



HAL
open science

Effets bénéfiques de l'activité physique dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

Mathieu Berger

► To cite this version:

Mathieu Berger. Effets bénéfiques de l'activité physique dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2018. Français. NNT : 2018LYSES009 . tel-02069066v2

HAL Id: tel-02069066

<https://theses.hal.science/tel-02069066v2>

Submitted on 18 Mar 2019

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.



N° d'ordre NNT : 2018LYSES009

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
Opérée au sein de
L'Université Jean Monnet

École Doctorale 488
Science, Ingénierie, Santé

Spécialité de doctorat : Motricité Humaine et Handicap
Disciplines : Exercice – Physiologie Cardiovasculaire – Sommeil

Soutenue publiquement le 3 mai 2018, par :
M. Mathieu BERGER

**Effets bénéfiques de l'activité physique
dans le syndrome d'apnées-hypopnées
obstructives du sommeil**

Devant le jury composé de :

Docteur Raphael Heinzer
Docteur Samuel Vergès
Professeur Pascale Duché
Professeur Frédéric Gagnadoux
Professeur Frédéric Roche

Université de Lausanne, Suisse
Université de Grenoble
Université de Clermont-Ferrand
Université d'Angers
Université de Saint-Etienne

Rapporteur
Rapporteur
Examinatrice
Examineur
Invité

Professeur J-C Barthélémy
Professeur Frédéric Costes

Université de Saint-Etienne
Université de Clermont-Ferrand

Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

RESUMÉ

L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer le bénéfice d'une activité physique régulière sur le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Pour répondre à notre objectif, cinq études ont été conduites pendant cette thèse et seront présentées au cours de ce manuscrit. Ces études se sont déroulées dans deux contextes de pratique distincts : un contexte associatif au sein de la Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire (FFEPGV) et un contexte hospitalier au sein de l'Unité de réhabilitation cardio-respiratoire du CHU de Saint-Etienne.

Notre étude principale, l'étude EXESAS, a évalué le bénéfice d'un programme d'activité physique pratiqué au sein de la FFEPGV (programme *NeuroGyV™*) dans une étude contrôlée randomisée incluant 96 patients avec un SAHOS modéré et âgés de 40 à 80 ans. Nous avons montré que neuf mois de ce programme, incluant trois heures d'activité physique par semaine, permettait de « guérir » 58% des patients du groupe exercice alors que seulement 20% des patients du groupe contrôle ayant bénéficié de conseils diététiques et de recommandations de bonne pratique en activité physique étaient considérés comme guéris (index d'apnées-hypopnées [IAH] < 15 événements/heure). A l'issue du programme, les patients du groupe exercice amélioraient également leur qualité de vie et réduisaient leur somnolence. Au-delà de l'amélioration de l'IAH, nous avons mis en évidence une augmentation de la consommation maximale d'oxygène, suggérant une réduction du risque cardiovasculaire.

L'étude EXESAS s'est par ailleurs intéressée à l'effet du programme *NeuroGyV™* sur l'activité du système nerveux autonome (SNA) mesurée par la variabilité de fréquence cardiaque (VFC). Il a été montré que l'activité du SNA était préservée chez les patients SAHOS ayant bénéficié du programme d'activité physique. En revanche, le groupe contrôle présentait quant à lui une charge hypoxémique plus importante et une variabilité de fréquence cardiaque diminuée, suggérant que le SAHOS et le risque cardiovasculaire associé s'aggravaient spontanément en l'absence d'une activité physique régulière.

Le screening de l'étude EXESAS a permis de réaliser un abstract sur le choix du questionnaire de dépistage du SAHOS le plus pertinent en population générale. Nous avons alors montré que le questionnaire STOP-BANG avait une meilleure sensibilité que le questionnaire de Berlin et qu'il devrait être privilégié en dépistage clinique même si sa spécificité reste faible.

Enfin, nos travaux de recherche en réhabilitation cardiaque ont permis de confirmer le bénéfice du réentraînement à l'effort sur la sévérité du SAHOS et le rééquilibrage du SNA chez des patients coronariens. Par contre, les résultats préliminaires de l'étude RICAOS ont révélé que le renforcement des muscles inspiratoires chez les patients coronariens souffrant d'un SAHOS modéré n'apportait pas de bénéfice supplémentaire par rapport à un programme de réhabilitation cardiaque classique.

En conclusion, l'activité physique régulière réduit efficacement la sévérité du SAHOS chez des patients avec ou sans antécédents cardiaques. Les résultats des différentes études conduites au cours de cette thèse suggèrent que l'activité physique régulière devrait être considérée comme une pierre angulaire dans la prévention et dans la prise en charge des formes légères et modérées.

De futures études devraient être conduites afin d'explorer plus en détail les mécanismes physiologiques sous-jacents et déterminer quels patients doivent bénéficier en priorité de cette alternative thérapeutique.

Mots-clés : apnée du sommeil, activité physique, prévention, risque cardiovasculaire, système nerveux autonome

ABSTRACT

Thesis entitled: “Benefits of physical activity on obstructive sleep apnea”

The main purpose of this thesis was to assess the benefit of regular physical activity on obstructive sleep apnea (OSA). A total of five studies were conducted during this thesis and will be presented during this manuscript. These studies took place in two different practice settings: a community setting within the French Federation of Physical Education and Voluntary Gymnastics (FFEPGV) and an in-hospital setting into the Cardiopulmonary Rehabilitation Unit of the University Hospital of Saint-Etienne.

Our main study, EXESAS, evaluated the benefit of a community physical activity program practiced within the FFEPGV (NeuroGyV™ program) in a randomized controlled trial including 96 patients aged from 40 to 80 years with moderate OSA. We demonstrated that nine months of NeuroGyV™ program, including three hours of physical activity per week, could "cure" (apnea-hypopnea index [IAH] <15 events/hour) 58% of patients in the exercise group while only 20% of patients in the control group who received dietary advice and physical activity recommendations were considered cured. At the end of the program, patients in the exercise group also improved their quality of life and reduced their sleepiness. Beyond the improvement of the AHI, we demonstrated an increase in the maximum oxygen consumption during exercise test, suggesting a cardiovascular risk reduction.

The EXESAS study also investigated the effect of the NeuroGyV™ program on autonomic nervous system (ANS) activity as measured by heart rate variability (HRV). We showed that ANS activity is preserved in OSA patients who benefited from the physical activity program. In contrast, patients in the control group had a greater hypoxemic load and decreased heart rate variability, suggesting that OSA and the associated cardiovascular risk worsened spontaneously in absence of regular physical activity.

The screening of the EXESAS study led to an abstract on the choice of the most relevant OSA screening questionnaire in the general population. We showed that the STOP-BANG questionnaire had a better sensitivity than the Berlin and thus STOP-BANG questionnaire should be preferred in clinical screening even if its specificity remains low.

Finally, our trial in cardiac rehabilitation confirmed the benefit of exercise training on OSA severity and on the rebalancing of ANS in coronary arterial disease (CAD) patients. Yet, preliminary results from the RICAOS study showed that inspiratory muscles training in CAD patients with moderate OSA do not provide additional benefits over a standard cardiac rehabilitation program.

In conclusion, regular physical activity effectively reduces the severity of OSA in patients with or without a history of heart disease. The results of the five studies conducted during this thesis suggest that regular physical activity should be considered as a cornerstone in the prevention and management of mild and moderate forms.

Future studies should be conducted to explore in more detail the underlying physiological mechanisms and determine which patients should better benefit from this therapeutic alternative as a matter of priority.

Keywords: obstructive sleep apnea, physical activity, exercise training, prevention, cardiovascular risk, autonomic nervous system.

LISTE DES PUBLICATIONS

Article publié

Hupin D, Pichot V, Berger M, Liétar C, Poyraz E, Maudoux M, Sforza E, Barthélémy JC, Roche F. *Obstructive sleep apnea syndrome in cardiac rehabilitation patients*. J Clin Sleep Med 2018 [in press]

Articles soumis

Berger M, Barthélémy JC, Hupin D, Raffin J, Dupré C, Costes F, Gaspoz JM, Roche F. *Supervised Community Physical activity for Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial*. Am J Respir Crit Care Med. [submitted]

Berger M, Supervised Community Physical Activity Preserves Heart Rate Variability in Patients with Moderate Obstructive Sleep Apnea. MSSE. [submitted]

Labeix P, Berger M, Féasson L, Court-Fortune I, Costes F. *Quadriceps endurance improvement with application of noninvasive ventilation during exercise in severe COPD patients*. [submitted]

Raffin J, Barthélémy JC, Pichot V, Berger M, Féasson L, Busso T, Da Costa A, Colvez A, Montuy-Coquard C, Thillays M, Poillerat R, Bouvier R, Bongue B, Roche F, Hupin D. *Exercise increases heart rate variability in older people: a systematic review and meta-analysis*. Br J Sports Med. [submitted]

Communications affichées

Berger M, Barthélémy J-C, Hupin D, Labeix P, Donnat M, Iddir H, Costes F, Roche F. *A Supervised Community Physical Activity Program As An Effective Treatment in Moderate Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial*. (**Poster discussion ATS 2018**).

Berger M, Hupin D, Costes F, Raffin J, Chomette-Ballereau S, Labeix P, Donnat M, Iddir H, Sforza E, Barthélémy JC, Roche F. *Effect of a 9-month supervised physical activity program on moderate obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial*. ERJ Open Research 2017 3: P23. (**Sleep and Breathing 2017**).

Labeix P, Berger M, Chafik I, Roche F, Hupin D. *Impact du Renforcement des Muscles Inspiratoires sur les Apnées/hypopnées Obstructives du Sommeil chez le patient coronarien*. (**GERS 2017**).

Labeix P, Berger M, Muti D, Court-Fortune I, Ballereau-Chomette S, Barthélémy JC, Costes F. *The effect of inspiratory pressure support on quadriceps endurance after pulmonary rehabilitation is blunted in severe COPD patients*. European Respiratory Journal 2017 50: OA4670. (**ERS 2017**).

Berger M, Labeix P, Hupin D, Barthélémy J-C, Sforza E, Roche F. *Questionnaire de Berlin versus STOP-BANG dans le dépistage clinique du syndrome d'apnée obstructive du sommeil*. Médecine du Sommeil : 41 13(1):46 March 2016. (**SFRMS 2015**).

Roche F, Berger M, Sforza E, Maudoux D, Chatard C, Barthelemy JC. *Vitamine D plasmatique et pathologies respiratoires du sommeil chez le sujet âgé : données transversales de l'étude de cohorte PROOF SYNAPSE*. Médecine du Sommeil : 41 13(1):46 March 2016. (**SFRMS 2015**).

Berger M, Labeix P, Costes F. *High intensity interval exercise limits oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. (CPBI 2015).*

Labeix P, Berger M, Costes F. *Non-invasive ventilation during exercise prevents quadriceps fatigue in severe COPD patients. European Respiratory Journal 46 (suppl 59) :OA4956 September 2015. (ERS 2015).*

Berger M, Labeix P, Barthelemy JC, Roche F, Costes F. *Heart rate recovery after pulmonary rehabilitation is associated with improvement of autonomic nervous system, quality of life and daily physical activity. European Respiratory Journal 2014 44: P4888. (Poster discussion ERS 2014).*

Berger M, Labeix P, Barthelemy JC, Roche F, Costes F. *Heart rate recovery after pulmonary rehabilitation is associated with improvement of autonomic nervous system, quality of life and daily physical activity. (Journée de la Recherche EDSIS 2014).*

Communications orales

Berger M, Labeix P, Raffin J, Hupin D, Chomette-Ballereau S, Barthélémy J-C, Sforza E, Roche F. *Effet de neuf mois d'un programme d'activité physique dans le traitement du syndrome d'apnées hypopnées du sommeil modéré : une étude contrôlée randomisée. Médecine du Sommeil : 2017 (SFRMS 2016).*

REMERCIEMENTS

Cette thèse est le fruit de quatre années de travail au sein de l'équipe de recherche *Système Nerveux Autonome – Épidémiologie – Physiologie, Ingénierie, Santé (SNA-EPIS)*.

À Monsieur BARTHÉLÉMY,

Votre bonne humeur et votre dynamisme ont participé à mon épanouissement au cours de cette thèse. Je tiens très sincèrement à vous remercier pour votre disponibilité durant ce travail, 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. Vous avez très largement contribué à mes travaux. Je crois que vous mériterez bien quelques jours de repos après cette thèse ! Vos relectures avisées auront alimenté de nombreux débats sur la justesse de chaque mot et la typographie dans la recherche scientifique. Merci pour votre engagement et votre soutien indéfectibles au quotidien.

À Monsieur COSTES,

Merci de m'avoir permis de faire mes premiers pas dans le monde de la recherche en Master 2 et en Thèse. Je vous suis reconnaissant de m'avoir guidé, de m'avoir fait partager votre rigueur et votre intégrité, de m'avoir ouvert à des questionnements théoriques, et de m'avoir appris à donner du sens à mon travail. Vous avez su me pousser à ne pas prendre un résultat comme tel mais à toujours essayer de comprendre les mécanismes physiologiques sous-jacents.

À Monsieur ROCHE,

Merci pour les précieux conseils et la confiance que vous m'avez témoignés durant ces années de thèse. Je vous ai beaucoup cherché dans les couloirs du CHU mais vous vous êtes toujours rendu disponible pour m'écouter malgré un emploi du temps surchargé. Vous avez toujours su trouver les mots justes pour me faire avancer dans ma réflexion. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude d'avoir accepté de partager votre expertise. C'est un honneur d'être votre élève.

