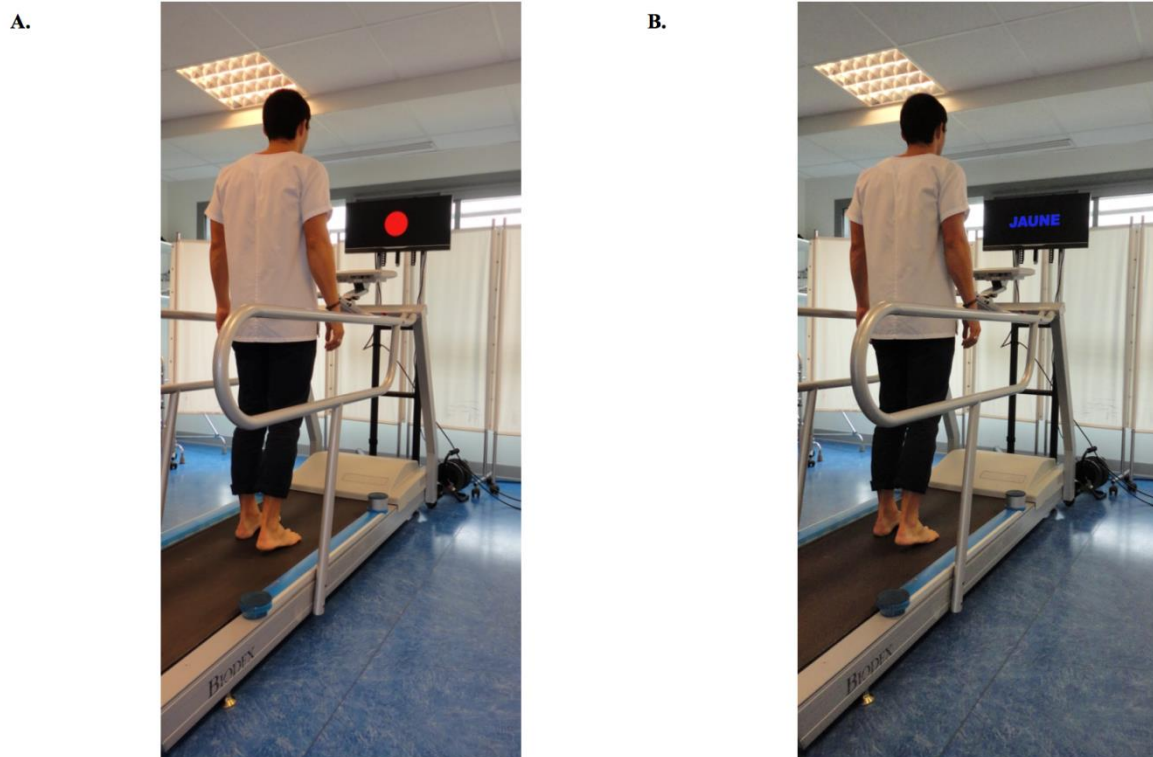


Figure 5

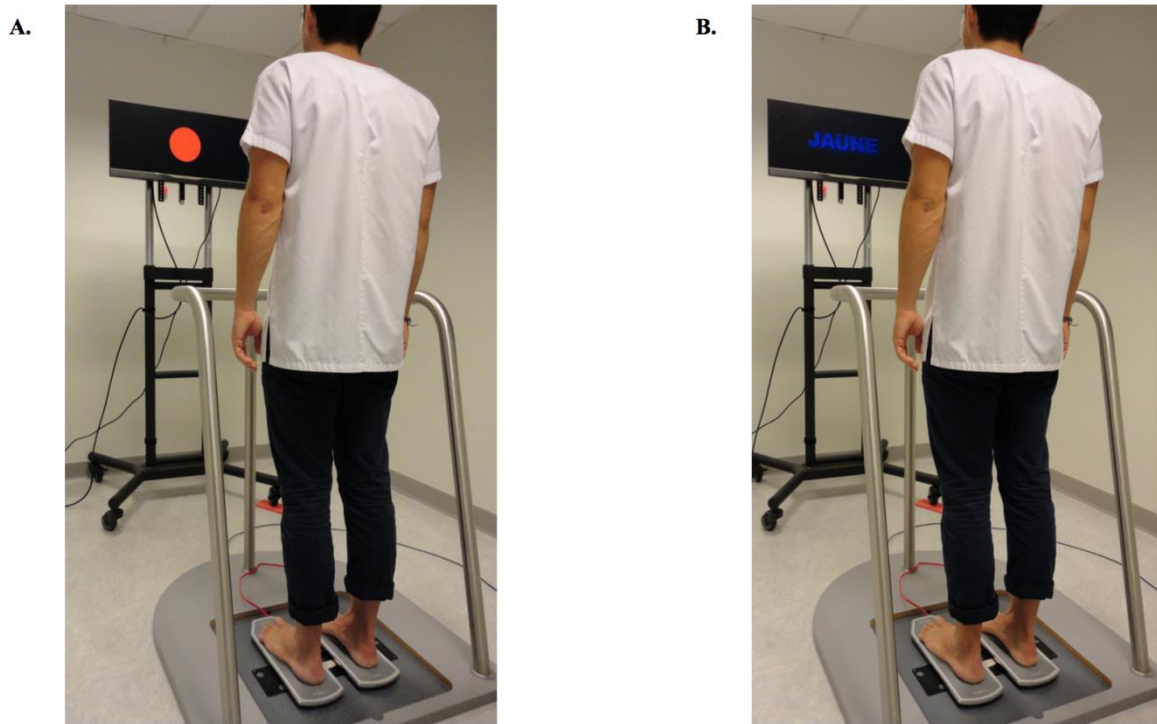


Figure 6

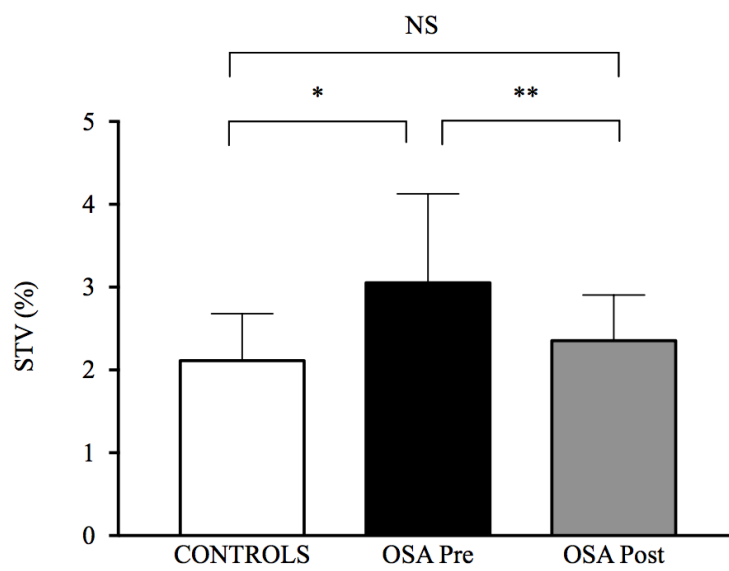


Figure 7

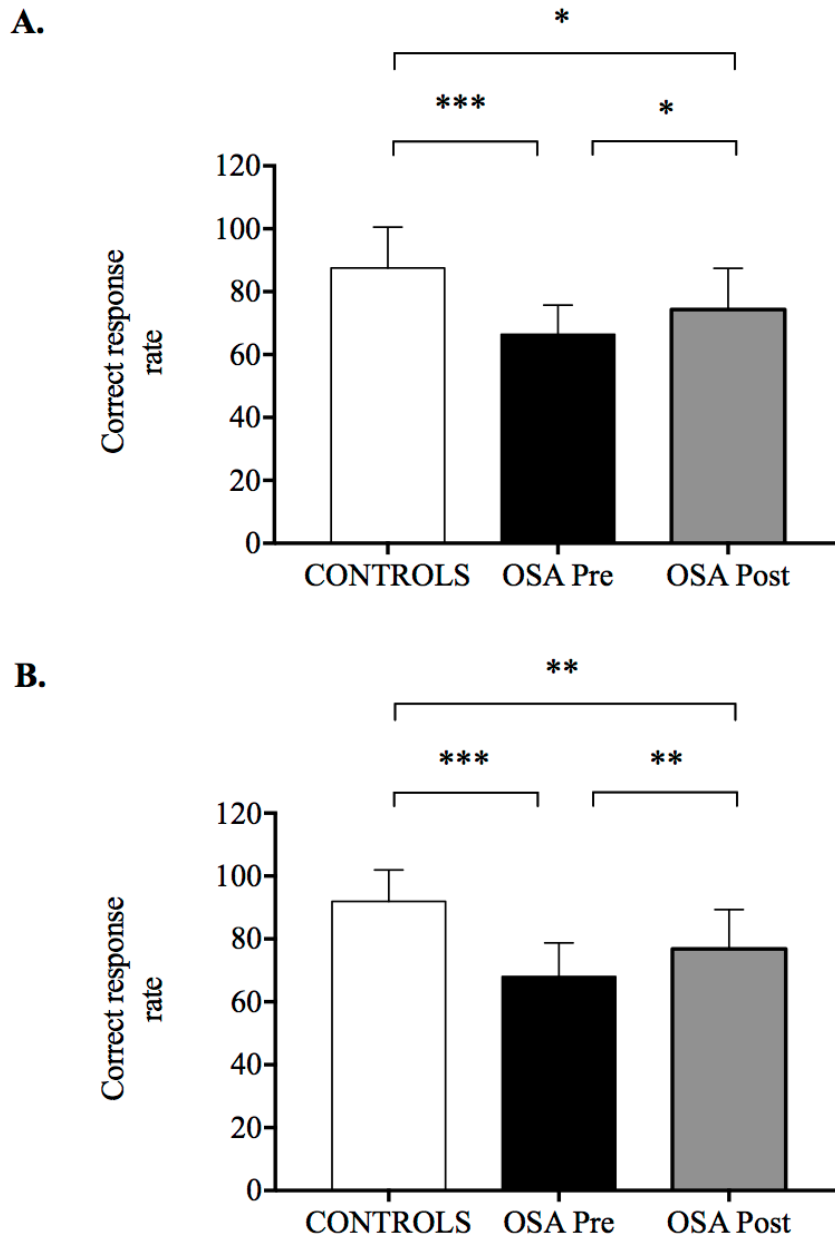


Figure 8

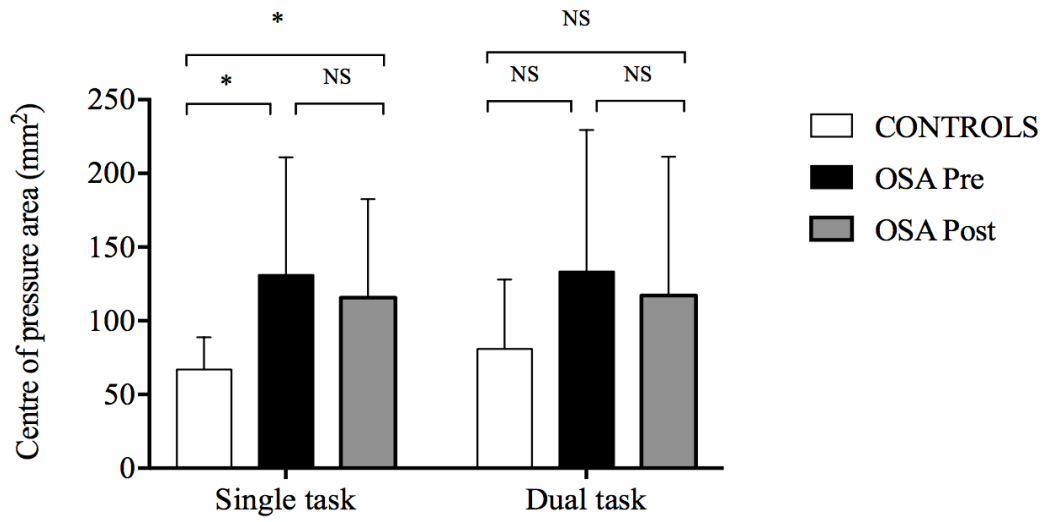
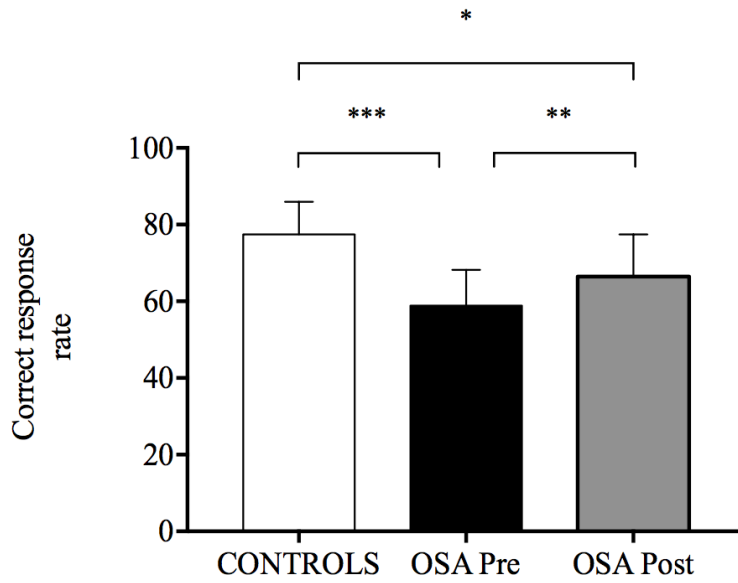


Figure 9



Obstructive sleep apnea syndrome, objectively-measured physical activity and exercise training interventions: A systematic review and meta-analysis

Running title: Physical activity and exercise training in OSA

Word count: 4,976 words

Monique Mendelson*, Sébastien Bailly*, Mathieu Marillier, Patrice Flore,
Jean-Christian Borel, Isabelle Vivodtzev, Stéphane Doutreleau, Samuel Verges,
Renaud Tamisier#, Jean-Louis Pépin#

Affiliations

1. HP2 laboratory, University Grenoble Alps, Grenoble, France
2. U1042, INSERM, Grenoble, France
3. Grenoble Alps University Hospital, Grenoble, France

*Both authors have contributed equally and share the first authorship.

#Both last authors share senior authorship.

Corresponding author:

Monique Mendelson

Hôpital Sud, UM Sports Pathologies
Avenue de Kimberley, CS 90338
38434 Echirolles-Cédex

FRANCE

Tel: 04 76 76 72 26

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare related to this review.

Funding

This work was supported by Endowment fund “AGIR pour les maladies chroniques” and the French National Research Agency in the framework of the “Investissements d’avenir” program (ANR-15-IDEX-02).

Acknowledgements

The authors wish to thank José Labarère for his insights and guidance.

Jean-Louis Pépin has received grants/research support from Resmed, Philips, Fisher and Paykel, Agiradom, Astra Zeneca Mutualia (research support), Vitalaire, Air Liquide Foundation (research support) and honoraria or consultation fees from Resmed, Philips, Agiradom, Astra Zeneca, Boehringer.

Jean-Christian Borel reports grants and personal fees from Philips, salaries from AGIR à dom, personal fees and other from RESMED, other from NOMICS , outside the submitted work.

ABSTRACT (199 words)

A systematic review of English and French articles using Pubmed/Medline and Embase included studies assessing objectively-measured physical activity levels of OSA patients and exploring the effects of exercise training on OSA severity, body mass index, sleepiness and cardiorespiratory fitness (VO_{2peak}). Two independent reviewers analysed the studies, extracted the data and assessed the quality of evidence.

For objectively-measured physical activity levels, 8 studies were included. The mean number of steps per day across studies was 5,388 (95% CI: 3,831 to 6,945; $p < 0.001$), which was by far lower than the recommended threshold of 10,000 steps per day.

For exercise training, 6 randomized trials were included. There was a significant decrease in apnea-hypopnea-index following exercise training (mean decrease of 8.9 events/h; 95% CI: -13.4 to -4.3; $p < 0.01$), which was accompanied by a reduction in subjective sleepiness, an increase in VO_{2peak} and no change in BMI.

OSA patients present low levels of physical activity and exercise training is associated with improved outcomes. Future interventions (including exercise training) focusing on increasing physical activity levels may have important clinical impacts on both OSA severity and the burden of associated co-morbidities. Objective measurement of physical activity in routine OSA management and well-designed clinical trials are recommended.

Registration # CRD42017057319 (Prospero)

Keywords: obstructive sleep apnea, physical activity, exercise training, randomized controlled trials, systematic review, meta-analysis

ABBREVIATIONS

AHI: apnea-hypopnea index

BMI: body mass index

CPAP: continuous positive airway pressure

ESS: Epworth sleepiness score

OSA: obstructive sleep apnea

RCT: randomized controlled trial

VO_{2peak}: peak oxygen consumption

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common clinical condition characterized by repeated episodes of apnea and hypopnea during sleep. Sleep fragmentation and chronic intermittent hypoxia (CIH) induce intermediate mechanisms such as activation of the sympathetic nervous system [1], oxidative stress and systemic inflammation, responsible for cardiometabolic morbidity [2].

Physical activity is defined as any bodily movement produced by the skeletal muscles that results in increased energy expenditure [3] and is currently seen as one of the most powerful health-promoting behaviours [4]. It has been associated with improved sleep and a bidirectional relationship between sleep and physical activity has been assumed [5]. These observations are based on case-control studies showing that adults with poor sleep were less active than similar adults without sleep complaints [6]. For instance, adults with OSA are less likely to be active than adults without sleep apnea [7] and longitudinal and cross-sectional data suggest a reduced prevalence and incidence of OSA in those who exercise regularly [8]. Low levels of physical activity in OSA patients have been attributed to the high levels of fatigue and sleepiness, the excess weight and low energy that characterize the clinical presentation of OSA [9] and associated neurocognitive alterations (see for review: [10]).

Exercise training is a subset of physical activity that is planning, structured and repetitive [3]. In patients with OSA, exercise training as an adjunct to continuous positive airway pressure (CPAP) treatment has received growing interest in recent years. Since regular aerobic exercise is associated with body weight maintenance [11] and has been associated with reductions in blood pressure [12] and with the prevention of cardiovascular disease [13], it may constitute a viable means to reduce cardiovascular and metabolic risk factors and co-morbidities associated with OSA.

The main objective of this systematic review and meta-analysis is to quantify objectively-measured physical activity levels in OSA patients and to explore the effects of exercise training on OSA disease indices (apnea-hypopnea index, AHI and Epworth sleepiness scale, ESS) as well as on body mass index (BMI) and cardiorespiratory fitness (VO_{2peak}). A secondary aim is to explore the effects of CPAP or exercise interventions on objectively measured physical activity levels.

METHODS

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses statement and recommendations were followed for this meta-analysis (<http://www.prisma-statement.org>) [14] (see electronic online supplement Table S1 for PRISMA checklist) and the trial was registered on the Prospero registry (# CRD42017057319).

Search strategy and data sources

A systematic literature review was conducted to identify manuscripts which investigated physical activity levels and effects of exercise training in OSA patients. The web-based literature search included PubMed/MEDLINE and Embase databases. Search terms were selected to reflect the condition and outcome parameters. Search terms included a combination of text word terms and medical subject headings (MeSH) or Emtree terms (see supplemental file for sample search strategy). For the condition, search terms included: “sleep apnea syndromes” [MeSH] OR “sleep apnea, obstructive” [MeSH] OR “sleep disordered breathing”. For objectively-measured physical activity, search terms included: “actigraphy” [MeSH], “exercise” [MeSH], “sports” [MeSH], “walking” [MeSH], “accelerometer”, “actigraph”, “physical activity”. For exercise training, search terms included: “exercise” [MeSH], exercise therapy [MeSH], “rehabilitation” [MeSH], exercise training, aerobic exercise, physical activity. Terms were searched in all possible combinations using Boolean Logical operators (AND, OR, NOT). Additionally, a manual search of bibliographies of included articles was conducted to identify relevant references which may not have been found by the automated search. Obtained references were indexed and managed using EndNote X7.

Eligibility criteria

The following criteria were required for selection: 1) original research investigations; 2) conducted in humans; 3) conducted in adults; 4) include patients diagnosed with OSA of at least mild severity (apnea hypopnea index [AHI] \geq 5 events/h) based on polysomnography (PSG) or polygraphy. Articles in English and French only were retained. For physical activity, studies were included if they reported objectively-measured physical activity levels, quantified as steps per day. The number of steps per day

OSA and physical activity (soumis à Respirology)

of OSA patients were compared to a threshold value of 10,000 steps per day [15]. For exercise training, studies were included if they were a randomized controlled trial (RCT) specifically addressing the effects of an exercise training program in patients with sleep apnea (at least 75% of the sample were OSA), with an intervention program of at least 3 weeks duration, reporting pre- and post-intervention mean and standard deviation (SD) or standard error of AHI or mean change and SD, published in a peer-review journal up to February 2017. Exclusion criteria included any studies not meeting all criteria described above.

Data items

Reviewing procedure and data extraction

Database searches were first conducted in February 2017. All obtained references were reviewed, and if retained, data extraction was conducted. The first level of review was title and abstract screening. Irrelevant references were removed. Potentially relevant studies were further assessed by obtaining and reading the full text and checking again the pre-specified eligibility criteria.

Titles and/or abstracts of studies retrieved using the search strategy and those from additional sources were screened independently by two review authors (MM and MM) to identify studies that potentially met the inclusion criteria outlined above. The full text of these potentially eligible studies were retrieved independently and assessed for eligibility by two review team members. Any disagreements over the eligibility of particular studies were resolved through discussion with a third reviewer (SV).

For each reference, the following variables were systematically extracted and entered into a summary table: 1) author, year; 2) participants; 3) AHI cutoff; 4) sample size; 5) age; 6) BMI; 7) study design; 8) outcomes and 9) main findings. A summary of the studies screened, assessed for eligibility, and included is presented in Figures 1 and 2.

Methodological quality assessment

The quality of the studies was peer-reviewed by MM and MM using a modified version of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for observational studies [16] and the Jadad scale for

randomized trials [17]. Disagreements were resolved by consensus. For the NOS, a system of points (stars) was given to the eligible categories: sample selection criteria, comparability on the basis of the design or analysis, and evaluation of outcome. The scale scores ranged from 0 to 6. Studies with scores above the median were classified as high quality studies [18].