À mes rapporteurs,

Monsieur le Docteur Raphael HEINZER,

C'est un immense honneur de vous compter dans ce jury. Je vous remercie d'avoir accepté de porter sur ce travail votre regard d'expert reconnu dans la physiologie respiratoire et l'apnée du sommeil. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Samuel VERGÈS,

C'est un grand honneur que vous me faites d'accepter de juger ce travail. Votre expertise sur l'hypoxie, le sommeil et l'exercice conduira assurément à des échanges très productifs. Merci pour les précieux conseils que vous m'avez apportés lors de mon comité de supervision de thèse. Ils m'ont aidé à mener à terme mes travaux de recherche.

À mes examinateurs,

Monsieur le Professeur Frédéric GAGNADOUX,

C'est un grand honneur que vous me faites de prendre part à mon jury de thèse et d'examiner ce travail. Votre expertise dans la prise en charge de l'apnée du sommeil est un atout pour ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

Madame le Professeur Pascale DUCHÉ,

C'est un plaisir sincère de vous compter dans mon jury de thèse. J'ai fortement apprécié vos cours à la faculté de STAPS et je suis sûr que votre expertise dans l'activité physique et le sommeil offrira des échanges très enrichissants.

*Que cette thèse soit pour moi l'occasion de vous exprimer toute ma reconnaissance.
Je suis fier de vous compter tous les sept dans mon jury de thèse.*

À la Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire,

Je tiens à remercier plus particulièrement Françoise Sauvageot, Patricia Morel, François Fauvel, Nicolas Muller, Séverine Vidal, Dominique Lucas, Alexandre Eriani, le COREG AURA, le CODEP 42, les clubs et éducateurs sportifs de Feurs, Riorges, Saint-Priest-en-Jarez et Unieux. Par ces quelques mots, je tiens à vous adresser toute ma reconnaissance d'avoir accepté de nous suivre dans ce projet. Je tiens également à vous remercier sincèrement pour votre soutien financier et pour la confiance que vous m'avez accordés pendant ces quatre années de thèse.

Ce travail n'aurait pu aboutir sans soutien financier,

Je tiens donc à remercier sincèrement la FFEPGV, le CHU de Saint-Etienne et l'ALLP pour le financement d'une partie de ce projet. Je tiens également à remercier Resmed, Vitalaire et Vivisol pour le prêt de matériel qui a été essentiel au bon déroulé de nos études. Merci à Monsieur Roche et Monsieur Barthélémy qui se démenent pour que je puisse travailler sereinement, je vous suis profondément reconnaissant de votre soutien.

À tous les participants de l'étude EXESAS,

Un grand merci pour votre engagement et votre disponibilité, pour votre confiance et votre enthousiasme tout au long de l'étude

À tous les membres de l'équipe d'accueil SNA-EPIS et à l'équipe du centre VISAS,

Merci pour votre sympathie et votre bonne humeur, vos gâteaux et chocolats... mais aussi pour votre aide statistique, informatique, technique, scientifique...

À Mathilde Donnat, Hayet Iddir, et Arnaud Garcin,

Vous avez eu la rude tâche de me supporter. Vous êtes d'une efficacité redoutable. Cette thèse n'aurait pu être réalisée sans votre aide précieuse. Ce travail est aussi le vôtre.

À mes parents, ma famille, mon astic et mes amis,

Vous allez enfin savoir en quoi consiste mon travail !
Vous êtes mon équilibre. Merci d'être là.

“Se hace camino al andar” (Le chemin se crée en marchant) – Antonio Machado

“I sleep but my heart waketh”

*(Je dors mais mon cœur veille)
Song of Solomon 5:2
King James Version*

AVANT PROPOS

« Un tiers de la vie d'un adulte se passe dans un « état » différent de celui enseigné dans les facultés de médecine [...]. Police, pompiers, services d'urgence ont appris, de par l'expérience, que les infarctus du myocarde et les accidents cérébro-vasculaires survenaient en majorité entre 5 et 10 heures du matin. Et il y a des raisons bien précises pour cette éclosion. Lorsque l'on connaît le coût d'un de ces accidents, la prévention semble être une approche très valable, particulièrement à une époque où les pays occidentaux ont du mal à offrir à leur population une couverture de santé qui ne grève pas de trop le produit national brut. Il est donc grand temps, une fois encore, que cet aspect important de la santé de l'individu soit envisagé au niveau les plus élevés. La production industrielle, la croissance de l'enfant, l'éducation, la performance sportive, la qualité de vie des gens âgés, la prévention routière, la prévention de l'accident cardiaque ou cérébro-vasculaire sont quelques-unes des rubriques où la médecine du sommeil est directement impliquée. »

Christian GUILLEMINAULT

Mars 1994

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	25
CONTEXTE THÉORIQUE	29
CHAPITRE 1 – DU SOMMEIL NORMAL AU SOMMEIL PATHOLOGIQUE	31
1. Physiologie du sommeil normal	31
1.1. Les différents stades du sommeil	31
1.2. Composition d'un cycle de sommeil	32
1.3. La régulation circadienne et homéostatique du sommeil.....	33
2. Le sommeil pathologique.....	34
CHAPITRE 2 – LE SYNDROME D'APNÉES-HYPOPNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ... 37	37
1. Terminologie et historique de l'apnée du sommeil.....	37
2. Définition et caractéristiques essentielles du SAHOS	39
2.1. Définition	39
2.2. Définition des évènements respiratoires anormaux.....	41
2.3. Évaluation de la somnolence.....	41
2.4. Diagnostic du SAHOS.....	42
2.4.1. Polysomnographie.....	43
2.4.2. Polygraphie ventilatoire	44
3. Épidémiologie.....	45
3.1. Prévalence.....	45
3.2. Incidence.....	48
3.3. Facteurs de risques associés	48
3.3.1. Sexe.....	49
3.3.2. Âge.....	49
3.3.3. Obésité	50
3.3.4. Facteurs anatomiques et génétiques	51
3.3.5. Drogues	51
3.3.6. Hypertension.....	52
3.3.7. Maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires	52
3.3.8. Syndrome métabolique et diabète	53
3.4. Impact économique	54
3.4.1. Coûts directs du SAHOS.....	54
3.4.2. Coûts indirects du SAHOS.....	55
4. Pathogénèse du SAHOS.....	56
4.1. Facteurs anatomiques.....	56
4.1.1. Anatomie des voies aériennes supérieures.....	56
4.1.2. Mesure de la collapsibilité pharyngée	58
4.1.3. Déterminants anatomiques du calibre des VAS.....	59
4.2. Facteurs neuromusculaires	60
4.3. Instabilité du contrôle ventilatoire.....	62
4.3.1. Variation de pression partielle en O ₂ et CO ₂	62
4.3.2. Gain de boucle.....	63
4.4. Seuil d'éveil	65
4.5. Une neuropathie / myopathie pharyngée ?.....	66
4.6. Facteurs génétiques	67
5. Mécanismes physiologiques sous-jacents aux facteurs de risque épidémiologiques.....	69
5.1. Le sexe.....	69
5.2. L'âge.....	69
5.3. Obésité.....	70
6. Processus physiopathologiques associés.....	72
6.1. Activation chémoréflexe tonique	72
6.2. Variabilité de fréquence cardiaque réduite	73

6.3.	Inflammation systémique.....	74
6.4.	Stress oxydatif.....	75
6.5.	Dysfonction endothéliale.....	75
6.6.	Changement de pression intra-thoracique.....	76
7.	Conséquences systémiques du SAHOS.....	77
7.1.	Conséquences à court terme.....	77
7.1.1.	Somnolence diurne excessive.....	77
7.1.2.	Impact du SAHOS au travail.....	77
7.1.3.	Accidents de la route et SAHOS.....	77
7.2.	Conséquences métaboliques.....	78
7.3.	Conséquences cardiovasculaires.....	79
7.3.1.	Hypertension.....	79
7.3.2.	Maladies coronariennes et insuffisance cardiaque.....	80
7.3.3.	Accidents vasculaires cérébraux.....	81
7.3.4.	Troubles du rythme cardiaque.....	82
7.3.5.	Hypertension artérielle pulmonaire.....	83
7.3.6.	Résumé.....	84
7.4.	Mortalité.....	85
8.	Traitements.....	86
8.1.	Pression Positive Continue.....	86
8.2.	Orthèse d'avancée mandibulaire.....	88
8.3.	Traitements alternatifs.....	90
8.3.1.	Chirurgie.....	90
8.3.2.	Traitement positionnel.....	91
8.3.3.	Réduction pondérale.....	91
8.3.4.	Neurostimulation neuromusculaire.....	92
8.3.5.	Traitements médicamenteux.....	93
8.3.6.	Supplémentation en oxygène.....	93
8.4.	Conclusion.....	93
CHAPITRE 3 – SAHOS ET ACTIVITÉ PHYSIQUE.....		95
1.	Activité physique : définition et évaluation, bénéfiques et recommandations.....	97
1.1.	Définitions.....	97
1.1.1.	Activité physique et Sport.....	97
1.1.2.	Inactivité et sédentarité.....	98
1.1.3.	Condition physique.....	99
1.1.4.	Intensité d'AP.....	99
1.2.	Méthode de mesure de l'AP.....	101
1.2.1.	Méthodes objectives.....	101
1.2.2.	Méthodes déclaratives.....	102
1.3.	Effets de l'activité physique et de la sédentarité sur la santé en général.....	103
1.3.1.	Effet de l'AP sur la santé.....	103
1.3.2.	Effet de la sédentarité sur la santé.....	106
1.4.	Recommandations en AP.....	108
2.	Relation entre l'activité physique et le sommeil.....	110
2.1.	Influence de l'activité physique sur le sommeil.....	110
2.2.	Influence du sommeil sur l'activité physique.....	110
3.	Relation entre niveau d'activité physique et SAHOS.....	111
4.	Caractéristiques de la réponse cardiorespiratoire à l'exercice dans le SAHOS.....	113
4.1.	$\dot{V}O_{2max}$	113
4.2.	Réponse hémodynamique.....	115
4.3.	Mécanismes physiopathologiques sous-jacents.....	115
5.	Effet d'une activité physique régulière dans le SAHOS.....	118
5.1.	PPC + Exercice.....	118
5.2.	Prise en charge diététique + Exercice.....	119
5.3.	Thérapie myofonctionnelle.....	121
5.4.	Exercice seul.....	122
6.	Mécanismes physiologiques sous-jacents au bénéfice de l'exercice.....	130

OBJECTIF PRINCIPAL	135
CONTEXTE OPÉRATOIRE.....	139
RÉSULTATS.....	143
1. Étude 1 – Bénéfice d’une activité physique communautaire dans le traitement du SAHOS modéré (étude EXESAS).....	145
1.1. Résumé	145
1.2. Article soumis	146
2. Étude 2 – Amélioration de la variabilité de fréquence cardiaque par l’activité physique chez les patients souffrant de SAHOS.....	169
2.1. Résumé	169
2.2. Article soumis	170
3. Étude 3 – Questionnaire de BERLIN versus STOP-BANG dans le dépistage clinique du syndrome d’apnée obstructive du sommeil (Abstract).....	191
3.1. Résumé	191
3.2. Poster congrès SFRMS 2015	192
4. Étude 4 – Bénéfice de la réhabilitation cardiaque sur le SAHOS et l’activité du SNA chez des patients post-infarctus	193
4.1. Résumé	193
4.2. Article publié.....	194
5. Étude 5 – Impact du renforcement des muscles inspiratoires du patient coronarien sur le SAHOS (Abstract – étude RICAOS)	196
5.1. Résumé	215
DISCUSSION GÉNÉRALE	219
PERSPECTIVES DE RECHERCHE	229
1. Analyses complémentaires de l’étude EXESAS.....	231
2. Étude Follow-EXESAS.....	232
3. Méta-analyse sur données individuelles – capacité d’exercice dans le SAHOS	232
4. Étude FireSleep.....	236
5. E-questionnaire d’activité physique.....	238
6. Perspectives personnelles.....	238
CONCLUSION.....	241
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	245

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AIT	Accident ischémique transitoire
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire
AOS	Apnée obstructive du sommeil
AP	Activité physique
APMV	Activité physique modérée à vigoureuse
APOE	Apolipoprotéine E
AVC	Accident vasculaire cérébral
BRS	Baroréflexe spontanée
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIFRE	Convention industrielle de formation pour la recherche
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CPP	Comité de protection des personnes
CRP	Protéine C réactive
CO ₂	Dioxyde de carbone
DIP	Données individuelles des patients
DRO	Dérivés réactifs de l'oxygène
DTN	Direction Technique Nationale
ECG	Électrocardiogramme
EEG	Électroencéphalogramme
EFR	Exploration fonctionnel respiratoire
EMG	Électromyogramme
ESS	Epworth Sleepiness Scale / Echelle de somnolence d'Epworth
ET-1	Endothéline-1
FC	Fréquence cardiaque
FCR	Fréquence cardiaque de récupération
FFEPGV	Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire
GB	Gain de boucle
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
HR	Hazard-ratio
IAH	Index d'apnées hypopnées par heure
IC	Intervalle de confiance
ICER	Incremental cost effectiveness ratio / ratio coût-efficacité différentielle
IDO	Index de désaturation en oxygène par heure
IL-1	Interleukine-1
IL-6	Interleukine-6
IMC	Indice de masse corporelle
LFnu	normalized low-frequency / basses fréquences normalisées
MET	Metabolic Equivalent of Task, unité d'intensité de l'activité physique
NO	Monoxyde d'azote