The Jadad score [17] was used to assess the methodological quality of controlled trials. Studies were scored according to the presence of three key methodological features of clinical trials, specifically randomization, masking, and accountability of all patients, including withdrawals. Blinding of participants to exercise interventions is virtually impossible; however, the objective clinical outcomes in our analyses are unlikely to be influenced by knowledge of group allocation. We therefore considered the criterion of blinding in terms of outcome assessment (i.e. PSG scoring of AHI). One point was added for a “yes” answer to each of the first five items, and one point was subtracted for a “yes” answer to either of the last two items, for an overall score from 0–5.

Statistical analysis

All included studies in the primary selection were included in the meta-analysis. Main results were expressed as arithmetic mean and standard deviation. We compared the mean number of steps per day OSA patients to the theoretical threshold of 10,000 steps per day. We also conducted a sub-group analysis by combining the data from studies identified by our systematic review examining the effects of CPAP or exercise/lifestyle interventions on objectively measured physical activity levels by comparing the standardized mean difference of steps per day before and after interventions. Lastly, we calculated the mean exercise training-induced change in AHI, Epworth sleepiness scale, VO_{2peak} and BMI in the intervention group compared to the control group [19]. A DerSimonian and Laird random-effects meta-analysis model was used in each case to combine weighted mean differences [20].

The heterogeneity between studies was measured using the I^2 inconsistency index which provides an estimation of the variability due to the heterogeneity rather than chance. A I^2 index higher than 60% reflects increasing heterogeneity [21].

Finally, the robustness of the results was assessed using sensitivity analysis by leaving out one study at a time, and the absence of selection bias was assessed using funnel plot. The presence or the absence of asymmetry in the funnel plot was assessed using the Egger test. There was no exclusion of studies based on methodological quality assessment results. Meta-analyses were carried out by R package metafor in the RStudio software (RStudio v 1.0.136) [22]. A p-value threshold of 0.05 was considered for significativity.

RESULTS

1. Spontaneous physical activity and OSA

The study selection process is presented in Figure 1. The search of Medline and Embase databases provided a total of 2,141 citations. After adjusting for duplicates 1,658 remained. Of these, 1,026 studies were discarded because after reviewing the abstracts it appeared that these papers clearly did not meet the criteria. The full-texts of the remaining 80 citations were examined in more detail. It appeared that 68 studies did not meet the inclusion criteria as described. Fourteen studies met the inclusion criteria and of these, eight studies reported steps per day and were included in the meta-analysis.

Main findings

The characteristics of the eight studies reporting objectively measured steps per day, including 502 participants, are presented in Table 1. The mean number of steps per day across studies was 5,388 (95% CI: 3,831 – 6,945), which was significantly lower when compared to the recommended threshold of 10,000 steps per day [15] (mean difference is 4,611 steps per day) (Figure 2). The results from the quality assessment using the Newcastle-Ottawa scale are presented in Table 2.

The results of the subgroup analysis which compared the effects of CPAP or exercise/lifestyle interventions showed no effect of these interventions on objectively measured physical activity levels (Figure 3).

Sensitivity analysis

Sensitivity analyses, done by systematically removing one study at a time, demonstrated that no single study changed the statistical significance of the overall results. The estimation of difference ranks from -4,947 to -4,052 steps per day. The results remain unchanged whether the analysis was performed using a standardized mean or using a logarithm transformation of the number of steps per day. The total heterogeneity of the studies was high ($I^2=98.65\%$) and the Egger test showed significant asymmetry in the funnel plot (Figure S1A, $p=0.047$). One study is necessary to correct this asymmetry and is represented by an open circle on Figure S1B. However, the results from this sensitivity analysis must be interpreted with caution, since we included a small number of studies.

2. Effects of exercise training interventions on OSA

The study selection process is presented in Figure 1b. The search of Medline and Embase databases provided a total of 2,725 citations. After adjusting for duplicates 2,494 remained. Of these, 2,466 studies were discarded because after reviewing the abstracts it appeared that these papers clearly did not meet the criteria. The full-texts of the remaining 28 citations were examined in more detail. It appeared that 22 studies did not meet the inclusion criteria as described. Eight studies met the inclusion criteria, however authors did reply to the request to provide data for two articles therefore six studies were included in the meta-analysis.

Main findings

The baseline characteristics including the Jadad score for quality assessment of the trials included in the meta-analysis are presented in Table 3 and the characteristics of exercise interventions are presented in the online supplementary material (Table S1).

There was a significant decrease in AHI in the intervention arm compared to the control arm. A mean reduction of 8.9 [-13.4; -4.3] events/h ($p < 0.01$), which reflected a 28% reduction in AHI from baseline was detected in the exercise intervention groups (Figure 4).

Data for the effects of exercise training on BMI, ESS and VO_{2peak} were available for 3, 4 and 5 trials, respectively. The analyses showed significant improvements in the mean ESS (-3.1; 95% CI -5.6 to -

0.6; $p=0.02$) and VO_{2peak} (3.4 mL/kg/min; 95% CI 0.4 to 6.3, $p=0.03$) after intervention while no change was observed in BMI ($p=0.24$) (Figures 5, 6 and 7).

Sensitivity analysis

A sensitivity analysis done by using a leave and out method demonstrated no major change in the overall results.

DISCUSSION

Spontaneous physical activity and OSA

Based on a systematic review and meta-analysis of the reported findings, OSA patients present low levels of objectively measured physical activity when compared with public health physical activity guidelines [15, 23].

The mean BMI of the OSA patients included in the meta-analysis was over 30 kg/m² for 6 out of the 8 studies included, indicating that a majority of the patients were obese. This could have contributed to the low level of physical activity observed in these patients. A recent paper examining physical activity levels in patients with varying levels of obesity found that physical activity levels tended to be lower with increasing obesity [24]. Patients with class III obesity performed on average $6,617 \pm 2,673$ steps per day, which was significantly lower than physical activity levels achieved in lean participants ($9,951 \pm 3,487$ steps per day). Even if undiagnosed OSA may be present in some of the overweight/obese patients investigated in this previous study due to the relationship between weight status and risk of OSA [25], the average steps per day reported was over 1,000 steps higher than the mean values obtained in the present meta-analysis. This suggests that OSA *per se* is associated with a significant reduction in physical activity levels.

The results of our meta-analysis provide interesting observational data but do not provide insight as to what are the limiting factors to performing physical activity in OSA patients. The studies identified by our systematic review provide conflicting data with respect to the relationship between OSA severity and physical activity levels. In patients with OSA and high cardiovascular risk, physical activity levels

OSA and physical activity (soumis à Respirology)

were shown to be inversely related to BMI but not to the AHI [26], suggesting that weight status has an important effect on physical activity levels. Conversely, Chasens et al. [7] found that increased OSA severity was associated with decreased objectively measured physical activity after controlling for age, sex and ESS. Verwimp et al. [27] found that only AHI in rapid-eye-movement (REM) sleep was independently associated with steps per day after controlling for age and BMI. Furthermore, one study included patients with coronary artery disease and OSA [28] and in another study over 60% of the patients were in secondary prevention [29], therefore it is possible that physical activity was limited in this population due to the cardiovascular co-morbidity.

The impact of OSA on exercise tolerance remains unclear. Previous studies have yielded conflicting results, with some demonstrating a reduction in cardiorespiratory fitness (i.e. VO_{2peak}) [30-33] and others suggesting that cardiorespiratory fitness is not impaired [34-36]. These studies have reported different physiological adaptations during exercise, such as exaggerated blood pressure, delayed heart rate recovery and chronotropic incompetence. Therefore, it is also possible that symptoms of exercise intolerance limit spontaneous physical activity levels of patients with OSA.

Taken together, these results suggest that a number of factors can influence PA levels in OSA patients, such as weight status, severity of sleep apnea, the presence of co-morbidities and exercise tolerance. To date, no study has compared objectively-measured physical activity levels in OSA patients with age, BMI and gender-matched controls. Therefore future controlled studies should bring further insight to objectively-measured physical activity levels and its determinants in patients with OSA.

Effects of CPAP or exercise interventions on PA levels

In a subgroup analysis, we found that CPAP did not impact physical activity levels. This is consistent with West et al.'s randomized trial showing that 3 months of CPAP had no effect on objective PA levels, measured in arbitrary units [37]. In the studies included in this subgroup analysis, OSA patients were either overweight (n=3) or obese (n=4). Therefore, physical activity may be limited by weight status despite improvements in symptoms of fatigue and sleepiness. Our results suggest that it is not only the symptoms of OSA that impact levels of physical activity, but rather other factors that CPAP

fails to improve, such as body weight and established poor lifestyle habits. The disappointing results of these trials suggest that improving sleep and sleep apnea is insufficient to change spontaneous PA behaviour. Furthermore, to explore the role of weight status on physical activity levels in OSA patients, future investigations evaluating the effects of OSA treatment should aim to differentiate the effects in lean *versus* obese patients.

Three randomized trials examined the effects of an exercise [28, 38] or a lifestyle intervention [39] on physical activity levels. Only one trial found increased physical activity levels after intervention in patients with OSA and coronary artery disease [28]. These patients completed a walking-based short-term exercise training trial (4 weeks) prior to entering cardiac rehabilitation. After completing the trial, it is likely that the maintenance of their increased levels of physical activity was facilitated by the participation in a structured exercise program. The results from the two other trials in which the interventions did not result in increased physical activity levels are more frequently observed and are consistent with the observation that following rehabilitation, objectively measured physical activity levels do not change in different patient populations [40, 41]. This result is noteworthy because it highlights the importance of long-term maintenance of increased physical activity levels. Indeed, the long-term success of exercise training or lifestyle interventions rests in part on the patient's ability to maintain the health behaviours acquired following the end of formal treatment. In both pulmonary and cardiac rehabilitation, it has been shown that longer rehabilitation programs (i.e. > 12 weeks) may have greater impacts on physical activity levels [40, 41]. Furthermore, physical activity coaching interventions which can include accurate assessment and feedback of physical activity levels, individualised physical activity goals and/or tailored motivational messages have shown promise in chronic obstructive pulmonary disease for maintaining physical activity levels [40].

Future studies identifying and characterising subgroups of OSA patients with different patterns of change in physical activity levels after interventions may help clinicians determine which groups benefit most from this type of intervention as well as which groups could potentially benefit from interventions that specifically target increasing physical activity levels. Furthermore, interventions should be designed with long-term maintenance of physical activity levels in mind. As mentioned

previously, longer programs have been shown to be more effective in different patient populations [40, 41] and specific maintenance programs which include objective monitoring of physical activity levels are likely necessary in OSA patients to facilitate a change in behaviour. These types of interventions should be explored in patients with OSA.

Methodological aspects

Methodological aspects must be taken into account when interpreting these results. We chose to focus on objective measurements of physical activity because they are preferred to subjective, questionnaire-based assessments. Physical activity monitors are being frequently used to objectively measure daily levels of physical activity in a wide range of patient populations. These devices use piezoelectric accelerometers, which measure the body's acceleration, in one, two or three axes (uniaxial, biaxial or triaxial activity monitors). The signal obtained can then be transformed into an estimate of energy expenditure using one of a variety of algorithms, or summarized as activity counts [42]. With the information obtained in the vertical plane or through pattern recognition, steps or walking/mobile time can also be derived. The availability of physical activity monitors has made the objective evaluation of physical activity in OSA patients possible in various contexts such as in response to CPAP [29, 37, 43] and during rehabilitation programs [28, 44].

An important source of heterogeneity across studies is the different procedures of data processing. In fact, each manufacturer of different accelerometer devices has its own approach to filter, amplify or convert the acceleration signals into an output value, either activity counts, steps per day or another variable. Therefore, these data are not always comparable between devices [45].

Site of measurement can also influence the quality of the measure. It has been shown that the best wearing position for an accelerometer to assess daily life physical activity is as close as possible to the centre of mass, hence the hip [46].

Furthermore, ideally, physical activity monitoring needs to be done over several days in order to get a good representation concerning spontaneous physical activity levels. While it has been shown that at least 3 days is sufficient in the elderly [47], it seems that in younger patients a full week of monitoring

is advisable due to variations in weekly patterns. In the present meta-analysis, physical activity monitoring was carried out over 7 days in 5 out of 8 studies. We took this factor into account when assessing the quality of the studies.

Lastly, it has been suggested that combining heart rate monitoring with accelerometer-based data can improve the precision and accuracy of physical activity assessments [48]. This has yet to be implemented in any of the reported studies of physical activity in OSA patients, which suggests a limitation of these studies and a suggestion for improvement in future investigations.

Effects of exercise training interventions on OSA

The present meta-analysis represents the most recent literature on studies examining the effects of exercise training on OSA. We focused on randomized controlled trials examining the effects of exercise as the main intervention. The results obtained suggest that exercise training can reduce the severity of OSA by 28% and improve symptoms of sleepiness and VO_{2peak} , in the absence of any change of BMI, which supports the results of two previous meta-analysis' [49, 50].

The fact that the reduction of OSA severity was achieved without a significant reduction in BMI suggests a possible role of exercise training in the treatment of sleep apnea.

The precise mechanisms underlying the improvement in AHI following exercise training have not been entirely elucidated. One potential mechanism was explored via a RCT included in our meta-analysis, which concomitantly measured the rostral fluid shift in the participants. Mendelson et al. [28] found a reduction in the overnight change in leg fluid volume as well as an increase in the upper-airway cross-sectional area. Other potential mechanisms which have been suggested to explain the observed decrease in OSA severity following exercise training include increased strength and fatigue resistance of the upper airway dilators, decreased nasal resistance and increased respiratory stability through deeper sleep [38]. Finally, even though it is not consistently reported, body composition modification and changes in fat mass distribution with exercise training may also contribute to sleep apnea improvement [44].

OSA and physical activity (soumis à Respirology)

The AHI reduction observed following exercise training in the present study is lower than results obtained in previous meta-analyses examining the effects of weight-loss [51], bariatric surgery [52], oropharyngeal exercises [53], oral mandibular appliances and CPAP [54] on OSA severity. Future investigations should aim to define specific rehabilitation strategies for the different OSA phenotypes [55].

Besides improvement in the AHI, exercise training also improved VO_{2peak} . This improvement is noteworthy as it is associated with a significant survival benefit [56]. A meta-analysis summarizing the relationship between mortality and cardiorespiratory fitness showed that a 1-metabolic equivalent higher level of maximal aerobic capacity was associated with 13 and 15% decrements in risk of all-cause mortality and coronary heart disease/cardiovascular disease, respectively (1 MET corresponds to 3.5 mL/kg min of oxygen consumption, VO_2 , according to the Metabolic Calculation Handbook by the American College of Sports Medicine, [57]). In the present meta-analysis, we observed a 3.4 mL/kg/min increase in VO_{2peak} after exercise training in OSA patients. This result is clinically significant since CPAP does not prevent cardiovascular events in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea and established cardiovascular disease [58] and emphasizes the potential role of exercise as an adjunct treatment to CPAP.

Effects of exercise training on co-morbidities/cardiovascular risk factors in OSA patients

Interestingly, only one study identified by our systematic review examined the effects of exercise training on outcomes other than those directly related to sleep apnea. This is surprising given that CPAP, the first line treatment of OSA has a limited impact on cardio-metabolic risk factors [59] while as exercise training has a well-documented effect on a number of cardio-metabolic risk factors in non-OSA patients [60].

Desplan et al. [44] examined the effects of a 4-week comprehensive rehabilitation program on metabolic syndrome components. For instance, they observed a 4 mmHg reduction in diastolic blood pressure, a 15 mg/dL decrease in fasting glucose and a decrease in the prevalence of metabolic syndrome (from n=10 to n=6) in patients with OSA.

OSA and physical activity (soumis à Respirology)

Regular exercise is considered a cornerstone in the prevention and management of hypertension and cardiovascular disease [61]. A meta-analysis examining the effects of endurance exercise training on blood pressure and cardiovascular risk factors in patients with and without hypertension showed a significant reduction in blood pressure, which reached -6.9 and -4.9 mmHg in systolic blood pressure and diastolic blood pressure, respectively in hypertensive patients [62]. A reduction of this magnitude in blood pressure is clinically relevant since a 5 mmHg reduction in population average resting systolic blood pressure can reduce all-cause mortality by approximately 7% [63]. Exercise has also been shown to improve glycemic control [64] and insulin sensitivity [65] in patients with type 2 diabetes. This is important because it has been shown that OSA is associated with insulin resistance, glucose intolerance and type 2 diabetes, independent of obesity [66]. Furthermore, a meta-analysis on the effects of aerobic exercise training has shown improved HDL-C and minimal changes in LDL-C level. However, a substantial decrease in TC and LDL-C and significant improvement in HDL-C levels are observed when a reduction in body weight following exercise training is achieved [67].

Future well-designed studies comparing a combination of exercise training and sleep apnea treatment (mandibular advancement device or CPAP) which focus on long-term cardiovascular outcomes in OSA patients are needed.

Strategies to enhance physical activity in OSAS

Rapid advances have occurred in relatively low-cost wearable devices and mobile devices that assist individuals in monitoring their physical activity levels and becoming more active [68]. Wearable devices and systems have also been specifically used to monitor activity in clinical studies of patients recovering from surgery or receiving rehabilitation or treatment for chronic diseases such as osteoarthritis, chronic heart failure, diabetes, peripheral neuropathy, or chronic obstructive pulmonary disease [69-72].

Physical activity is a complex health behaviour, therefore effective behaviour change interventions need to reflect this. A recent study synthesizing current research focused on the use of mobile devices for increasing physical activity has shown that these platforms are effective means for influencing

physical activity behaviour [73]. For instance, in chronically ill patients, larger increases in physical activity levels have been observed in intervention studies which use behavioural strategies such as goal setting, feedback, consequences, cues [74]. Activity monitors have the potential to provide direct feedback, which has shown promise when used in combination with goal setting in various patient populations, such as chronic obstructive pulmonary disease [75] and obesity [76].

A large multicentre randomized trial in patients with chronic obstructive pulmonary disease evaluating a semi-automated tele-coaching intervention using a pedometer and an application installed on a smartphone showed significant increases in physical activity levels [77].

The use of mobile technology and physical activity tracking is still a relatively recent field, however the available data serve as an important foundation for informing the development of appropriate and efficient intervention techniques using such technology to enhance this important health behaviour.

LIMITATIONS

The meta-analysis reported here combines data across studies in order to estimate spontaneous physical activity levels and the effects of structured exercise training intervention in OSA patients with more precision than is possible in a single study. A strength of this meta-analysis is to have focused on objectively measured physical activity in OSA patients. We chose to focus on steps per day because this measure was the most frequently reported outcome across all the studies we identified. However, it is important to note that step count is just a component of the spectrum of physical activity and does not reflect the complete activity being performed by a patient.

Our meta-analysis had a limited number of studies and this limits the generalization of our results. There was also high heterogeneity in the included studies and due to their small number; we were unable to further investigate this heterogeneity.

The interpretation of the current literature on the topic may also be limited by publication bias (i.e. due to the probability of unreported studies). Studies with negative or with lack of impacting results are also necessary to elucidate the effects of interventions on PA levels in patients with OSA.

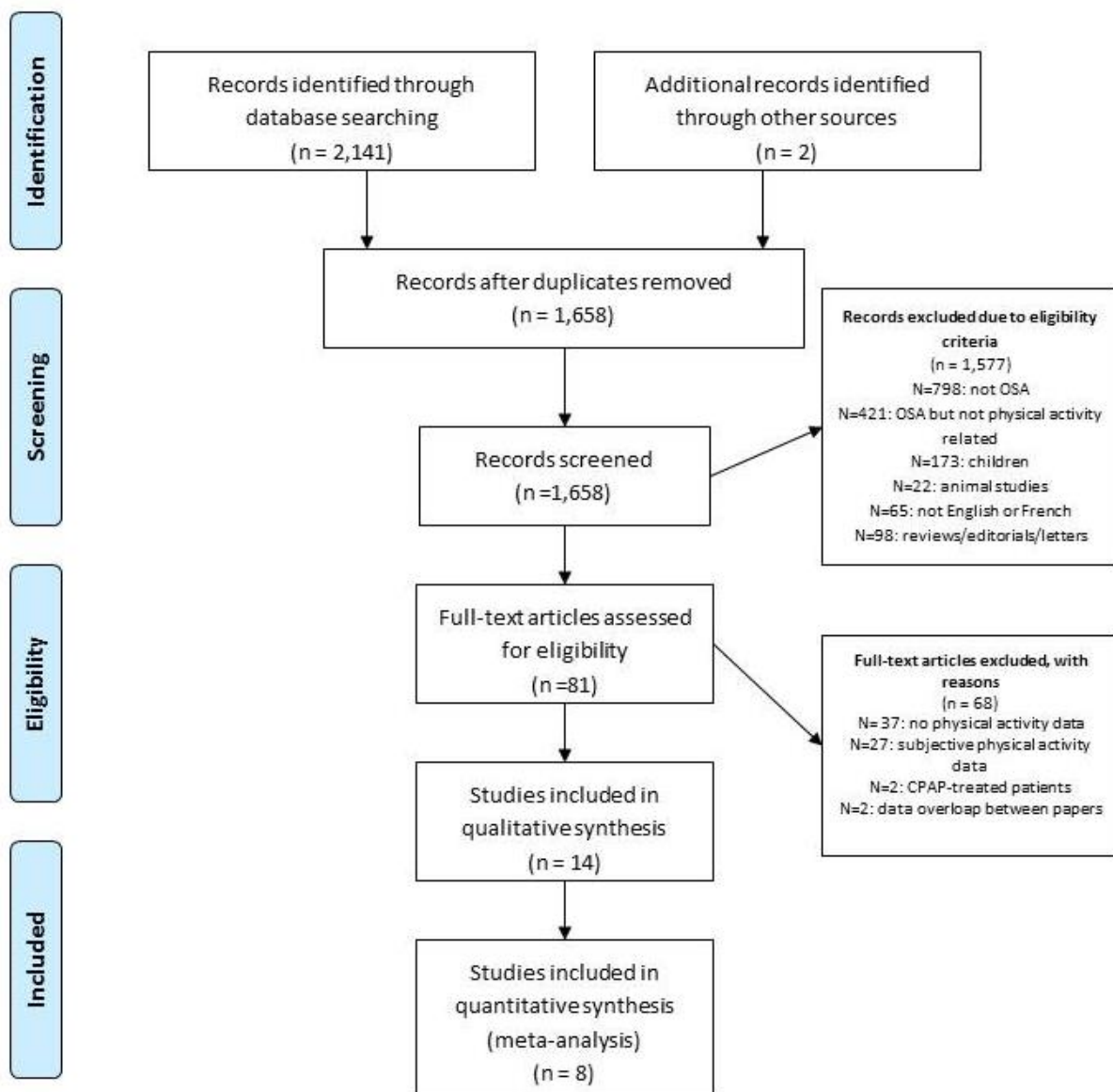
CONCLUSION

Based on a systematic review and meta-analysis of the reported findings, OSA patients present low levels of objectively measured physical activity. These low levels of physical activity may contribute to obesity and cardiovascular risk within OSA patients. Therefore, improving physical activity levels should be considered as a key component in the management of patients with OSA. CPAP improves symptoms and quality of life in symptomatic OSA patients but has a limited impact when prescribed for increasing spontaneous physical activity and reducing cardiometabolic risk in minimally symptomatic OSA patients [58]. Increasing physical activity (with structured exercise training programs for instance) improves OSA indices and may also reduce important cardiometabolic risk-factors associated with OSA. Hence, there is a strong need for combined treatment strategies for OSA patients with the aim of optimizing risk factor control and reducing long term morbi-mortality.