OAM	Orthèse d'avancée mandibulaire
O ₂ ⁻	Anion superoxyde
OR	Odd ratio
PA	Pression artérielle
PaCO ₂	Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel
P _{crit}	Pression critique de fermeture des voies aériennes
PCO ₂	Pression partielle en dioxyde de carbone
PE _{max}	Pression expiratoire maximale
PI _{max}	Pression inspiratoire maximale
PO ₂	Pression partielle en oxygène
PPC	Pression positive continue
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index / Index de qualité de sommeil de Pittsburgh
QALY	Quality-adjusted life year / années de vies pondérées par la qualité
SAHOS	Syndrôme d'apnées hypopnées obstructives du sommeil
SDIS 42	Service Départemental d'Incendie et de Secours de la Loire
SHHS	Sleep Heart Health Study
SNA	Système nerveux autonome
SNP	Système nerveux parasympathique
SNS	Système nerveux sympathique
SP	Sapeur-pompier
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
SpO ₂	Saturation artérielle en oxygène par oxymétrie de pouls
SPP	Sapeur-pompier professionnel
SPV	Sapeur-pompier volontaire
TILE	Test itératif de latence d'endormissement
TME	Test de maintien d'éveil
TRS	Troubles respiratoires du sommeil
UPPP	Uvulo-palato-pharyngoplastie
VA	Voies aériennes supérieures
VE	Ventilation minute
VFC	Variabilité de fréquence cardiaque
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VO _{2max}	Consommation maximale d'oxygène
VPA	Variabilité de pression artérielle
WSCS	Wisconsin Sleep Cohort Study

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Exemple de tracés électroencéphalographiques obtenus pendant les différents stades de veille et de sommeil.....	32
Figure 2.	Hypnogramme du sommeil.....	33
Figure 3.	Influence des processus circadiens sur l'éveil et le sommeil	34
Figure 4.	Joe Pickwick - Charles Dickens (1837).....	38
Figure 5.	Représentation schématique de la population atteinte par le SAHOS.....	40
Figure 6.	Schéma montrant l'obstruction partielle et complète des VAS déterminant respectivement une hypopnée et une apnée (Somers <i>et al.</i> , 2008).	40
Figure 7.	Exemple de tracés polysomnographiques (Dematteis <i>et al.</i> , 2009).	44
Figure 8.	Prévalence du SAHOS chez l'homme et la femme dans différentes études épidémiologiques.....	47
Figure 9.	Graphique lissé (moyenne mobile sur 5 ans) de la prévalence d'un index d'apnées hypopnées (IAH) ≥ 15 par âge. (Young <i>et al.</i> , 2002).	50
Figure 10.	Prévalence du SAHOS dans les maladies cardiovasculaires (Javaheri <i>et al.</i> , 2017)	53
Figure 11.	Représentation sagittale médiane (A) et para-sagittale (B) de l'anatomie et des muscles dilatateurs des VAS (Kryger <i>et al.</i> , 2005).	57
Figure 12.	Les différentes sévérités des événements respiratoires représentées en fonction de la gravité du collapsus pharyngé (Dematteis <i>et al.</i> , 2009).	57
Figure 13.	Comparaison des valeurs de pression passive de fermeture pharyngée (P_{crit}) entre les sujets normaux, ronfleurs, les patients présentant des hypopnées obstructives et des apnées obstructives. (White, 2006).	58
Figure 14.	Représentation schématique de l'interaction entre le tissu mou, le compartiment osseux et leur effet combiné sur la taille des VAS (Watanabe <i>et al.</i> , 2002).	59
Figure 15.	Réponse du muscle génioglosse à une pression négative de l'épiglotte au cours du sommeil lent chez deux individus (White, 2005).	61
Figure 16.	Réponse ventilatoire à une apnée pour (A) un individu avec un gain de boucle (GB) de 0,5 et (B) pour un individu avec un GB de 1 (White, 2005).	64
Figure 17.	Schéma mettant en évidence la pathogénèse de l'apnée du sommeil obstructive cyclique (Dempsey <i>et al.</i> , 2010).	68
Figure 18.	Résumé des possibles relations réciproques entre l'obésité et le SAHOS (Ong <i>et al.</i> , 2013).	71
Figure 19.	Enregistrement du système nerveux autonome, de la respiration et de la pression artérielle pendant le stade II de sommeil, montrant des oscillations incessantes de pression artérielle et d'activité sympathique en réponse à des événements obstructifs répétés (Somers <i>et al.</i> , 1995).	72
Figure 20.	Intervalle RR, Pression artérielle systolique et leurs variances, composantes LF et HF normalisées de la variabilité RR chez des sujets contrôles, patients avec SAHOS léger et patients avec SAHOS modéré à sévère (Narkiewicz <i>et al.</i> , 1998a).	74
Figure 21.	Incidence cumulée de l'hypertension chez des sujets sans SAHOS et chez des patients avec SAHOS non-traité (Marin <i>et al.</i> , 2012).	79
Figure 22.	Pourcentage cumulé d'individus avec de nouveaux événements cardiovasculaires fatals (A) et non-fatals (B) dans chacun des cinq groupes étudiés (Marin <i>et al.</i> , 2005).	81

Figure 23. Schéma décrivant les différentes composantes physiopathologiques du SAHOS, l'activation des mécanismes cardiovasculaires, et le développement consécutif de maladies cardiovasculaires avérées (Somers <i>et al.</i> , 2008).....	84
Figure 24. Courbes de Kaplan Meier estimant la probabilité de survie en fonction de la sévérité du SAHOS (Young <i>et al.</i> , 2008).....	85
Figure 25. Schéma illustrant les mécanismes d'action de la pression positive continue (PPC) au niveau des voies aériennes supérieures (VAS).....	86
Figure 26. Schéma illustrant l'ouverture des voies aériennes supérieures avec la mise en place d'une orthèse d'avancée mandibulaire.	89
Figure 27. Schéma illustrant l'anatomie particulière du SAHOS (à droite) avec des larges amygdales, une longue luette et un oropharynx étroit. L'uvulo-palato-pharyngoplastie (à gauche) permet d'élargir l'oropharynx.	90
Figure 28. Schéma montrant le fonctionnement d'un neurostimulateur des voies aériennes supérieures (Strollo <i>et al.</i> , 2014).	92
Figure 29. Définitions essentielles relatives à l'activité physique d'après l'Observatoire national de l'activité physique et de la sédentarité (Praznocy <i>et al.</i> , 2017).....	99
Figure 30. Différentes approches pour mesurer l'activité physique et la sédentarité à l'aide de méthodes déclaratives et objectives (Troiano <i>et al.</i> , 2012)	103
Figure 31. Diminution du risque de maladies chez des individus régulièrement actifs par rapport à des sujets considérés comme sédentaires (Bize, 2012)	104
Figure 32. Courbe dose-réponse estimant le risque relatif de mortalité spécifique à différents niveaux d'activité physique par rapport aux recommandations internationales de 7,5 METs heures par semaine (Arem <i>et al.</i> , 2015).....	105
Figure 33. Effet du temps passé assis et de l'activité physique avec la mortalité toutes causes confondues (Ekelund <i>et al.</i> , 2016).....	107
Figure 34. Pyramide des recommandations en matière d'activité physique (Bize, 2012).....	109
Figure 35. Odds Ratio ajustés pour le SAHOS modéré à sévère chez les hommes et les femmes en fonction de l'activité physique liée au travail et de l'exercice spécifique.....	112
Figure 36. Consommation maximale d'oxygène chez des patients SAHOS et contrôles en fonction de l'obésité (Rizzi <i>et al.</i> , 2013).	114
Figure 37. Schéma décrivant les différents mécanismes par lesquels le SAHOS peut altérer la réponse cardiovasculaire à l'exercice.	118
Figure 38. Index d'apnées hypopnées à l'inclusion et après 4 semaines de réhabilitation dans l'étude de Desplan <i>et al.</i> (2014).	120
Figure 39. Evolution de l'IAH après 12 semaines d'exercice dans l'étude de Kline <i>et al.</i> (2011)	124
Figure 40. Forest plot montrant le changement d'IAH après réentraînement (Iftikhar <i>et al.</i> , 2014).....	126
Figure 41. Cinétique de la réponse inflammatoire induite par l'exercice (Petersen <i>et al.</i> 2005)	132
Figure 42. Effet d'une semaine de marche sur : (A) Le changement de volume de liquide dans les jambes ; (B) le volume d'air pharyngé ; (C) l'IAH (Redolfi <i>et al.</i> 2015)	133
Figure 43. Principales étapes du travail de thèse.....	142
Figure 44. Diagramme de l'étude Follow-EXESAS	232
Figure 45. Page d'accueil questionnaire e-paq	238

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Définition du SAHOS d'après la Société Française de Pneumologie de Langue Française (SPLF 2010)	43
Tableau 2. Conséquences attendues associées avec le SAHOS sévère après 14 ans de traitement ou sans traitement d'après Guest et al. (2008)	57
Tableau 3. Classification des activités physiques en fonction de leur intensité et de l'évaluation subjective de leur tolérance d'après Norton et al. (2012)	101
Tableau 4. Caractéristiques principales des études relatives à l'effet du réentraînement à l'effort dans le SAHOS	130
Tableau 5. Caractéristiques des programmes de réentraînement proposés dans les études relatives à l'effet du réentraînement à l'effort dans le SAHOS.....	131

INTRODUCTION

Pourquoi dormons-nous est une question sans cesse reposée. Intuitivement la réponse est simple, nous dormons car nous sommes « fatigués » et cette fatigue diurne disparaît après une bonne nuit de sommeil. L'état de sommeil alterne périodiquement avec l'état de veille. C'est un besoin vital qui permet, entre autres, à l'organisme de se régénérer. Derrière cette apparente simplicité, le sommeil est un phénomène biologique complexe qui occupe une part importante de la vie des mammifères. On estime que le tiers de notre temps est passé à dormir. A 21 ans, nous avons dormi 7 ans et cela représente 30 ans de sommeil à l'âge de 90 ans.

Un certain degré de vigilance est nécessaire pour que les équilibres physiologiques soient respectés pendant la phase « inconsciente » que représente le sommeil. Toutefois, cette vigilance peut être mise en défaut et la ventilation au cours du sommeil peut parfois être prise en défaut avec survenue d'apnées et d'hypopnées, définissant un véritable syndrome.

La première partie de cette thèse présentera le contexte théorique d'étude et s'articulera autour de trois chapitres. Au cours du premier chapitre, nous décrirons la physiologie du sommeil normal et les processus pouvant conduire au sommeil pathologique. Au cours du deuxième chapitre, nous définirons le syndrome d'apnées hypopnées du sommeil et son épidémiologie. Nous présenterons ensuite les mécanismes physiopathologiques sous-jacents avant d'aborder leurs conséquences et les traitements possibles. Au cours du troisième chapitre, nous définirons l'activité physique avant de présenter la relation entre le niveau d'activité physique et le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Nous effectuerons ensuite une revue systématique de la littérature sur le bénéfice du réentraînement à l'effort dans le SAHOS avant de présenter les mécanismes physiologiques sous-jacents à cette amélioration.

La deuxième partie de cette thèse présentera les résultats des travaux expérimentaux conduit au cours des quatre dernières années. Cette partie comporte cinq études. La première étude comparera l'efficacité de deux questionnaires de screening dans le dépistage clinique de SAHOS. La deuxième étude évaluera l'effet d'un programme d'activité physique réalisé au sein de la Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire (NeuroGyV™, FFEPGV) sur la sévérité du SAHOS. La troisième étude appréciera l'impact de ce programme sur la variabilité de fréquence cardiaque (VFC). La quatrième étude explorera le SAHOS chez des patients en réhabilitation cardiaque alors que la cinquième étude s'intéressera à l'impact du renforcement des muscles inspiratoires sur le SAHOS chez des patients coronariens engagés dans un programme de réhabilitation cardiaque.

Enfin, une discussion générale et une présentation des perspectives de recherche concluront ce manuscrit.

CONTEXTE THÉORIQUE

CHAPITRE 1

DU SOMMEIL NORMAL AU SOMMEIL PATHOLOGIQUE

Le sommeil est indispensable à la récupération physique et psychologique. D'un point de vue comportemental, la veille est caractérisée par une interaction du sujet avec son environnement, tandis que le sommeil est une suspension partielle, périodique et immédiatement réversible sous l'effet d'une stimulation suffisante des rapports sensitivo-moteurs de l'organisme avec l'environnement Dauvilliers and Billiard (2012).

Au cours de ce premier chapitre, nous commencerons par décrire la physiologie du sommeil normal avant de présenter les processus pouvant conduire au sommeil pathologique.

1. Physiologie du sommeil normal

La médecine du sommeil est une discipline relativement récente dans l'histoire de la médecine et commence véritablement avec la découverte de l'électroencéphalographie (EEG) par Hans Berger en 1929. Ce dernier permit toute une activité de recherche et les premières descriptions de modification d'activité EEG au cours du sommeil.

Dès 1935, Loomis *et al.* distinguent cinq stades de veille et de sommeil qu'ils désignent par les lettres de A (veille) à E (sommeil le plus profond) (Loomis *et al.*, 1935). En 1953, Aserinsky et Kleitman décrivent un état de sommeil très différent des autres avec mouvement des globes oculaires, alors que les paupières restent closes (Aserinsky & Kleitman, 1953).