FIGURES

Figure 1. Prisma Flow Chart of articles identified and evaluated during the study selection process for A) physical activity and B) exercise training.

A)



B)

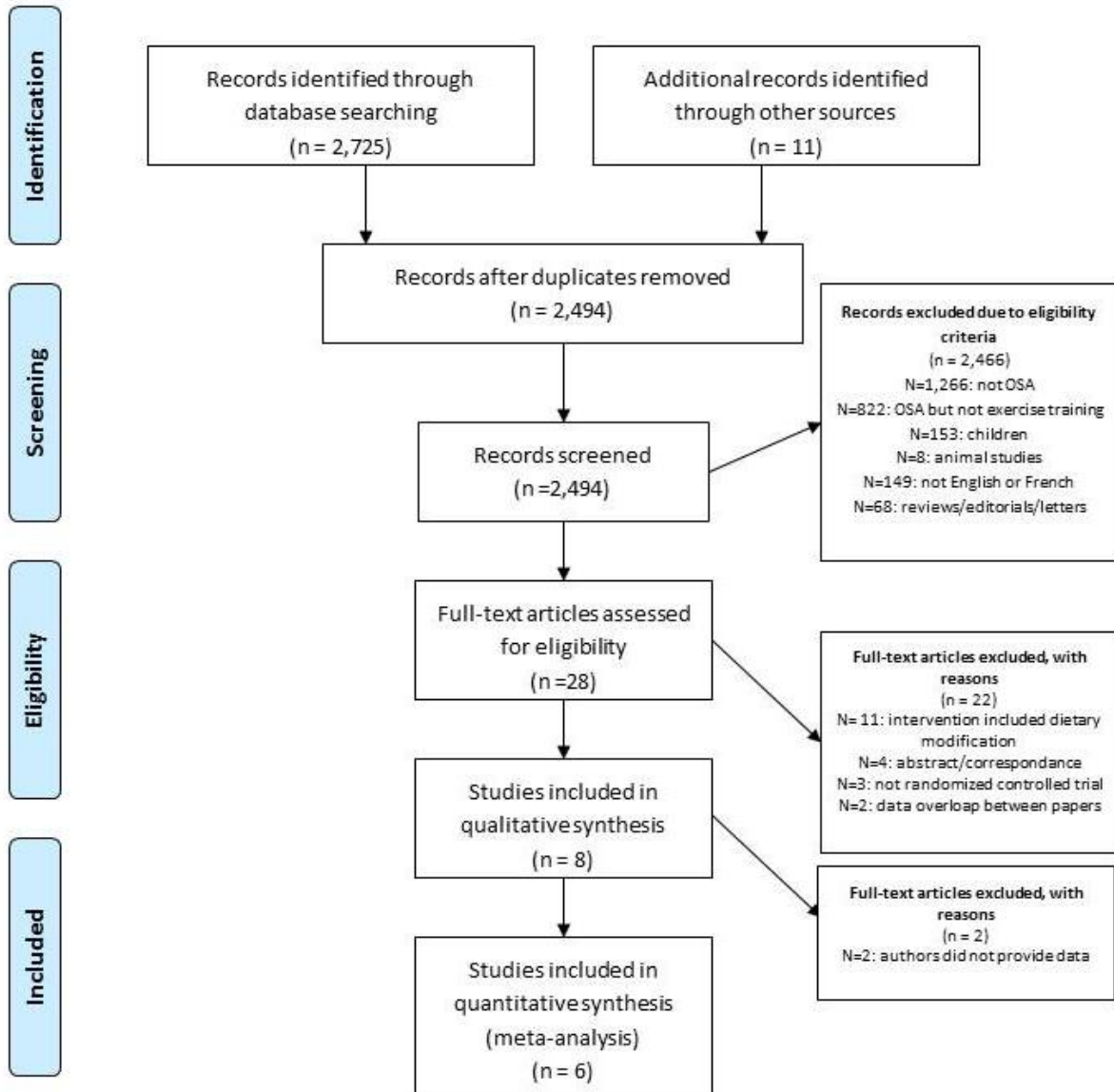


Figure 2. Forest plot for mean physical activity levels in OSA patients.

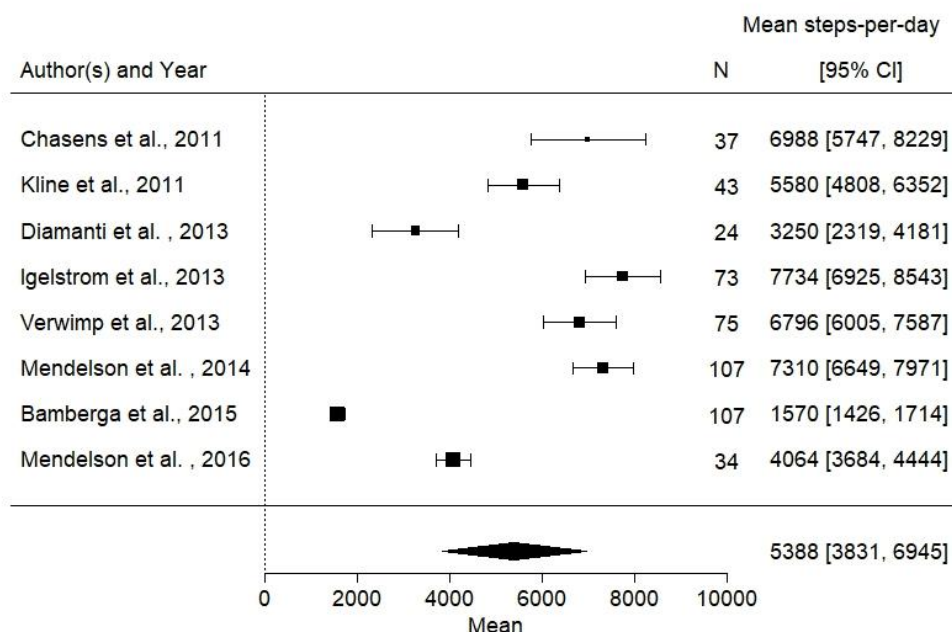


Figure 3. Forest plot presenting steps per day before and after interventions (CPAP and exercise)

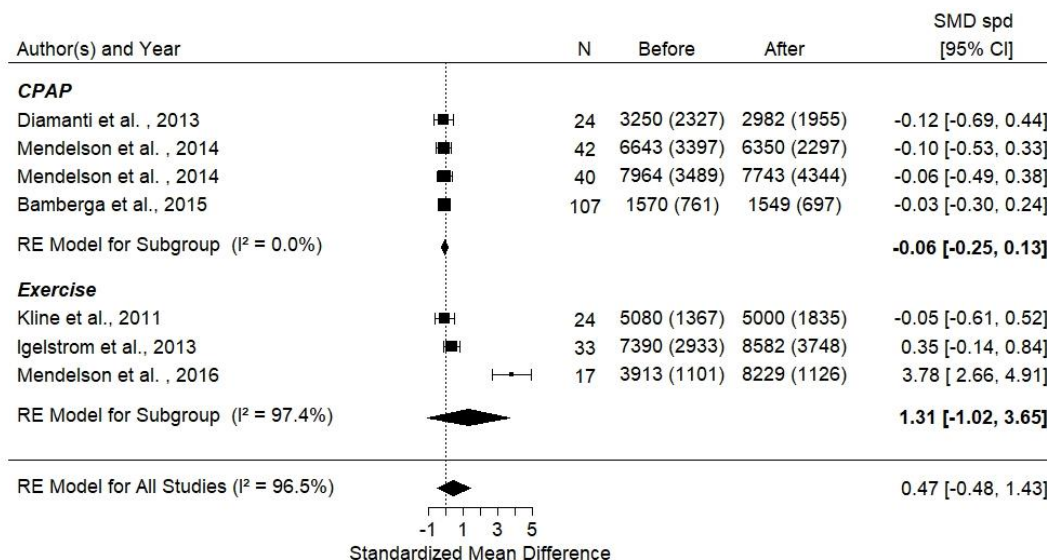


Figure 4. Forest plot for the mean change in AHI (events/h) following exercise training. The diamond reflects the 95% confidence interval of the pooled estimate of mean difference.

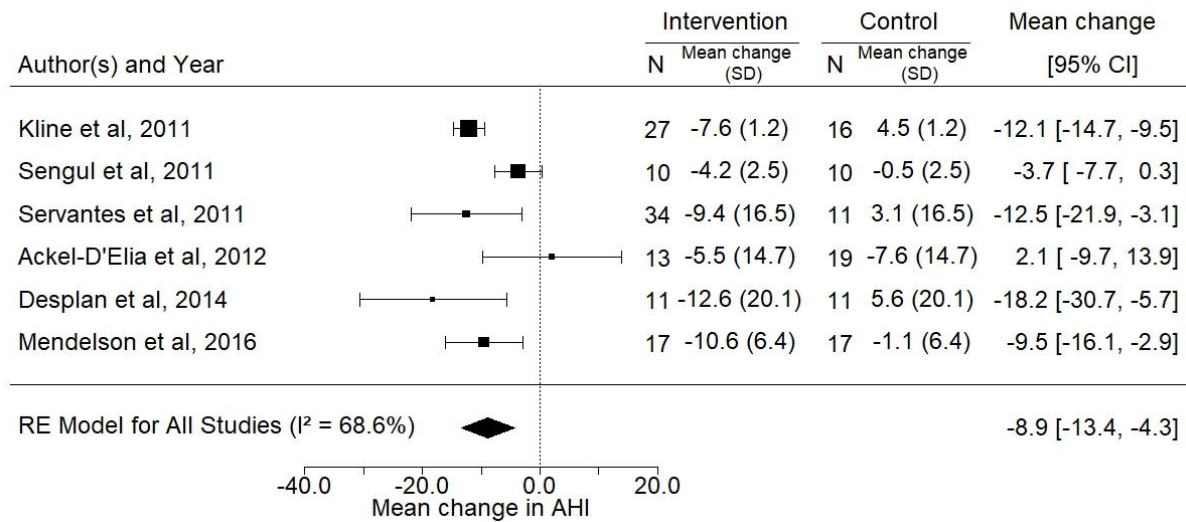


Figure 5. Forest plot for the mean change in Epworth Sleepiness Scale peak following exercise training. The diamond reflects the 95% confidence interval of the pooled estimate of mean difference.

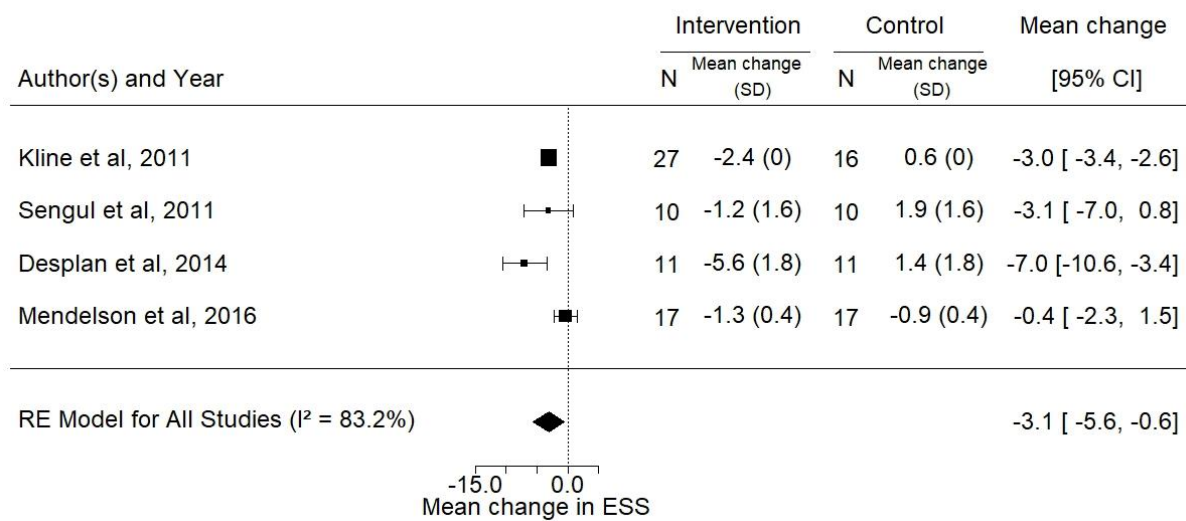


Figure 6. Forest plot for the mean change in VO_{2peak} following exercise training. The diamond reflects the 95% confidence interval of the pooled estimate of mean difference. VO_{2peak} measured as peak oxygen consumption in mL/kg/min.

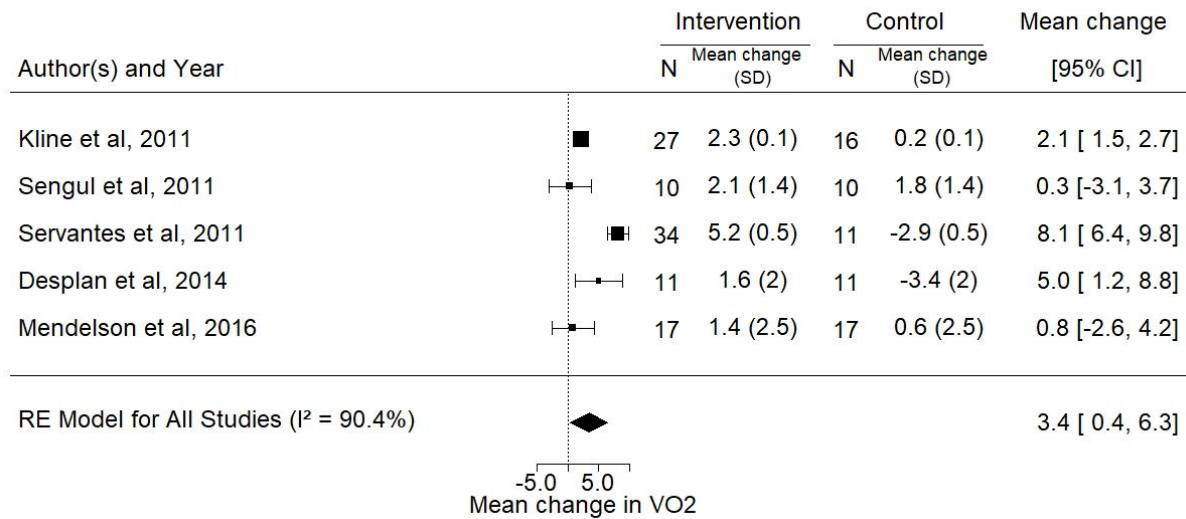


Figure 7. Forest plot for the mean change in BMI (kg/m^2) following exercise training. The diamond reflects the 95% confidence interval of the pooled estimate of mean difference.

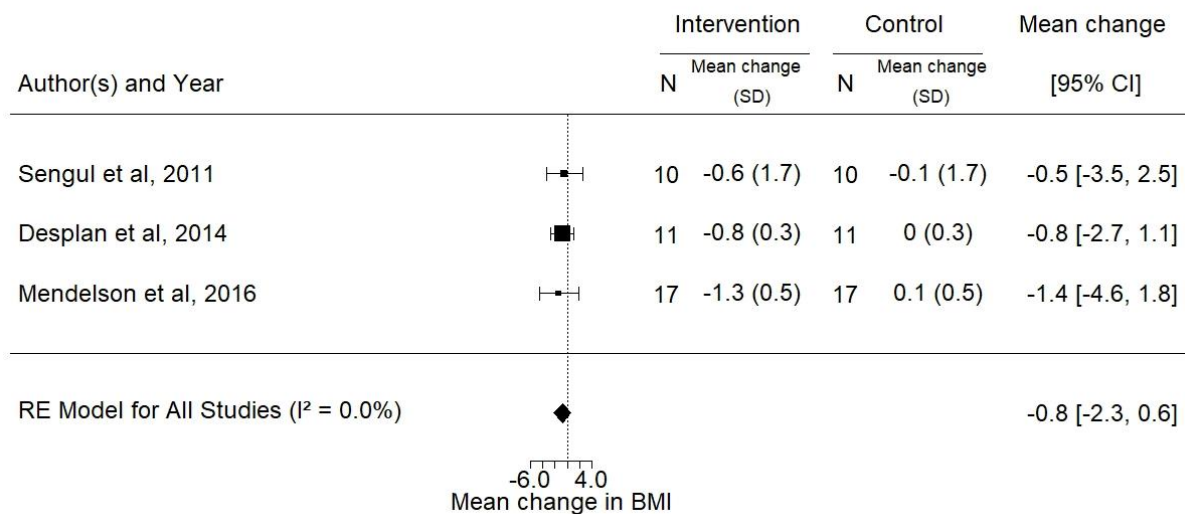


Figure S1. Funnel spot for studies reporting steps per day

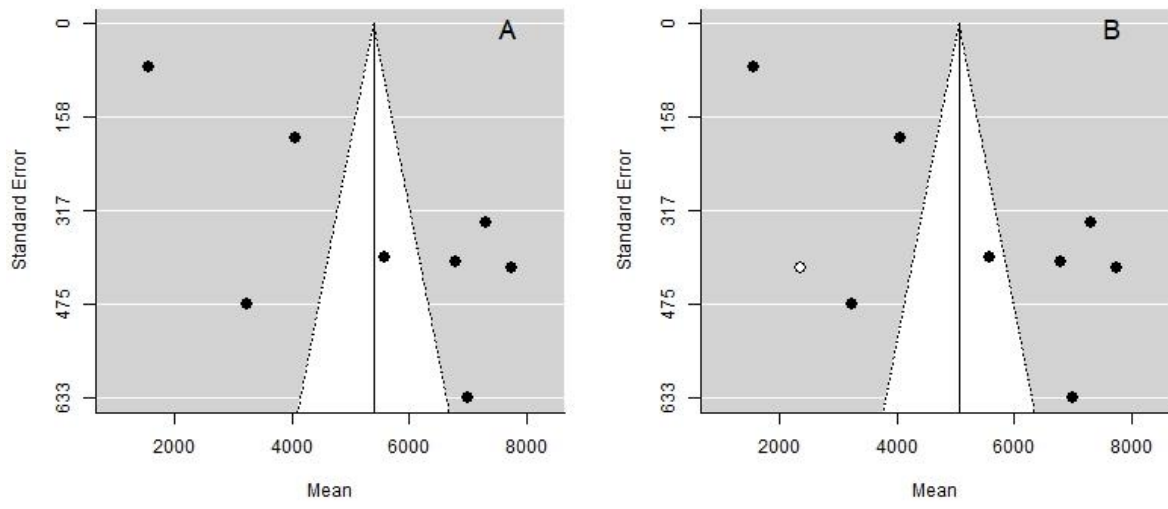


Table 1. Summary of findings reporting objectively measured steps per day.

Author, year [reference number]	Design	Participant s	AHI cutoff , events/h	Sample size	Mean AHI (SD), events/h	Mean age (SD), years	Mean BMI (SD), kg/m ²	Men, n (%)	Measuring device	Wear time	Main findings [steps per day, mean (SD)]
Chasens et al. 2011 [7]	Regression study	OSA	≥ 5	37	21.7 (25.4)	49.5 (11.5)	34.0 (7.4)	19 (53)	SenseWear Armband	7 days	6988 (3852)
Kline et al. 2011 [38]	Baseline data from RCT	OSA	≥ 15	43	29.3 (4.1)*	46.9 (1.2)*	34.8 (0.9)*	24 (56)*	Pedometer NL-1000.	7-14 days	5580 (2584)
Diamanti et al. 2013 [43]	Pre-Post CPAP study	OSA	≥ 15	24	37.5 (22.7)	51.9 (10.6)	34.4 (6.5)	20 (83)	PAL lite	7 days	3250 (2327)
Igelstrom et al. 2014 [79]	Regression study	OSA	≥ 15	63	41.7 (20.9)	55 (12)	35 (5)	58 (80)	SenseWear Armband	4 days	7734 (3528)
Verwimp et al. 2013 [27]	Regression study	OSA	> 20	75	54 (24- 108)**	51.0 (10.0)	36.0 (7.0)	40 (53)	SenseWear Armband	7 days	6796 (3493)
Mendelson et al. 2014 [29]	Baseline data from RCT	OSA and high CDV risk	≥10	107	39 (16.7)	63 (9)	29.9 (4.8)	89 (83)	SenseWear Armband	3 days	7310 (3490)
Bamberg et al. 2015 [78]	Case-control	OSA	> 15	107	32.8 (4.3)	56.1 (3.9)	35.2 (2.0)	N/A	SenseWear Armband	24 hours	1570 (761)
Mendelson et al. 2016 [28]	Baseline data from RCT	OSA with CAD	> 15	36	31.2 (15.5)	62.6 (9.4)	28.0 (4.3)	30 (88)	Pedometer Omron HJ- 320	7 days	4064 (1131)

AHI: apnea-hypopnea index; BMI: body mass index

* Data presented by author as mean ± standard error, which we converted to mean ± standard deviation for the statistical analysis

** Data presented by author as median (min-max)

Table 2: Quality assessment of **physical activity studies** according to the adapted version of the Newcastle-Ottawa scale

Author, year [reference number]	Sample selection	Comparability	Evaluation of outcome	Total score
Bamberg et al. 2015 [78]	**	**	*	5
Chasens et al. 2011 [7]	*	*	**	4
Diamanti et al. 2013 [43]	*	*	**	4
Igelstrom et al. 2013 [79]	**	**	*	5
Kline et al. 2011 [38]	*	**	**	5
Mendelson et al. 2014 [29]	*	**	*	4
Mendelson et al. 2016 [28]	*	*	**	4
Verwimp et al. 2013 [27]	*	*	**	4

Table 3: Baseline characteristics of RCTs examining the effects of exercise training