Cette découverte est à la base de la description désormais classique de deux « états » lors du sommeil de l'adulte, qui ont été dénommés de façon différente selon les auteurs :

1) le sommeil à ondes lentes, sommeil sans phase de mouvements oculaires rapides, ou non-REM sleep en anglais (Dement & Kleitman, 1957) ;

2) le « sommeil paradoxal » (Jouvet, 1962), ou sommeil avec mouvements oculaires rapides qualifié de « *REM-sleep* » en anglais.

1.1. Les différents stades du sommeil

Partant des modifications EEG observées de l'éveil au sommeil le plus profond, des règles de codage définissant différents stades de sommeil furent établies par un groupe international de chercheurs dans les années soixante pour aboutir à la publication d'un manuel de référence (Rechtschaffen & Kales, 1968). Cette classification internationale a été

réactualisée en 2007 (Iber *et al.*, 2007) puis en 2012 par l'*American Academy of Sleep Medicine (AASM)* (Berry *et al.*, 2012) et se décompose aujourd'hui de la manière suivante (Figure 1) :

- un stade de veille (W)
- deux stades de sommeil lent léger (N1 + N2)
- un stade de sommeil lent profond (N3)
- un stade de sommeil paradoxal (REM).

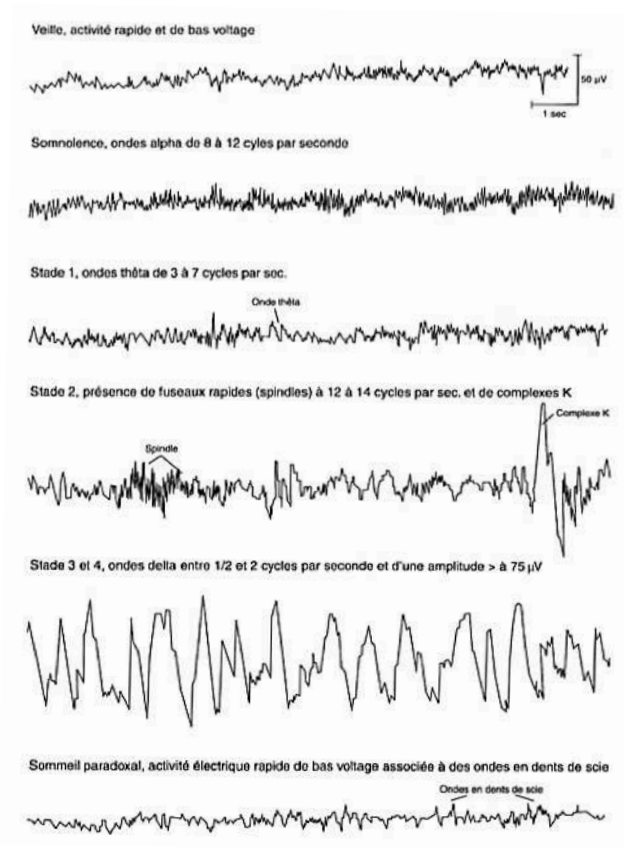


Figure 1. Exemple de tracés électroencéphalographiques obtenus pendant les différents stades de veille et de sommeil

1.2. Composition d'un cycle de sommeil

Au cours de la nuit, les épisodes de sommeil lent et de sommeil paradoxal se succèdent et s'organisent en cycles de sommeil. Chez l'homme, la durée d'un cycle de sommeil est en moyenne de 90 minutes et est composée, selon les sujets, de trois à cinq cycles par nuit de sommeil (Figure 2). Le sommeil lent représente 75 à 80% de la durée totale de sommeil dont 55% de sommeil lent léger (5% de N1 et 50% de N2), et 20 à 25% de sommeil lent profond (N3). Le sommeil paradoxal représente quant à lui 20 à 25% de la durée totale de sommeil. Ces

proportions varient entre individus, mais varient peu d'une nuit à l'autre chez un même individu. Le début de la nuit est caractérisé par la nette prédominance du sommeil lent profond et une plus faible proportion du sommeil paradoxal alors que la fin de la nuit se caractérise par un sommeil plus léger et une prédominance du sommeil paradoxal.

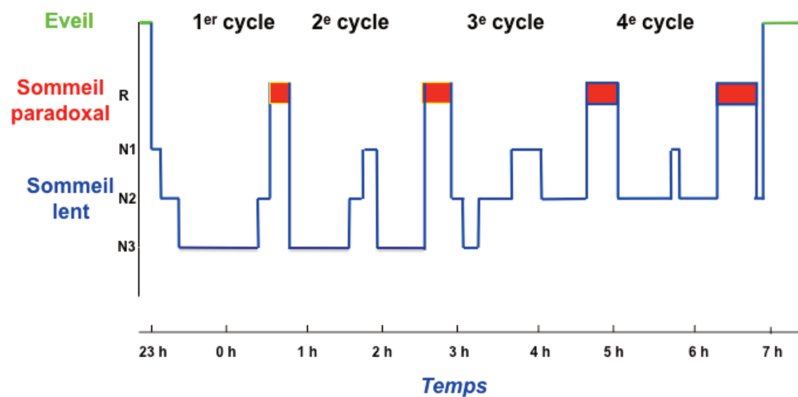


Figure 2. Hypnogramme du sommeil

1.3. La régulation circadienne et homéostatique du sommeil

La propension au sommeil, comme la qualité et la quantité d'éveil et de sommeil, dépendent de deux processus : le processus circadien et le processus homéostatique (Borbely, 1982). Ces deux processus sont indépendants mais interagissent entre eux pour permettre une adaptation optimale des êtres vivants à leur environnement tout en répondant à leur besoin journalier de sommeil.

Chez l'homme, l'horloge circadienne est localisée dans les noyaux suprachiasmatiques. La rythmicité de cette horloge est endogène (proche de 24 heures) et doit être synchronisée, c'est-à-dire « remise à l'heure » par des synchroniseurs externes. La lumière, avec l'alternance jour-nuit, est le plus puissant synchroniseur de l'horloge circadienne. En l'absence de lumière, l'horloge fonctionne en « libre-cours » et oscille alors selon une période endogène qui est en moyenne de 24,2 heures.

Globalement, l'homéostasie du sommeil est une fonction physiologique qui correspond à la propension à s'endormir au cours du nyctémère en fonction des besoins de sommeil individualisés par la pression de sommeil (Borbely & Achermann, 1999).

Dans des conditions normales de vie (éveillé le jour et endormi la nuit), la pression de sommeil augmente exponentiellement au cours de la journée (processus homéostatique) et elle

est contrebalancée par l'augmentation de la pression d'éveil (processus circadien) qui atteint des niveaux maximums en fin de journée (Dijk & von Schantz, 2005). La sécrétion de mélatonine en début de nuit est associée à une chute brutale de la pression d'éveil. Comme la pression de sommeil est élevée à ce moment-là, l'endormissement est possible (Figure 3). En fin de nuit, lorsque la pression de sommeil a atteint des valeurs basses, la pression d'éveil demeure basse, prolongeant ainsi la durée de sommeil. La remontée de la pression de l'éveil le matin provoque le réveil.

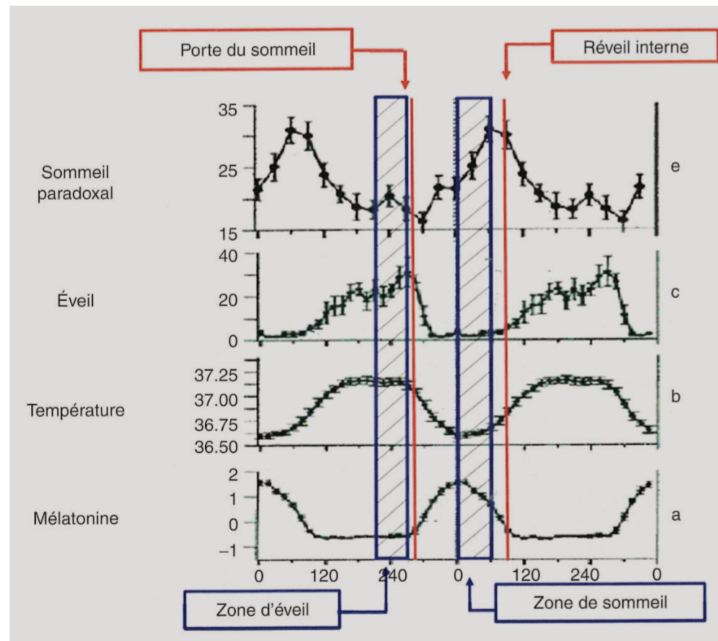


Figure 3. Influence des processus circadiens sur l'éveil et le sommeil

2. Le sommeil pathologique

L'apparition du sommeil détermine une réorganisation complète des décharges neuronales régulatrices par rapport à l'état de veille. Ceci se traduit par des modifications physiologiques avec notamment une relaxation du système cardio-vasculaire et du système nerveux autonome (SNA). Le sommeil favorise la croissance, la maturation cérébrale, le développement et la préservation de nos capacités cognitives, l'ajustement de nombreuses sécrétions hormonales et la stimulation des défenses immunitaires.

A l'inverse, la privation comme la fragmentation du sommeil s'accompagnent d'un stress cellulaire qui détermine des troubles de l'humeur, de l'attention et de la mémoire, une augmentation de l'appétit et du poids. Ces perturbations touchent également le cœur et les vaisseaux qui ne peuvent plus profiter pleinement des effets réparateurs du sommeil.

Au cours du sommeil, le système respiratoire diminue également spontanément son activité avec une diminution de l'activité des centres respiratoires supérieurs. Les neurones respiratoires bulbaires sont moins stimulés et, par voie de conséquence, le volume courant diminue. Or, le système respiratoire est un des systèmes les plus vulnérables au cours du sommeil. En effet, les voies aériennes supérieures sont constituées de muscles et de tissus mous, éléments essentiels pour la parole et la déglutition pendant l'éveil. Au cours de l'éveil, la mise en tension des muscles du pharynx écarte ses parois et permet le passage de l'air. Cependant, la présence de tissus mous associée au relâchement musculaire observé au cours du sommeil peuvent favoriser un rétrécissement voire un collapsus pharyngé. En outre, les réponses à l'hypercapnie et à l'hypoxie sont diminuées et peuvent favoriser l'apnée.

C'est ce qui se produit lors du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. Cependant, pourquoi cela ne se produit que chez certains individus n'est encore que partiellement compris. Les causes physiopathologiques conduisant à un SAHOS semblent être multifactorielles et varier considérablement d'un individu à l'autre. Le deuxième chapitre détaillera les mécanismes physiopathologiques du SAHOS et ses conséquences.

CHAPITRE 2

LE SYNDROME D'APNÉES-HYPOPNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL

Le SAHOS se caractérise par l'obstruction répétée des voies aériennes supérieures pendant le sommeil conduisant à une cessation temporaire de la respiration (Sleep-related breathing disorders in adults : American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999).

Pendant longtemps, le SAHOS a été considéré comme une affection à la fois rare et bénigne. En effet, il s'agit d'une affection récente dont les principaux symptômes (la fatigue et le ronflement) sont des signes d'une grande banalité dans la population tout-venant et évoquent rarement un SAHOS.

Au cours de ce chapitre, nous rappellerons le contexte historique de l'apnée du sommeil puis nous définirons le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil et ses caractéristiques essentielles. Nous exposerons ensuite les outils de diagnostic à la disposition des cliniciens avant d'aborder l'épidémiologie. La présentation des facteurs de risques associés au SAHOS nous amènera à présenter sa pathogénèse et ses répercussions physiopathologiques. Nous démontrerons alors que les conséquences de ce syndrome sont systémiques. Enfin, nous clôturerons ce chapitre par une présentation des différents traitements du SAHOS proposés aujourd'hui.

1. Terminologie et historique de l'apnée du sommeil

Étymologiquement, apnée vient du grec *ápnoia* et signifie « absence d'air ». L'apnée obstructive du sommeil, dans le contexte médical, est une pathologie relativement nouvelle, qui a vraiment commencée à être étudiée et comprise au cours des cinquante dernières années, même si de nombreux indices donnent à croire que cette pathologie était déjà présente dès le début du XIX^{ème} siècle (Dempsey *et al.*, 2010).

L'observation d'une respiration périodique a d'abord été décrite par John Cheyne en 1818 et William Stokes en 1854 dans l'insuffisance cardiaque. Ces derniers observèrent chez certains patients une respiration qui « cesserait complètement pendant un quart de minute, redeviendrait perceptible, mais de manière très faible, puis progressivement deviendrait haletante et rapide, et cesserait graduellement de nouveau ». Cette respiration anormale prendra

le nom de respiration de Cheyne-Stocks au milieu du XIX^{ème} siècle et sera associée à un déficit de la commande centrale.

William H. Broadbent, physicien anglais, est le premier à faire la description médicale de pauses respiratoires obstructives au cours du sommeil chez un patient ayant une respiration de Cheyne-Stocks (Broadbent, 1877). Dans un article paru dans le Lancet en 1877, ce dernier décrit : « les inspirations faibles qui suivent immédiatement les pauses respiratoires ne parviennent pas à surmonter les résistances pharyngées qui s’opposent à l’entrée de l’air, les mouvements respiratoires s’intensifient, de telle sorte que, au lieu d’une reprise progressive, la respiration reprend avec un ronflement explosif, de manière profonde et libre ».