Author, year [reference number]		N	Mean AHI (SD), events/h	Mean age (SD), years	Mean BMI (SD), kg/m²	Men, n (%)	Jadad score
Kline et al. 2011 [38] *	Exercise Group	27	32.2 (5.6)	47.6 (1.3)	35.5 (1.2)	15 (56)	3
	Control Group	16	24.4 (5.6)	45.9 (2.2)	33.6 (1.4)	9 (56)	
Sengul et al. 2011 [80]	Exercise Group	10	15.2 (5.4)	54.4 (6.6)	29.8 (2.7)	10 (100)	0
	Control Group	10	17.9 (6.5)	48.0 (7.5)	28.4 (5.4)	10 (100)	
Servantes et al. 2011 [82]	Exercise Group 1	17	25.5 (24.7)	51.8 (9.8)	26.9 (4.7)	8 (47)	3
	Exercise Group 2	17	26.4 (17.6)	50.8 (9.5)	28.0 (4.4)	8 (47)	
	Control Group	11	22.8 (17.4)	53.0 (8.2)	27.7 (3.7)	5 (46)	
Ackel-D'Elia et al. 2012 [81]	Exercise Group	13	40.5 (22.9)	48.4 (9.2)	28.0 (3.1)	13 (100)	1
	Control Group	19	42.3 (21.6)	49.5 (7.7)	28.5 (2.2)	19 (100)	
Desplan et al. 2014 [44]	Exercise Group	11	40.6 (19.4)	Not reported	29.9 (3.4)	Not reported	4
	Control Group	11	39.8 (19.2)		31. (2.5)		
Mendelson et al. 2016 [28]	Exercise Group	17	31.1 (12.9)	63.8 (8.0)	28.6 (4.5)	16 (94)	5
	Control Group	17	28.1 (13.5)	59.6 (11.8)	26.2 (3.9)	14 (82)	

AHI: apnea-hypopnea index; BMI: body mass index

* Data presented by author as mean ± standard error, which we converted to mean ± standard deviation for the statistical analysis

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table S1. PRISMA Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	2, 6
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	6, 7
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6, 7, 8
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Online supplement

OSA and physical activity (soumis à Respirology)

Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	6-8
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	7-8
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	8
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	8-9
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	9
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.	9

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	9
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	9
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	10, 11
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	10, 11
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	10, 11
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	10, 11 Fig2-7
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	10, 11 Fig2-7

OSA and physical activity (soumis à Respirology)

Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	10, 11
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	10, 11
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	13-22
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	21
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	22, 23
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	1

OSA and physical activity (soumis à Respirology)

Sample search strategy in Pubmed/Medline

Date: 17/02/2017

"Sleep Apnea Syndromes"[MeSH] OR "Sleep Apnea Syndromes"	28546
Sleep Apnea, Obstructive[Mesh] OR "Sleep Apnea, Obstructive"	14319
Sleep disordered breathing	30180
# 1 or 2 or 3	30195
Actigraphy[Mesh] OR "Actigraphy"	3904
Exercise [Mesh] OR "Exercise"	340027
Sports[Mesh] OR "Sports"	226482
Walking[Mesh] and "Walking"	29366
Accelerometer	6812
Actigraph*	5390
Physical Activity	441078
#5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	555641
Combined Search #4 AND #12	888

**Quality assessment criteria used for cross-sectional studies through a modified version of
Newcastle-Ottawa Scale for observational studies**

Sample Selection Criteria (max 2 *)

1) Diagnosis of obstructive sleep apnea

- a) Clinical polysomnography or polygraphy
- b) yes, eg record linkage or based on self-reports
- c) no description

2) Representativeness and selection of patients with OSA

- a) consecutive or obviously representative series of cases
- b) potential for selection biases or not stated

Comparability on the basis of the design or analysis (max 2 *)

1) Comparability on the basis of the design or analysis

- a) study controls for *co-morbidities (except obesity)*
- b) study provides an explicit cut-off value for BMI

Evaluation of outcome (exercise tolerance or physical activity) (max 2 *)

1) Assessment of outcome

- a) validated measure (*objective measure of physical activity*)
- b) *length of physical activity measure* (≥ 7 days)

Table S1. Characteristics of exercise interventions in randomized trials

Author, year [reference number]	Description of exercise intervention	Length of intervention
Kline et al. [38]	<ul style="list-style-type: none"> • 150 min per week of aerobic exercise (treadmill, elliptical, recumbent bicycle) performed at 60% of heart rate reserve, 4 days/week • On 2 days/week, resistance training (2 sets of 10-12 repetitions of 8 exercises) 	12 weeks
Sengul et al. 2011 [80]	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobic exercise (treadmill, cycle ergometer) performed at 60-70 % of VO₂peak for 60-90 min/session, 3 days/week • 15-30 min of breathing exercises on 3 days/week 	12 weeks
Servantes et al. 2011 [82]	<ul style="list-style-type: none"> • Group I: 30-45 min of aerobic exercise, performed at the heart rate corresponding to the anaerobic threshold, 3 days/week for weeks 1-8, 4 days/week for weeks 9-12 • Group II: 30-45 min of aerobic exercise performed at the heart rate corresponding to the anaerobic threshold + resistance exercise, 3 sets of 8-12 repetitions for 7 exercises, 3 days/week for weeks 1-8, 4 days/week for weeks 9-12 	12 weeks
Ackel-D'Elia et al. 2012 [81]	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobic exercise (walk and run) for 1 hour at 85% of the anaerobic threshold, 3 days/week 	8 weeks
Desplan et al. 2014 [44]	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobic exercise (cycle ergometer) for 45 mins/session at the anaerobic threshold, 6 sessions/week • Resistance training, 30 mins/session, 6 sessions/week 	4 weeks
Mendelson et al. 2016 [28]	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobic exercise (walk) for 30 mins/session, performed at 60% peak oxygen consumption, 5 sessions/week 	4 weeks

REFERENCES

1. Tamisier, R., et al., *14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans*. Eur Respir J, 2011. **37**(1): p. 119-28.
- *2. Levy, P., et al., *Obstructive sleep apnoea syndrome*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15015.
3. Caspersen, C.J., K.E. Powell, and G.M. Christenson, *Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research*. Public Health Rep, 1985. **100**(2): p. 126-31.
4. Kraus, W.E., et al., *The National Physical Activity Plan: a call to action from the American Heart Association: a science advisory from the American Heart Association*. Circulation, 2015. **131**(21): p. 1932-40.
5. Kline, C.E., *The bidirectional relationship between exercise and sleep: Implications for exercise adherence and sleep improvement*. Am J Lifestyle Med, 2014. **8**(6): p. 375-379.
6. Sherrill, D.L., K. Kotchou, and S.F. Quan, *Association of physical activity and human sleep disorders*. Arch Intern Med, 1998. **158**(17): p. 1894-8.
7. Chasens, E.R., et al., *Subjective and objective appraisal of activity in adults with obstructive sleep apnea*. Journal of Aging Research, 2011. **2011**.
8. Peppard, P.E., et al., *Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults*. Am J Epidemiol, 2013. **177**(9): p. 1006-14.
9. Hong, S. and J.E. Dimsdale, *Physical activity and perception of energy and fatigue in obstructive sleep apnea*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2003. **35**(7): p. 1088-1092.
10. Rosenzweig, I., et al., *Sleep apnoea and the brain: a complex relationship*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(5): p. 404-14.
11. Donnelly, J.E., 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. **41**(2): p. 459-71.
12. Cornelissen, V.A. and R.H. Fagard, *Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Hypertens, 2005. **23**(2): p. 251-9.
- *13. Schuler, G., V. Adams, and Y. Goto, *Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives*. Eur Heart J, 2013. **34**(24): p. 1790-9.
14. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration*. BMJ, 2009. **339**: p. b2700.
15. Tudor-Locke, C., et al., *Revisiting "how many steps are enough?"*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(7 Suppl): p. S537-43.
16. Wells, G.A., et al., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

OSA and physical activity (soumis à *Respirology*)

17. Jadad, A.R., et al., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* Control Clin Trials, 1996. **17**(1): p. 1-12.
18. Juni, P., et al., *The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis.* JAMA, 1999. **282**: p. 1054-1060.
19. Morris, S.B., *Estimating effect sizes from pretest-posttest-control group designs.* Organizational Research Methods, 2008. **11**(2): p. 364-386.
20. DerSimonian, R. and R. Kacker, *Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update.* Contemp Clin Trials, 2007. **28**(2): p. 105-14.
21. Higgins, J.P., et al., *Measuring inconsistency in meta-analyses.* BMJ, 2003. **327**(7414): p. 557-60.
22. Viechtbauer, W., *Conducting meta-analyses in R with the metafor package.* Journal of Statistical Software, 2010. **36**(3): p. 1-48.
- *23. Haskell, W.L., 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**(9): p. 1081-93.
24. DeLany, J.P., et al., *High energy expenditure masks low physical activity in obesity.* Int J Obes (Lond), 2013. **37**(7): p. 1006-11.
25. Quan, S.F., et al., *Association of physical activity with sleep-disordered breathing.* Sleep and Breathing, 2007. **11**(3): p. 149-157.
26. Mendelson, M., et al., *Low physical activity is a determinant for elevated blood pressure in high cardiovascular risk obstructive sleep apnea.* Respiratory Care, 2014. **59**(8): p. 1218-1227.
27. Verwimp, J., L. Ameye, and M. Bruyneel, *Correlation between sleep parameters, physical activity and quality of life in somnolent moderate to severe obstructive sleep apnea adult patients.* Sleep and Breathing, 2013. **17**(3): p. 1039-1046.
- *28. Mendelson, M., et al., *Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: A randomised trial.* European Respiratory Journal, 2016. **48**(1): p. 142-150.
- *29. Mendelson, M., et al., *CPAP treatment supported by telemedicine does not improve blood pressure in high cardiovascular risk OSA patients: a randomized, controlled trial.* Sleep, 2014. **37**(11): p. 1863-70.
30. Alonso-Fernández, A., et al., *Obstructive sleep apnoea-hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise.* European Heart Journal, 2006. **27**(2): p. 207-215.
31. Beitler, J.R., et al., *Obstructive sleep apnea is associated with impaired exercise capacity: A cross-sectional study.* Journal of Clinical Sleep Medicine, 2014. **10**(11): p. 1199-1204.
32. Hargens, T.A., et al., *Attenuated heart rate recovery following exercise testing in overweight young men with untreated obstructive sleep apnea.* Sleep, 2008. **31**(1): p. 104-10.
33. Rizzi, C.F., et al., *Does obstructive sleep apnea impair the cardiopulmonary response to exercise?* Sleep, 2013. **36**(4): p. 547-53.
34. Lin, C.C., et al., *Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome.* Respiratory Physiology and Neurobiology, 2006. **150**(1): p. 27-34.