Au cours de la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle, plusieurs cas de personnes obèses avec somnolence diurne extrême ont été décrits et étiquetés sous le nom de « syndrome de Pickwick » en référence à Joe Pickwick, personnage célèbre et obèse décrit dans Les Papiers posthumes du Pickwick Club de Charles Dickens (Figure 4) (Lavie, 2003).



Figure 4. Joe Pickwick - Charles Dickens (1837)

Ce n’est cependant qu’au milieu des années 1950 que le lien entre obésité et contrôle de la respiration est pleinement apprécié et que le syndrome de Pickwick est redécouvert. Chez les sujets obèses présentant une somnolence diurne, Burwell et al. observent une rétention du dioxyde de carbone (CO₂) au cours de la journée associée à une hypoventilation alvéolaire et à une baisse de la sensibilité des centres respiratoires (Burwell et al., 1956). Cependant, aucun lien n’est encore établi avec les troubles respiratoires du sommeil. La somnolence diurne observée chez ces patients est alors attribuée à « l’intoxication au CO₂ » qui accompagne leurs troubles respiratoires.

Quelques années plus tard, Gastaut et ses collaborateurs (Gastaut *et al.*, 1965) vont établir le lien entre les symptômes diurnes des patients ayant un syndrome de Pickwick et le

rythme respiratoire anormal au cours du sommeil. Pour ce faire, Gastaut et al. réalisent des enregistrements polygraphiques du sommeil au cours desquels ils observent de multiples pauses respiratoires. L'utilisation de jauges de contraintes et de thermistances a permis à Gastaut *et al.* d'enregistrer et de distinguer trois types d'apnées : les apnées obstructives, les apnées centrales et les apnées complexes. Gastaut et al. démontrent alors qu'au décours d'un authentique syndrome de Pickwick, la symptomatologie liée aux apnées pouvait se limiter à l'obésité et à la somnolence diurne, et que l'hypoventilation alvéolaire permanente n'était pas considérée comme un élément indispensable pour définir ce syndrome (Gastaut *et al.*, 1966). Leur rapport inaugura une nouvelle dimension dans la compréhension du syndrome de Pickwick en soulignant notamment les interactions importantes entre respiration et sommeil. Les patients ont alors commencé à être considérés pour leurs troubles du sommeil et non plus seulement pour leurs problèmes respiratoires. Ces observations caractéristiques sur les dysrythmies respiratoires induites par le sommeil ont ensuite été retrouvées chez les patients non-obèses dans les années qui suivirent, élargissant l'approche physiopathologique (Duron *et al.*, 1967; Lugaresi *et al.*, 1968a; Lugaresi *et al.*, 1968b).

Ce n'est qu'en 1972 que fut organisée la première conférence internationale avec pour thématique principale les troubles respiratoires du sommeil au cours du Symposium de Rimini (Italie) sur l'Hypersomnie et la Respiration Périodique. C'est à cette occasion que fut abordé le concept nouveau de « syndrome d'apnée induite par le sommeil » (*sleep-induced apnea syndrome*). Les conséquences cardiovasculaires secondaires ont rapidement été reconnues dans les suites de ce symposium (Lugaresi, 1975).

Finalement, la terminologie de « syndrome d'apnée obstructive du sommeil » (*sleep apnea syndrome*) communément employée aujourd'hui a été introduite par Guilleminault et ses collaborateurs en 1975 et publiée en 1976 (Guilleminault *et al.*, 1976).

2. Définition et caractéristiques essentielles du SAHOS

2.1. Définition

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil est un syndrome défini par la présence de symptômes cliniques (ronflements – somnolence diurne) et de troubles respiratoires du sommeil (apnées ou hypopnées), comme illustré par la Figure 5.

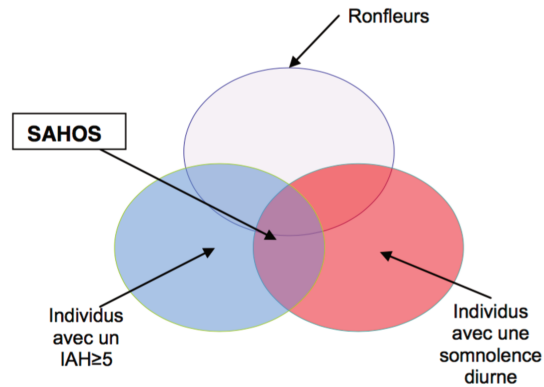


Figure 5. Représentation schématique de la population atteinte par le SAHOS (HAS, 2014)

Le SAHOS est lié à un collapsus répété partiel (hypopnée) ou total (apnée) des voies aériennes supérieures (VAS) en dépit d'efforts inspiratoires continus (Figure 6) (Sleep-related breathing disorders in adults : American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999). Le manque de ventilation alvéolaire adéquate se traduit généralement par une hypoxémie et en cas d'événements prolongés, par une augmentation progressive de la pression partielle en CO₂ dans le sang artériel (PaCO₂). Dans la plupart des cas, la fin d'un événement respiratoire est associée à un micro-éveil cérébral (bref éveil de 3 à 15 s non perçu par le patient). La répétition de ces événements donne naissance à un pattern respiratoire cyclique et à un sommeil fragmenté en raison d'une oscillation permanente entre les périodes d'éveil et de sommeil (Eckert & Malhotra, 2008). Dans les cas les plus graves, ce type d'événements respiratoires peut survenir jusqu'à plus de 100 fois par heure de sommeil et, typiquement, chaque événement respiratoire durent 20 à 40 secondes.

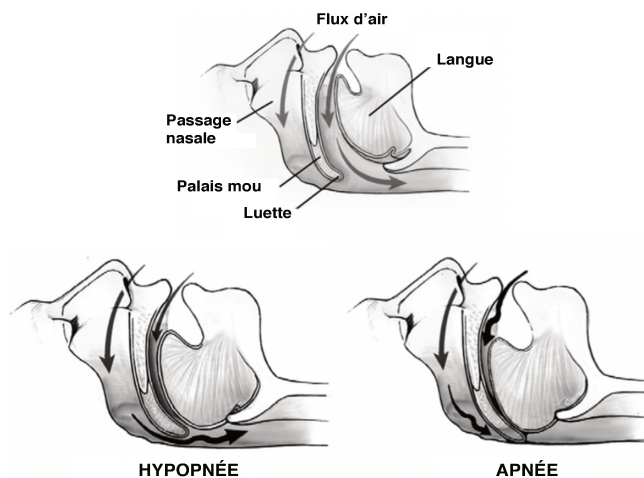


Figure 6. Schéma montrant l'obstruction partielle et complète des voies aériennes supérieures déterminant respectivement une hypopnée et une apnée (Somers *et al.*, 2008).

Les principaux symptômes du SAHOS sont la somnolence diurne (conséquence de la déstructuration du sommeil) et le ronflement nocturne. Ces éléments s'accompagnent éventuellement des symptômes suivants : sommeil non réparateur, difficultés de concentration, nycturie, troubles cognitifs, troubles de la libido...

2.2. Définition des évènements respiratoires anormaux

L'AASM définit les évènements respiratoires anormaux comme suit (Berry *et al.*, 2012) :

- Apnée obstructive : réduction d'au moins 90% du débit d'air par rapport au débit d'air pré-événement mesuré par un capteur de pression nasale, pendant au moins 10 secondes, avec persistance d'efforts ventilatoires pendant l'apnée.
- Apnée centrale : réduction d'au moins 90% du débit d'air par rapport au débit d'air pré-événement mesuré par un capteur de pression nasale, pendant au moins 10 secondes, avec absence d'efforts ventilatoires pendant l'apnée.
- Apnée mixte : L'apnée débute comme une apnée centrale mais se termine avec des efforts ventilatoires comme une apnée obstructive.
- Hypopnée : réduction d'au moins 30% du débit d'air par rapport au débit d'air pré-événement mesuré par un capteur de pression nasale, pendant au moins 10 secondes, et accompagnée d'une baisse d'au moins 3% de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) ou terminée par un micro-éveil.

L'index d'apnées-hypopnées (IAH) correspond au nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil. Il s'agit d'une moyenne sur l'ensemble de la période de sommeil.

2.3. Évaluation de la somnolence

La somnolence peut être évaluée de manière objective ou subjective pour en quantifier la sévérité (SPLF *et al.*, 2010). Le score d'Epworth, ou *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), est un des questionnaires permettant une évaluation subjective de la somnolence. Il s'agit d'un auto-questionnaire qui évalue de 0 (aucun) à 3 (risque important) le risque de somnoler dans huit situations, principalement passives, de la vie quotidienne. Le score s'étend de 0 à 24. Le seuil de normalité obtenu chez les sujets sains est fixé comme inférieur ou égal à 10 ou 11, selon les pays. Un score supérieur révèle une hypersomnolence.

Deux autres tests permettent une évaluation objective de la somnolence : le test itératif de latence d'endormissement (TILE) ou le test de maintien d'éveil (TME) :

- Le TILE évalue la rapidité d'endormissement d'un sujet en le mettant dans cinq situations de repos propices à une sieste dans la journée en conditions standardisées. La valeur normale est supérieure à 8 min. Le TILE est un complément plus sensible que les questionnaires pour évaluer la somnolence au cours du SAHOS. Il n'est pas corrélé à l'index d'apnées hypopnées mais s'avère utile en cas d'ESS bas malgré un index d'apnées hypopnées > 30 (repérage des sujets qui perçoivent mal leur somnolence) et en cas de score d'Epworth élevé malgré un IAH < 30 (repérage des somnolences centrales non apnéiques).

- Le TME mesure la capacité de résistance du sujet à l'endormissement dans des conditions passives (4 tests de 40 min). Il explore l'aptitude à rester éveillé et non la somnolence diurne. Le TME est normé, avec une normalité supérieure à 19 min (> 26 min pour le risque accidentologique). Il s'améliore chez les patients traités par pression positive continue (PPC), mais corrèle mal ou peu avec l'altération cognitive ou l'IAH. Le TME est l'examen de choix pour mesurer l'évolution de la vigilance des conducteurs professionnels après mise en place du traitement par PPC.

2.4. Diagnostic du SAHOS

Dans ses recommandations pour le diagnostic clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte, la *Société de Pneumologie de Langue Française* (SPLF) définit le SAHOS par la présence des critères A ou B et d'un IAH supérieur ou égal à cinq par heure de sommeil (critère C) comme illustré dans le tableau 1 (SPLF *et al.*, 2010).

Pour l'*American Academy of Sleep Medicine (AASM)* et l'*American College of Physicians* (Qaseem *et al.*, 2013), le critère est différent et le diagnostic du SAHOS est confirmé si le nombre d'évènements respiratoires (apnées et hypopnées) à l'analyse polysomnographique est au moins égal à 15 événements/heure. Ce seuil minimal a été établi à partir de données épidémiologiques qui suggèrent des effets sur la santé tels que l'hypertension, la somnolence, ou la fréquence des accidents de voiture (Young *et al.*, 1997a; Young *et al.*, 1997b).

Tableau 1. Définition du SAHOS d'après la Société Française de Pneumologie de Langue Française (SPLF 2010)

Critères A + C = SAHOS	Critères B + C = SAHOS
Critère A	Critère B
Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs	Deux, au moins, des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs : <ul style="list-style-type: none"> · ronflements sévères et quotidiens ; · sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil ; · sommeil non réparateur ; · fatigue diurne ; · difficultés de concentration ; · nycturie (plus d'une miction par nuit).
Critère C	
Critère polysomnographique ou polygraphique : apnées + hypopnées ≥ 5 par heure de sommeil (index d'apnées hypopnées [IAH] ≥ 5)	

La sévérité du SAHOS est le plus souvent rapportée à l'IAH pour deux raisons. D'une part, parce que l'hypoxie et les micro-éveils qui perturbent le sommeil sont des conséquences directes, l'IAH fournissant ainsi un index de la fréquence des événements primaires et donc de leurs conséquences physiologiques immédiates (Bradley & Floras, 2009). D'autre part, plus l'IAH est élevé, plus sévères sont les manifestations cliniques du SAHOS comme la somnolence diurne, les troubles neurocognitifs, et la probabilité de développer des complications cardiovasculaires (Young *et al.*, 1993; Young *et al.*, 1997b; Peppard *et al.*, 2000b).

L'AASM a donc établi des critères de sévérité à partir de l'index d'apnées hypopnées : stade léger entre 5 et 15 événements par heure, stade modéré entre 15 et 30 événements par heure et stade sévère lorsqu'on dénombre plus de 30 événements par heure de sommeil (Sleep-related breathing disorders in adults : American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999).

2.4.1. Polysomnographie

La polysomnographie est la méthode de référence de diagnostic du SAHOS et permet d'enregistrer l'architecture du sommeil, le rythme cardiaque, la saturation artérielle en oxygène, le flux d'air inspiré et expiré ainsi que les mouvements respiratoires au niveau thoracique et abdominal (Sleep-related breathing disorders in adults : American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999). En France, la définition usitée est celle de l'Assurance Maladie (CCAM version 22, journal officiel du 31 Août 2010) : « la polysomnographie inclut la réalisation simultanée d'une électroencéphalographie sur une ou deux dérivations, d'une électro-

oculographie sur une ou deux dérivations, d'une électromyographie mentonnière sur une dérivation, ainsi que des paramètres physiologiques cardiorespiratoires (bruits, flux et efforts respiratoires, SpO₂, fréquence cardiaque) ». Avec ces signaux, les troubles respiratoires ainsi que leurs effets sur l'oxygénation et sur le sommeil peuvent être quantifiés de manière très précise (Figure 7).

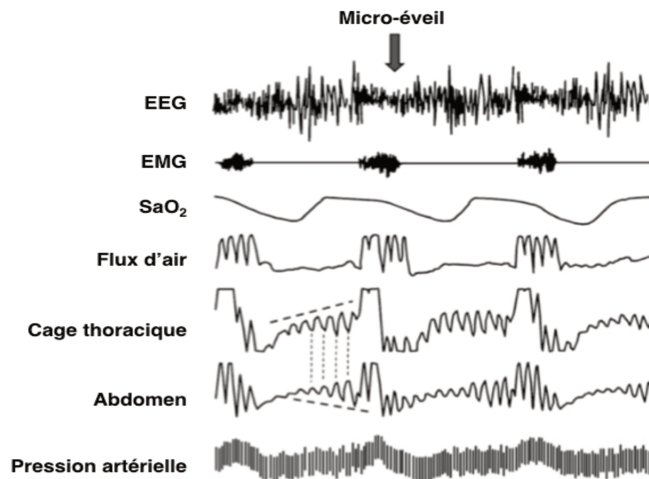


Figure 7. Exemple de tracés polysomnographiques montrant la fragmentation du sommeil, les fluctuations de saturation en oxygène, les efforts respiratoires thoraco-abdominaux et l'augmentation de la pression artérielle lors de chaque événement apnéique (Dematteis *et al.*, 2009).

Cette méthode a été démontrée comme étant précise avec un faible taux d'échec dû au fait que la pause est réalisée par un personnel technique qualifié. Cependant, la polysomnographie est considérée comme relativement coûteuse et techniquement complexe (Collop *et al.*, 2007). Par ailleurs, la demande croissante pour des bilans du sommeil a abouti à de longs délais d'attente (Flemons *et al.*, 2004).

2.4.2. Polygraphie ventilatoire

Il existe une controverse quant à savoir si les troubles respiratoires pendant le sommeil peuvent être évalués de manière adéquate en utilisant un nombre de signaux enregistrés inférieur à celui de la polysomnographie et en réalisant cet examen en ambulatoire. La plupart de ces outils sont limités à la surveillance des chaînes respiratoires énumérées précédemment et ne prennent pas en compte la durée du sommeil, le nombre d'éveils et les stades de sommeil en raison de l'absence de signal EEG. Ces appareils ne permettent donc pas de détecter les troubles du sommeil non respiratoires. On parle alors de polygraphie ventilatoire. Celle-ci est

aujourd'hui utilisée comme un test ambulatoire de diagnostic du SAHOS alternatif à la polysomnographie réalisée bien souvent en hospitalisation.

Les grands avantages de la polygraphie sont le prix, la portabilité et la commodité pour le patient (Flemons *et al.*, 2003). Après une évaluation attentive, l'AASM a reconnu que certaines méthodes de diagnostic réalisées à domicile ont probablement un rôle dans le diagnostic du SAHOS lorsqu'elles sont utilisées par un clinicien expérimenté (Collop *et al.*, 2007). Plus récemment, une revue systématique de la littérature et une méta-analyse ont conclu que la polygraphie ventilatoire était fiable et pratique pour le diagnostic de l'apnée obstructive du sommeil chez les patients avec une probabilité pré-test élevée de formes modérées à sévères de la maladie, sans comorbidités importantes (El Shayeb *et al.*, 2014). Pour la Haute Autorité de Santé (HAS), il est ainsi possible d'utiliser la polygraphie respiratoire en cas de présomption clinique élevée de SAHOS, en présence d'un sommeil habituellement non fractionné (c'est-à-dire sans micro-éveil) et en l'absence d'autres troubles du sommeil associés (Haute Autorité de Santé, 2012). En cas de résultats discordants, il est recommandé de réaliser une polysomnographie.

Dans une étude contrôlée randomisée très récente, la comparaison de la précision diagnostique de la polygraphie comparée à celle de la polysomnographie a révélé une forte précision pour l'identification d'un SAHOS modéré à sévère par la polygraphie avec une aire sous la courbe ROC de 0,98 (IC à 95% : 0,97 à 1,0) (Chai-Coetzer *et al.*, 2017). Ceci a permis aux auteurs de conclure que la polygraphie n'était pas inférieure à la polysomnographie pour la détection d'un SAHOS modéré à sévère, supportant ainsi l'utilisation de la polygraphie ventilatoire en pratique clinique.

3. Épidémiologie

3.1. Prévalence

La prévalence du SAHOS en population générale varie grandement selon les études. Au début des années 90, la *Wisconsin Sleep Cohort Study (WSCS)* est une des premières études épidémiologiques sur le sommeil, avec la réalisation d'une polysomnographie chez 602 employés randomisés afin d'estimer la prévalence des troubles respiratoires du sommeil (TRS) non diagnostiqués chez les adultes et de souligner son importance en matière de santé publique aux États-Unis. La prévalence des TRS chez l'adulte, dans cette population âgée de 30 à 60 ans, était de 24% chez l'homme et 9% chez la femme pour un seuil d'IAH ≥ 5 , et de 9% et 4%,

respectivement, pour un IAH ≥ 15 (Young *et al.*, 1993). Les mêmes auteurs estimaient que le syndrome d'apnées du sommeil (IAH ≥ 5 + somnolence diurne excessive) touchait 2% des femmes et 4% des hommes.

En Europe, les données les plus complètes viennent d'Espagne où 26% des hommes et 28% des femmes de 30 à 70 ans ont un IAH ≥ 5 , et 14% des hommes et 7% des femmes ont un IAH ≥ 15 (Duran *et al.*, 2001).

En France, aucune étude ne traite de la prévalence du SAHOS, les données sont issues d'études transversales reposant sur un volet « trouble du sommeil » à partir d'enquêtes de santé et de cohortes déjà existantes. Dans la cohorte stéphanoise *PROOF*, où les sujets recrutés étaient d'âge homogène, la prévalence du SAHOS était de 56 % à l'âge de 67 ans, pour un IAH ≥ 15 (Assoumou *et al.*, 2012).

Chacune de ces études donne néanmoins une estimation biaisée de la prévalence du SAHOS en population générale.

D'une part, un grand nombre d'étude comme la *WSCS* ou la *Sleep Heart Health Study (SHHS)* repose sur une sélection des patients en deux étapes déterminant un biais de sélection. Une première sélection à partir d'un échantillon en population sélectionnée à l'aide d'un questionnaire sur le sommeil puis, à partir des résultats du questionnaire, une seconde sélection d'un sous-échantillon subissant un examen, le plus souvent sur une seule nuit par polysomnographie.

D'autre part, les différences de caractéristiques des populations étudiées (employés, volontaires sains, citadins, assurés sociaux...), les variabilités de définition du SAHOS et des méthodes diagnostiques utilisées au cours des trente dernières années expliquent une partie de la dispersion des prévalences observées. Ainsi, Heinzer *et al.* ont récemment montré que sur une même population, l'IAH médian était de 10,9 [IC 95 : 4,9 – 22,4] si on suivait les recommandations de Chicago AASM 1999, qu'il était abaissé à 4,4 [1,3 – 11,4] en suivant les recommandations de l'AASM 2007 alors qu'il remontait à 9,9 [4,2 – 20,1] en suivant les dernières recommandations de l'AASM 2012 (Heinzer *et al.*, 2015).

En outre, de nombreux auteurs estiment que jusqu'à 93% des femmes et 82% des hommes ayant un SAHOS modéré à sévère resteraient non diagnostiqués malgré la progression des connaissances sur l'apnée du sommeil (Young *et al.*, 1997a; Finkel *et al.*, 2009). Ce faisant, les chiffres actuels sur la prévalence du SAHOS ne représenteraient que la « partie immergée » de l'iceberg.

D'une manière générale, la prévalence de l'apnée du sommeil semble augmenter avec le temps. Aux États-Unis, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil était reporté chez 8,8% d'hommes et 3,9% de femmes entre 1988 et 1994 contre 13,0% et 5,6% respectivement entre 2007 et 2010 (pour un IAH ≥ 15 , dans une population âgée de 30 à 70 ans) (Peppard *et al.*, 2013).

Dans une revue sur l'épidémiologie de l'apnée du sommeil incluant 11 études épidémiologiques publiées entre 1993 et 2013, Franklin *et al.* concluent que la prévalence de l'apnée obstructive du sommeil définie par un IAH ≥ 5 est en moyenne de 22% [IC 95% : 9 - 37%] chez l'homme et de 17% [4 - 50%] chez la femme (Figure 8). Il est intéressant de noter que les deux dernières études épidémiologiques sont celles qui retrouvent les prévalences les plus importantes (Nakayama *et al.* 2008 chez l'homme et Franklin *et al.* 2013 chez la femme). Outre les biais potentiels de scoring et de caractéristiques de populations mentionnés précédemment, l'augmentation de la prévalence observée ces dernières années pourrait en partie être liée à l'épidémie d'obésité (Peppard *et al.*, 2013; Franklin & Lindberg, 2015).

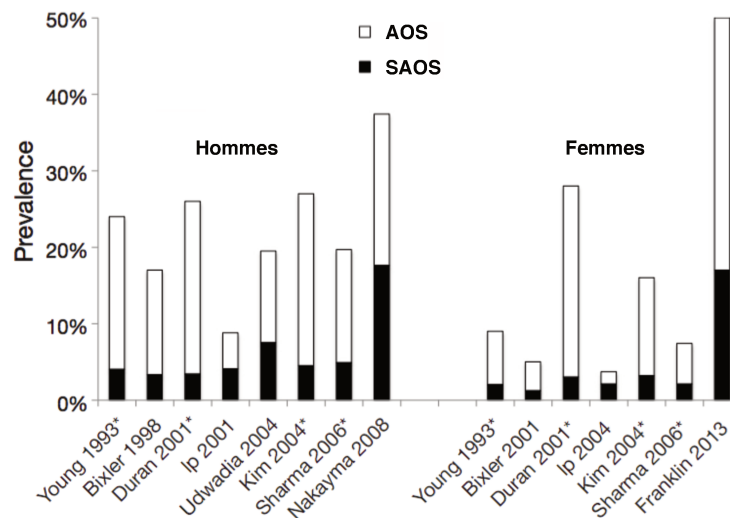


Figure 8. Prévalence de l'AOS = AHI ≥ 5 et du SAHOS = AHI ≥ 5 + somnolence diurne chez l'homme et la femme dans différentes études épidémiologiques. AOS : apnée obstructive du sommeil ; SAHOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil. * hommes et femmes dans la même publication (Franklin & Lindberg, 2015).

Les données de prévalence du SAHOS les plus récentes et sans doute les plus justes au niveau européen sont celles d'une étude de cohorte basée sur la population suisse, l'*HypnoLaus Study*, qui a évalué la prévalence des TRS chez 2 121 volontaires de 35 à 75 ans ayant réalisé

une polysomnographie à domicile en prenant en compte les derniers critères de cotation des événements respiratoires de l'AASM (Berry *et al.*, 2012). Les auteurs de cette étude ont confirmé l'augmentation de la prévalence observée ces dernières années avec une prévalence des TRS (IAH \geq 15) évaluée à 23,4% [IC à 95% : 20,9–26,0] chez les femmes et à 49,7% [46,6–52,8] chez les hommes (Heinzer *et al.*, 2015).

Finalement, l'investigation épidémiologique du SAHOS a été freinée par la difficulté d'obtenir des données valides dans des échantillons qui sont représentatifs de la population générale et dont le diagnostic est basé sur une étude complète du sommeil (polysomnographie). Aussi, les différences qui persistent dans la définition du 'cut-off' de l'IAH contribuent à la variabilité des estimations de prévalence du SAHOS que l'on peut retrouver dans la littérature scientifique.

En tenant compte du vieillissement de la population française et de l'évolution de la prévalence de pathologies chroniques comme l'obésité (12,4 % dans la population française avec un possible doublement de la prévalence dans les 10 ans à venir), il est à prévoir que le nombre de cas de SAHOS tous stades de gravité confondus (IAH \geq 5 événements par heure) devrait augmenter dans les années à venir (Haute Autorité de Santé, 2014).

3.2. Incidence

A ce jour, une seule étude sur l'incidence du SAHOS est référencée dans la littérature scientifique. Elle provient de la *SHHS* qui a suivi 3 295 patients ayant eu deux polysomnographies à 5 ans d'intervalle. Le taux d'incidence de SAHOS avec un IAH \geq 15 événements par heure comparé à un IAH à l'inclusion \geq 5 événements par heure était de 11,1 % chez les hommes et de 4,9 % chez les femmes sur la période de suivi (Newman *et al.*, 2005). Aucune donnée ne permet de connaître l'incidence du SAHOS tous stades de gravité confondus. Cela est d'autant plus difficile à apprécier qu'il y a un sous-diagnostic de la maladie.