OSA and physical activity (soumis à *Respirology*)

35. Ucock, K., et al., *Aerobic and anaerobic exercise capacities in obstructive sleep apnea and associations with subcutaneous fat distributions*. *Lung*, 2009. **187**(1): p. 29-36.
36. Vanhecke, T.E., et al., *Cardiorespiratory fitness and obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients*. *Chest*, 2008. **134**(3): p. 539-45.
37. West, S.D., et al., *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**(9): p. 1056-1058.
- *38. Kline, C.E., et al., *The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: A randomized controlled trial*. *Sleep*, 2011. **34**(12): p. 1631-1640.
- *39. Igelstrom, H., et al., *Tailored behavioral medicine intervention for enhanced physical activity and healthy eating in patients with obstructive sleep apnea syndrome and overweight*. *Sleep Breath*, 2014. **18**(3): p. 655-68.
40. Mantoani, L.C., et al., *Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review*. *Eur Respir J*, 2016. **48**(1): p. 69-81.
41. Bock, B.C., et al., *Program participation and physical activity maintenance after cardiac rehabilitation*. *Behav Modif*, 2003. **27**(1): p. 37-53.
42. Warren, J.M., et al., *Assessment of physical activity - a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010. **17**(2): p. 127-39.
43. Diamanti, C., et al., *Depression, physical activity, energy consumption, and quality of life in OSA patients before and after CPAP treatment*. *Sleep and Breathing*, 2013. **17**(4): p. 1159-1168.
- *44. Desplan, M., et al., *A comprehensive rehabilitation program improves disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome: A pilot randomized controlled study*. *Sleep Medicine*, 2014. **15**(8): p. 906-912.
45. Chen, K.Y. and D.R. Bassett, Jr., *The technology of accelerometry-based activity monitors: current and future*. *Med Sci Sports Exerc*, 2005. **37**(11 Suppl): p. S490-500.
46. Plasqui, G., A.G. Bonomi, and K.R. Westerterp, *Daily physical activity assessment with accelerometers: new insights and validation studies*. *Obes Rev*, 2013. **14**(6): p. 451-62.
47. Hart, T.L., et al., *How many days of monitoring predict physical activity and sedentary behaviour in older adults?* *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2011. **8**: p. 62.
48. Brage, S., et al., *Hierarchy of individual calibration levels for heart rate and accelerometry to measure physical activity*. *J Appl Physiol* (1985), 2007. **103**(2): p. 682-92.
49. Aiello, K.D., et al., *Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis*. *Respir Med*, 2016. **116**: p. 85-92.
- *50. Iftikhar, I.H., C.E. Kline, and S.D. Youngstedt, *Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis*. *Lung*, 2014. **192**(1): p. 175-84.
51. Anandam, A., et al., *Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis*. *Sleep Breath*, 2013. **17**(1): p. 227-34.

OSA and physical activity (soumis à *Respirology*)

52. Greenburg, D.L., C.J. Lettieri, and A.H. Eliasson, *Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis*. *Am J Med*, 2009. **122**(6): p. 535-42.
53. Camacho, M., et al., *Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Sleep*, 2015. **38**(5): p. 669-75.
54. Sharples, L.D., et al., *Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea*. *Sleep Med Rev*, 2016. **27**: p. 108-24.
55. Bailly, S., et al., *Obstructive Sleep Apnea: A Cluster Analysis at Time of Diagnosis*. *PLoS One*, 2016. **11**(6): p. e0157318.
56. Kodama, S., et al., *Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis*. *JAMA*, 2009. **301**(19): p. 2024-35.
57. Medicine, A.C.o.S., *ACSM's Metabolic Calculations Handbook*. Philadelphia, PA, 2006. **Lippincott Williams & Wilkins**.
58. McEvoy, R.D., et al., *CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(10): p. 919-31.
- *59. Jullian-Desayes, I., et al., *Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials*. *Sleep Med Rev*, 2015. **21**: p. 23-38.
60. Committee, P.A.G.A., *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
61. Eckel, R.H., et al., *2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation*, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S76-99.
62. Chobanian, A.V., et al., *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. *Hypertension*, 2003. **42**(6): p. 1206-52.
63. Stamler, J., et al., *INTERSALT study findings. Public health and medical care implications*. *Hypertension*, 1989. **14**(5): p. 570-7.
64. Boule, N.G., et al., *Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials*. *JAMA*, 2001. **286**(10): p. 1218-27.
65. Way, K.L., et al., *The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Diabetes Metab J*, 2016. **40**(4): p. 253-71.
66. Pamidi, S. and E. Tasali, *Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link?* *Front Neurol*, 2012. **3**: p. 126.
67. Gordon, B., S. Chen, and J.L. Durstine, *The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond*. *Curr Sports Med Rep*, 2014. **13**(4): p. 253-9.
68. Coughlin, S.S. and J. Stewart, *Use of Consumer Wearable Devices to Promote Physical Activity: A Review of Health Intervention Studies*. *J Environ Health Sci*, 2016. **2**(6).

OSA and physical activity (soumis à Respirology)

69. Allet, L., et al., *Wearable systems for monitoring mobility-related activities in chronic disease: a systematic review*. Sensors (Basel), 2010. **10**(10): p. 9026-52.
70. Benzo, R., *Activity monitoring in chronic obstructive pulmonary disease*. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2009. **29**(6): p. 341-7.
71. Chiauzzi, E., C. Rodarte, and P. DasMahapatra, *Patient-centered activity monitoring in the self-management of chronic health conditions*. BMC Med, 2015. **13**: p. 77.
72. Cook, D.J., et al., *Functional recovery in the elderly after major surgery: assessment of mobility recovery using wireless technology*. Ann Thorac Surg, 2013. **96**(3): p. 1057-61.
73. Fanning, J., S.P. Mullen, and E. McAuley, *Increasing physical activity with mobile devices: a meta-analysis*. J Med Internet Res, 2012. **14**(6): p. e161.
74. Conn, V.S., et al., *Meta-analysis of patient education interventions to increase physical activity among chronically ill adults*. Patient Educ Couns, 2008. **70**(2): p. 157-72.
75. Mendoza, L., et al., *Pedometers to enhance physical activity in COPD: a randomised controlled trial*. Eur Respir J, 2015. **45**(2): p. 347-54.
76. Richardson, C.R., et al., *A meta-analysis of pedometer-based walking interventions and weight loss*. Ann Fam Med, 2008. **6**(1): p. 69-77.
77. Demeyer, H., et al., *Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial*. Thorax, 2017. **72**(5): p. 415-423.
78. Bamberg, M., et al., *Relationship between energy expenditure, physical activity and weight loss during CPAP treatment in obese OSA subjects*. Respiratory Medicine, 2015. **109**(4): p. 540-545.
79. Igelstrom, H., et al., *Physical activity and sedentary time in persons with obstructive sleep apnea and overweight enrolled in a randomized controlled trial for enhanced physical activity and healthy eating*. Sleep Breath, 2013. **17**(4): p. 1257-66.
80. Sengul, Y.S., et al., *The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial*. Sleep Breath, 2011. **15**(1): p. 49-56.
81. Ackel-D'Elia, C., et al., *Effects of exercise training associated with continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep Breath, 2012. **16**(3): p. 723-35.
82. Servantes, D.M., et al., *Effects of home-based exercise training for patients with chronic heart failure and sleep apnoea: a randomized comparison of two different programmes*. Clin Rehabil, 2012. **26**(1): p. 45-57.

RÉSUMÉ

Chez l'homme, l'hypoxie correspond à une inadéquation entre les besoins tissulaires et les apports en oxygène. Cet état est une caractéristique commune à l'exposition à l'altitude et au syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), bien que celle-ci soit continue dans le premier cas et intermittente dans le second.

L'hypoxie d'altitude entraîne une altération des performances cognitives et motrices. La réduction de la performance à l'exercice altitude a longtemps été attribuée à une altération du métabolisme musculaire du fait d'une altération de l'apport en oxygène. Les perturbations cérébrales induites par l'hypoxie pourraient également avoir un rôle majeur dans cette limitation.

Le SAOS, véritable enjeu de santé publique, est associé à des troubles cognitifs peuvent ainsi influencer le fonctionnement quotidien des patients souffrant de ce syndrome et résulter en une somnolence diurne excessive, une baisse de la qualité de vie ou encore une réduction de la productivité au travail et des performances scolaires. Le fait que ces altérations cérébrales puissent influencer les capacités motrices et à l'effort des patients atteints d'apnées obstructives du sommeil reste en revanche à investiguer.

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à deux modèles d'exposition hypoxique et à leurs conséquences cérébrales et neuromusculaires. Nous avons tout d'abord étudié l'effet d'une exposition à l'hypoxie d'altitude aigue et prolongée (plusieurs jours) sur la fonction neuromusculaire et ses répercussions à l'exercice chez le sujet sain. Nous avons ensuite étudié l'influence du modèle d'hypoxie intermittente associé au syndrome d'apnées obstructives du sommeil sur la fonction neuromusculaire et la tolérance à l'exercice de ces patients. Nous avons ainsi cherché à caractériser les altérations cérébrales à l'exercice en lien avec ce syndrome et leur réversibilité suite à un traitement en ventilation par pression positive continue.

Chez le sujet sain, nous avons démontré que la performance à l'exercice impliquant une masse musculaire réduite n'était pas limitée par une fatigue centrale accrue après 1 et 5 jours d'exposition à une altitude de 4350 m. Nous avons mis en évidence que la dysfonction musculaire observée chez le patient SAOS est associée à un déficit d'activation supraspinal et une augmentation de l'inhibition intracorticale. De plus, nos résultats suggèrent qu'une altération de la réponse cérébrovasculaire à l'exercice et de la réactivité cérébrovasculaire au CO₂ mesurée au repos puissent impacter négativement la tolérance à l'exercice des patients souffrant d'un SAOS sévère. Ces altérations n'étaient pas corrigées après un traitement de huit semaines par ventilation nocturne en pression positive continue soulignant la nature persistante de ces altérations cérébrales.

Mots-clés: syndrome d'apnées obstructives du sommeil; fonction neuromusculaire; exercice; hypoxie; hypoxie intermittente; cerveau.

ABSTRACT

In humans, hypoxia is defined as the mismatch between tissue requirement and oxygen delivery. This condition is a common feature between high-altitude exposure and obstructive sleep apnea syndrome (OSA), although it is continuous in the first instance and intermittent and nocturnal in the second one.

High-altitude exposure causes an impairment in cognitive and motor performance. The reduction in exercise performance observed under hypoxic condition has been mainly attributed to altered muscle metabolism due to impaired oxygen delivery. However, hypoxia-induced cerebral perturbations may also play a major role in exercise limitation.

OSA, a major public health concern, is associated with cognitive impairment that can alter patients' daytime functioning and result in excessive daytime sleepiness, reduced quality of life and lowered work productivity and school performance. The fact that these cerebral alterations can influence motor and exercise performance in patients with obstructive sleep apnea remains to be investigated.

In this thesis, we investigated two different models of hypoxic exposure and their cerebral and neuromuscular consequences. First, we assessed the effect of acute (several hours) and prolonged (several days) high-altitude exposure on the neuromuscular function and its repercussions during exercise in healthy subject. Then, we then investigated the model of intermittent hypoxia associated with OSA and its influence on the neuromuscular function and exercise tolerance in these patients. We sought to characterize cerebral alterations during exercise associated with this syndrome and their reversibility following continuous positive airway pressure treatment.

In healthy subject, we showed that exercise performance involving a small muscle mass (elbow flexors) was not limited by an exacerbated amount of central fatigue after 1 and 5 days of high-altitude exposure (4,350 m). We highlighted that muscle dysfunction (reduced strength and endurance) was associated with a supraspinal activation deficit and an increase in intracortical inhibition. Moreover, our results suggest that an alteration in cerebrovascular response during exercise may contribute to reduced exercise tolerance observed in patients with severe OSA syndrome. The neuromuscular and cerebrovascular abnormalities were not reversed following an eight-week continuous positive airway pressure treatment, highlighting the persistent nature of the cerebral alterations.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome; neuromuscular function; exercise; hypoxia; intermittent hypoxia; brain.