3.3. Facteurs de risques associés

Lorsque le syndrome d'apnées obstructives du sommeil a été initialement documenté comme une condition diagnosticable, les patients étaient décrits collectivement comme « Pickwickiens » : obèses morbides, somnolents, d'âge moyen et de sexe masculin. Ce stéréotype a indéniablement influencé le dépistage et conduit à une surreprésentation de ces caractéristiques dans la population de patients SAHOS. Même si les études de cohortes à grande échelle avec dépistage du SAHOS dans la population générale ont montré que le sexe masculin ou l'obésité étaient clairement des facteurs de risque de SAHOS, ces études ont également

montré que le syndrome d'apnées obstructives du sommeil n'était pas rare chez les femmes ou chez les sujets non obèses et plus fréquents chez les sujets âgés que chez les sujets d'âge moyen.

3.3.1. Sexe

Le SAHOS est plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec un ratio homme-femme estimé à environ deux à trois pour un dans la population générale (Figure 4) (Young *et al.*, 2002; Heinzer *et al.*, 2015). Bien que la différence de prévalence entre les sexes tende à diminuer dans les dernières études épidémiologiques (Franklin *et al.*, 2013; Mokhlesi *et al.*, 2016), il semblerait que les femmes présentant des symptômes de SAHOS soient moins susceptibles d'être évaluées et diagnostiquées que les hommes (Young *et al.*, 2004). Selon les populations étudiées, les troubles respiratoires pendant le sommeil sont plus fréquents chez les femmes post-ménopausées que chez leurs homologues pré-ménopausées avec des estimations allant de 4% à 22% dans la sixième ou septième décennie (Shahar *et al.*, 2003; Heinzer *et al.*, 2015).

3.3.2. Âge

Il a largement été démontré que la prévalence du SAHOS augmente avec l'âge indépendamment d'autres facteurs de risques (Figure 5) (Bixler *et al.*, 1998; Duran *et al.*, 2001; Young *et al.*, 2002; Heinzer *et al.*, 2015). On estime ainsi que le SAHOS est deux à trois fois plus fréquent chez les personnes de plus de 65 ans que chez les personnes âgées de 30 à 64 ans (Young *et al.*, 2004). D'autres auteurs ont rapporté une augmentation de la prévalence du SAHOS après 65 ans mais la sévérité clinique associée, mesurée par le nombre d'événements et la saturation minimum en oxygène, diminue avec l'âge (Bixler *et al.*, 1998). D'une manière générale, il semblerait qu'il y ait un plateau dans la prévalence du SAHOS chez les personnes de plus de 65 ans (Ancoli-Israel *et al.*, 1991; Young *et al.*, 2002).

Deux études longitudinales avec des mesures répétées d'IAH ont montré une progression significative du SAHOS au cours du temps. Dans l'étude de cohorte *Wisconsin*, l'augmentation moyenne de l'IAH sur 8 ans de suivi était plus importante chez les ronfleurs habituels que chez les non-ronfleurs, chez ceux qui présentaient un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 versus un IMC < 30 kg/m², et chez les 45-60 ans versus les 30-45 ans à l'inclusion (Young *et al.*, 2002). Dans l'étude sur les familles de Cleveland, les changements médians étaient de manière similaire plus élevés chez les sujets âgés de 41 à 54 ans que chez les 11 à 40 ans ou les plus de 54 ans (Redline *et al.*, 2003).

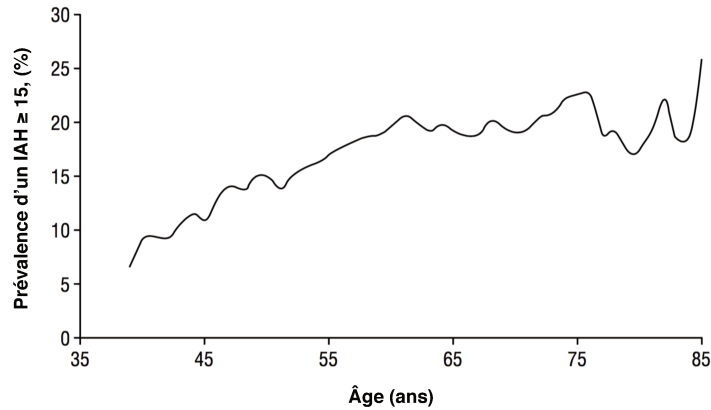


Figure 9. Graphique lissé (moyenne mobile sur 5 ans) de la prévalence d'un index d'apnées hypopnées (IAH) \geq 15 par âge. (Young *et al.*, 2002).

3.3.3. Obésité

L'obésité est un facteur de risque majeur de ronflement et d'apnée du sommeil et une majorité de patients ayant un SAHOS sont en surpoids (Bearpark *et al.*, 1995). Le SAHOS serait présent chez approximativement 40% des patients obèses et 70% des patients ayant un SAHOS sont obèses (Vgontzas *et al.*, 1994; Young *et al.*, 2002). En outre, la prévalence de l'apnée obstructive du sommeil est croissante avec l'augmentation de l'IMC et 70 à 80% des obèses morbides souffriraient de SAHOS (Lopez *et al.*, 2008; Peppard *et al.*, 2013). Par conséquent, comme l'épidémie mondiale d'obésité se déploie, on peut s'attendre à ce que l'incidence et la prévalence des troubles respiratoires du sommeil augmentent parallèlement à cela.

Young *et al.* estiment que l'obésité est un facteur de risque à part entière pour le SAHOS et que 58% des cas de SAHOS modérés à sévères seraient dus à un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 25 kg/m² (Young *et al.*, 2005). Par ailleurs, les modifications de poids influencent la sévérité de l'apnée de manière réversible, avec un effet qui semble plus important chez l'homme que chez la femme (Newman *et al.*, 2005). Ainsi, dans l'étude de cohorte *WSCS*, il a été montré que par rapport à des personnes ayant un poids stable sur 4 ans de suivi, une perte de poids de 10% était associée à une baisse de la sévérité des troubles du sommeil objectivée par une baisse de l'IAH de 23%. A l'inverse, un gain de 10% de poids était associé à un risque six fois plus élevé de développer des troubles du sommeil modéré à sévère et entraînait une augmentation d'environ 32% de l'IAH (Peppard *et al.*, 2000a).

Néanmoins, il est important de noter que le SAHOS ne se limite pas qu'aux sujets obèses puisqu'environ un tiers des sujets porteurs de SAHOS seraient non-obèses (Franklin *et al.*, 2013). Ainsi, les symptômes de l'apnée du sommeil ne devraient pas être rejetés simplement parce que le patient ne reflète pas le stéréotype de Pickwick.

3.3.4. Facteurs anatomiques et génétiques

La morphologie cranio-faciale et la structure des voies aériennes supérieures jouent un rôle important dans l'occurrence du SAHOS, en particulier chez les patients asiatiques (Schwab *et al.*, 1995; Li *et al.*, 2000; Dempsey *et al.*, 2002). Chez certains patients, des anomalies des tissus mous ou squelettiques (par exemple : dysmorphie liée à la taille mandibulaire ou maxillaire ; cavités nasales rétrécies ; hypertrophie des amygdales), jouent un rôle important dans le développement du SAHOS en contribuant au collapsus pharyngé. La correction chirurgicale de ces défauts anatomiques peut réduire l'IAH et les symptômes liés à l'apnée du sommeil (Riley *et al.*, 2000).

En outre, différentes études ont montré une augmentation du risque d'apnées du sommeil dans les familles de patients ayant un SAHOS. Bien que cette association puisse refléter des facteurs de risques liés à un mode de vie similaire, il semblerait tout de même qu'il y ait une prédisposition génétique qui pourrait notamment expliquer certaines différences ethniques dans l'épidémiologie du SAHOS (Redline & Tishler, 2000; Buxbaum *et al.*, 2002).

3.3.5. Drogues

Le tabagisme est un facteur de risque possible du SAHOS mais peu d'études sur le sujet sont présentes dans la littérature (Krishnan *et al.*, 2014). Les mécanismes sous-jacents possibles seraient l'inflammation des voies aériennes et l'instabilité du sommeil consécutive au sevrage nicotinique pendant la nuit (Wetter & Young, 1994; Wetter *et al.*, 1994).

La consommation d'alcool diminue l'activité neuronale sensitive au niveau des voies aériennes supérieures avec hypotonie des muscles génioglosses (Krol *et al.*, 1984; Eckert *et al.*, 2010). Dans les études réalisées en laboratoire, l'alcool augmente à la fois le nombre d'apnées et de la durée des apnées (Issa & Sullivan, 1982). Cependant, les résultats sont divergents concernant la relation entre la consommation d'alcool chronique et le ronflement (Bearpark *et al.*, 1995; Peppard *et al.*, 2007). D'un point de vue général, il semblerait néanmoins que l'association entre consommation d'alcool et troubles du sommeil soit plus sensible chez les hommes que chez les femmes (Peppard *et al.*, 2007).

3.3.6. Hypertension

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil et l'hypertension sont deux pathologies ayant une prévalence élevée dans la population générale et de nombreux individus souffrent des deux pathologies à la fois. Plusieurs grandes études transversales communautaires ont signalé une association indépendante entre les deux conditions (Fletcher *et al.*, 1985; Nieto *et al.*, 2000; Duran *et al.*, 2001). D'autres études ont également montré que le SAHOS est fréquent chez les patients souffrant d'hypertension artérielle résistante aux médicaments. Ainsi, dans une étude chez des patients souffrant d'hypertension artérielle, un SAHOS non soupçonné a été observé chez 83% des personnes souffrant d'hypertension artérielle résistante, définie comme une hypertension mal contrôlée malgré l'utilisation d'au moins trois agents antihypertenseurs (Logan *et al.*, 2001).

3.3.7. Maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil coexiste fréquemment mais n'est habituellement pas diagnostiqué chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.

Plusieurs études transversales soutiennent une forte association entre le SAHOS et la prévalence de coronaropathies, incluant l'infarctus du myocarde et / ou l'angine de poitrine (Franklin *et al.*, 1995; Mooe *et al.*, 1996). Selon les études, la prévalence du SAHOS dans la cardiopathie ischémique est évaluée entre 30 et 58% (Peker *et al.*, 1999; Mooe *et al.*, 2001). Cependant, la coexistence du SAHOS avec une maladie cardiovasculaire ne prouve pas sa causalité. En outre, l'apnée du sommeil a été évaluée après que la maladie coronarienne soit établie dans les études citées, et ceci limite ainsi la conclusion d'une relation étiologique.

Dans les études portant sur des patients avec insuffisance cardiaque, la prévalence du SAHOS varie de 12 à 53% (Sin *et al.*, 1999; Ferrier *et al.*, 2005; Javaheri, 2006). Il est également important de noter que la prévalence de l'apnée centrale du sommeil chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque est évaluée entre 15 et 37% selon les études (Ferrier *et al.*, 2005; Javaheri, 2006) alors qu'elle est inférieure à 1% dans la population générale (Bixler *et al.*, 1998; Bixler *et al.*, 2001).

Le SAHOS est également plus fréquent chez les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un accident ischémique transitoire (AIT) que dans la population générale avec une prévalence qui varie entre 43 et 91% selon les études (Good *et al.*, 1996; Bassetti & Aldrich, 1999; Iranzo *et al.*, 2002; Kaneko *et al.*, 2003). En particulier, le SAHOS semble plus fréquent chez les patients âgés avec un IMC élevé, les patients diabétiques ou ayant eu un AVC

sévère (Bassetti & Aldrich, 1999). De plus, l'association d'un SAHOS à l'AVC est indépendamment liée à une altération fonctionnelle et à une durée d'hospitalisation 40% plus importante comparée à des patients non apnéiques ayant eu un AVC (Kaneko *et al.*, 2003). Cependant, il semblerait qu'il y ait une amélioration spontanée du SAHOS après un AVC (Slonkova *et al.*, 2017). Ainsi, Slonkova *et al.* ont montré que l'IAH était en moyenne de 21 quelques jours après un AVC et déclinait spontanément à 11 évènements par heure après un an de suivi.

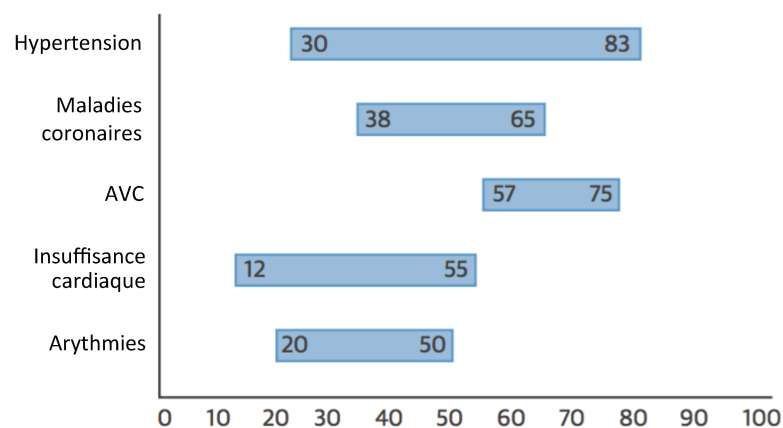


Figure 10. Prévalence du SAHOS dans les maladies cardiovasculaires (Javaheri *et al.*, 2017)

3.3.8. *Syndrome métabolique et diabète*

Différentes définitions existent mais d'une manière générale, toutes les études menées jusqu'à présent définissent le syndrome métabolique comme une combinaison de facteurs incluant l'obésité, la résistance à l'insuline, l'hypertension, l'obésité abdominale et la dyslipidémie (Alberti *et al.*, 2005; Grundy *et al.*, 2005). Sa présence induit un risque cardiovasculaire deux fois plus important et un risque de développer un diabète de type II multiplié par cinq (Grundy, 2006; Ho *et al.*, 2008). Etant donné que le SAHOS et le syndrome métabolique sont associés à l'obésité et au risque cardiovasculaire, des études récentes suggèrent une association entre SAHOS et syndrome métabolique (Parish *et al.*, 2007; Papanas *et al.*, 2010; Assoumou *et al.*, 2012), l'obésité étant probablement le facteur de risque partagé (Sharma *et al.*, 2007). Le syndrome métabolique serait 3 à 9 fois plus élevé chez les patients souffrant de SAHOS (Coughlin *et al.*, 2004; Muraki *et al.*, 2010).

Cependant, une approche métabolique indépendante est aussi importante puisque dans plusieurs études de cohortes transversales sur la population générale, la résistance à l'insuline

et/ou l'intolérance au glucose coexistent avec le ronflement et l'apnée du sommeil, indépendamment de l'obésité et d'autres facteurs confondants (Elmasry *et al.*, 2001; Ip *et al.*, 2002; Punjabi *et al.*, 2002). Le SAHOS est certainement plus fréquent chez les patients présentant un diabète de type II comparé à la population générale avec une prévalence qui varie entre 23% et 86% dans ces populations selon les études (West *et al.*, 2006; Foster *et al.*, 2009b). Aussi, le diabète de type II est sur-représenté chez les patients avec SAHOS comparé à la population générale. Dans l'étude de cohorte *Wisconsin*, le diabète de type II était présent chez 1,5% des sujets ayant un IAH < 5 contre 8% des patients ayant un IAH > 15 (Reichmuth *et al.*, 2005). La même relation était observée dans la *SHHS* où 8,2% des participants ayant un IAH < 5 étaient connus comme diabétiques contre 16,8% des participants ayant un IAH > 30 (Gottlieb *et al.*, 2010).

3.4. Impact économique

Bien que les coûts exacts soient difficiles à mesurer, le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil a un impact économique conséquent sur le système de santé et la société. Les coûts de santé liés au SAHOS incluent les coûts directs de diagnostic et de traitement et les coûts indirects liés aux comorbidités (obésité, diabète) et aux conséquences du SAHOS (maladies cardiovasculaires, dépression) (Garvey *et al.*, 2015).

3.4.1. Coûts directs du SAHOS

Les études consacrées au coût direct de l'apnée du sommeil se sont principalement concentrées sur le coût de diagnostic (polysomnographie en laboratoire ou à domicile) et le rapport coût / bénéfice d'utilisation de la PPC. Dans l'une des études les plus exhaustives à ce sujet, Hillman *et al.* ont évalué le coût des troubles du sommeil (SAHOS, insomnie et syndrome de mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil principalement) en Australie en 2004 et ont estimé les coûts directs de diagnostic et de traitement à 146 millions de dollars par an (Hillman *et al.*, 2006).

Le rapport coût-efficacité est généralement évalué par le ratio coût-efficacité différentielle (ICER en anglais) et correspond au rapport du coût supplémentaire sur le changement incrémental dans le gain d'années de vies ajustées sur la qualité de vie (QALY) qui suit l'adoption d'un traitement (dans ce cas, la PPC) ou l'absence de celui-ci. Un seuil nominal d'ICER de 20 000 à 30 000 £ / QALY (soit 25 000 à 40 000 € / QALY) a été adopté par le *National Institute for Health and Care Excellence*, bien que cette valeur puisse être plus élevée (Appleby *et al.*, 2007). Plusieurs études dans différents pays ont calculé ce rapport coût

– efficacité concluant que la PPC est rentable avec un ICER situé entre 3 000 et 15 000 € / QALY gagné selon les études (Mar *et al.*, 2003; Ayas *et al.*, 2006; Pietzsch *et al.*, 2011) alors qu’il est entre 10 000 et 60 000 € / QALY pour le contrôle de l’HTA (Kapur, 2010).

3.4.2. Coûts indirects du SAHOS

Différentes études ont montré que les coûts de santé étaient plus élevés chez les patients souffrant de SAHOS que chez des sujets contrôles, et ceci avant-même que le diagnostic de SAHOS soit établi. Ainsi, les coûts de santé moyens annuels, pour un âge moyen de 51± 11,3 ans, ont été estimés par certains auteurs à 2720 \$ avant le diagnostic de SAHOS contre 1384 \$ chez des sujets sains (Kapur *et al.*, 1999). D’autres auteurs ont montré que le nombre de consultations chez le médecin était 3,46 fois plus élevé chez des personnes souffrant de SAHOS dans l’année précédant le diagnostic, comparé aux 5 ans précédant le diagnostic, avant de baisser à 1,03 dans les 5 ans suivant le diagnostic (Albarrak *et al.*, 2005).

D’après un modèle de Markov, il a été estimé que, sur 14 ans de suivi, le coût annuel pour les services de santé des patients souffrant de SAHOS traités par PPC serait de 9672 £ par patient contre 10 645 £ pour les patients non traités (Guest *et al.*, 2008). Dans ce même modèle, pour un coût de traitement inférieur de 973 £, l’utilisation de la PPC permettrait en outre de réduire de moitié le risque relatif de survenue d’événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires sur 14 ans (Tableau 2).

Aux États-Unis, la modélisation du risque d’accidents de la route en raison du SAHOS a permis d’estimer que plus de 800 000 conducteurs ont été impliqués dans des collisions de véhicules à moteur liés au SAHOS en l’an 2000, coûtant 15,9 milliards de dollars et 1 400 vies (Sassani *et al.*, 2004). Le traitement par PPC permettrait de prévenir 567 000 de ces accidents, sauvant approximativement 1 000 vies et induirait une économie globale de 7,9 milliards de dollars après déduction des coûts associés au traitement (Sassani *et al.*, 2004).

Tableau 2. Conséquences attendues associées avec le SAHOS sévère après 14 ans de traitement ou sans traitement d’après Guest *et al.* (2008)

Conséquences	Probabilité après 14 ans de suivi :	
	Pas de traitement	Traitement par PPC
Survie	0,57 (0,49 – 0,65)	0,72 (0,66 – 0,78)
Évènements cardiovasculaires	0,35 (0,20 – 0,53)	0,19 (0,09 – 0,27)
AVC	0,39 (0,23 – 0,60)	0,20 (0,08 – 0,31)
AVP	0,24 (0,21 – 0,28)	0,17 (0,14 – 0,17)
Survie sans événement	0,30 (0,13 – 0,46)	0,58 (0,47 – 0,70)
QALYs	7,22 (6,48 – 7,93)	8,09 (7,17 – 8,44)

Les valeurs entre parenthèses correspondent aux intervalles de confiance à 95%. PPC : pression positive continue ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AVP : accident voie publique ; QALY : années de vie ajustées sur la qualité.

4. Pathogénèse du SAHOS

Nous avons vu précédemment que l’apnée obstructive du sommeil se caractérisait par le rétrécissement ou le collapsus répétés du pharynx pendant le sommeil en dépit d’effort respiratoire (Guilleminault *et al.*, 1976). Cependant, pourquoi cela ne se produit que chez certains individus et pourquoi cela se produit uniquement pendant le sommeil n’est encore que partiellement compris. Les causes physiopathologiques conduisant à un SAHOS semblent être multifactorielles et varier considérablement d’un individu à l’autre.

A partir de rappels anatomiques spécifiques aux voies aériennes supérieures, l’objectif de cette partie sera donc d’examiner les facteurs physiologiques clés du SAHOS et d’analyser leurs interactions.

4.1. Facteurs anatomiques

4.1.1. Anatomie des voies aériennes supérieures

Les VAS forment une structure polyvalente impliquée dans l’exécution de tâches fonctionnelles complexes telles que la parole, la déglutition, ou encore le passage de l’air pour respirer. Ces VAS sont composées de nombreux muscles et de tissus mous pour permettre l’exécution de ces différentes tâches, avec cependant, un manque de soutiens rigides ou osseux (Schwab *et al.*, 1995). En particulier, les VAS contiennent une portion déformable qui s’étend de la fosse nasale jusqu’au larynx, le pharynx (Figure 11).

Le pharynx est composé de plus de vingt muscles et divisé en quatre sections qui incluent le nasopharynx (du cornet nasal jusqu’au début du palais mou), le vélopharynx (du

début du palais mou jusqu'à la pointe de la luette), l'oropharynx (de la pointe la luette jusqu'à la pointe de l'épiglotte) et l'hypopharynx (de la pointe de l'épiglotte jusqu'au cordes vocales) (Jordan & White, 2008).

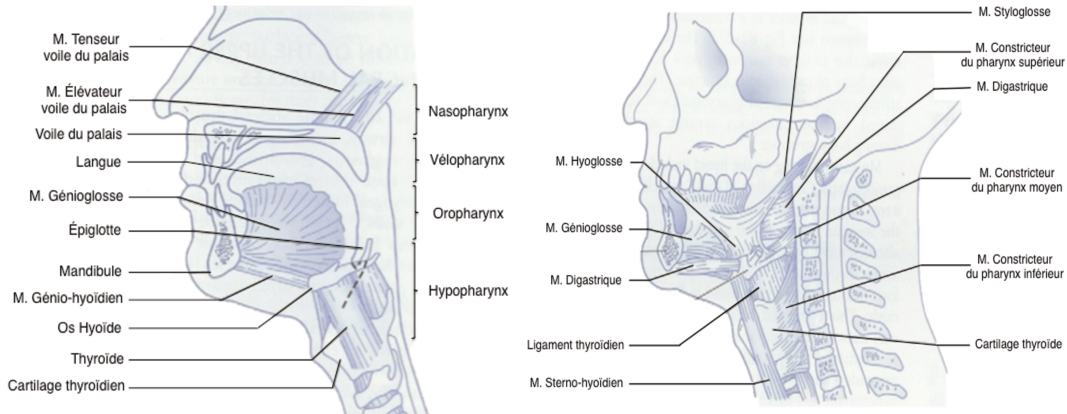


Figure 11. Représentation sagittale médiane (A) et para-sagittale (B) de l'anatomie des voies aériennes supérieures (VAS) et des muscles dilatateurs des VAS (Kryger *et al.*, 2005).

Bien que la compliance et la capacité fermeture momentanée des VAS soient essentielles pour la parole et la déglutition pendant l'éveil, la présence de tissus mous et des structures osseuses augmente la pression extraluminale des tissus entourant les VAS et peut entraîner un collapsus pharyngé à des moments inopportuns tels que pendant le sommeil (Eckert & Malhotra, 2008). Plus le collapsus pharyngé sera important, plus l'événement sera sévère et aura des répercussions physiologiques, notamment sur la saturation en oxygène (Figure 12) (Dematteis *et al.*, 2009).

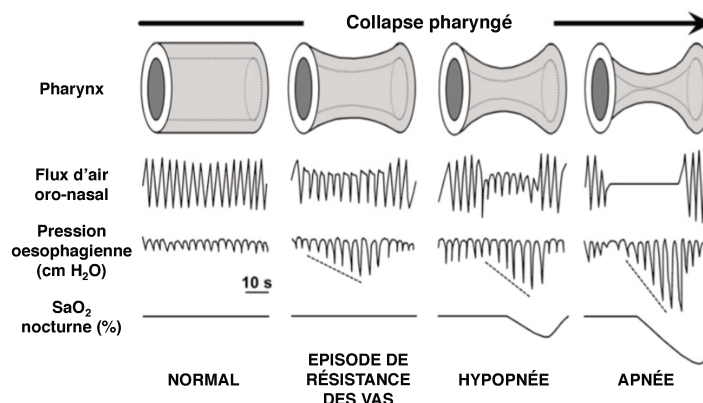


Figure 12. Les différentes sévérités des événements respiratoires représentées en fonction de la gravité du collapsus pharyngé (Dematteis *et al.*, 2009).

4.1.2. Mesure de la collapsibilité pharyngée

D'un point de vue purement anatomique, des voies aériennes supérieures étroites sont généralement plus exposées à un collapsus que des VAS plus larges. Certains auteurs ont montré que la surface de section transversale des VAS, mesurée par tomographie et par imagerie par résonance magnétique lors de l'état de veille, est déjà réduite chez les patients souffrant de SAHOS par rapport aux sujets sans SAHOS (Haponik *et al.*, 1983; Schwab *et al.*, 2003). En outre, l'agencement des tissus mous environnants semble être modifié chez les patients atteints de SAHOS, ce qui peut augmenter le risque de collapsus (Schwab *et al.*, 1995). Néanmoins, les études d'imagerie pendant l'éveil sont compliquées à interpréter en raison de facteurs non-anatomiques comme l'activité continue des muscles dilatateurs des VAS.

Ainsi, en complément de ces mesures d'imagerie, Schwartz *et al.* ont confirmé la réduction du calibre des VAS chez les sujets apnéiques en réponse à des variations de l'activité musculaire par une méthodologie de mesure des évolutions de la pression transmurale de part et d'autre de la paroi pharyngée (Schwartz *et al.*, 1988). Cette technique permet de déterminer une pression critique passive à partir de laquelle les voies aériennes se collapsent (P_{crit}) pendant le sommeil. Leurs premiers travaux chez le sujet sain ont révélé une pression critique négative moyenne de $-13,3 \pm 3,2$ cmH₂O.

En utilisant cette approche, ces auteurs ont complété leurs travaux et décrits des P_{crit} moins négatives voir même positives à mesure que la sévérité du SAHOS augmentait (Figure 13) (Gleadhill *et al.*, 1991).

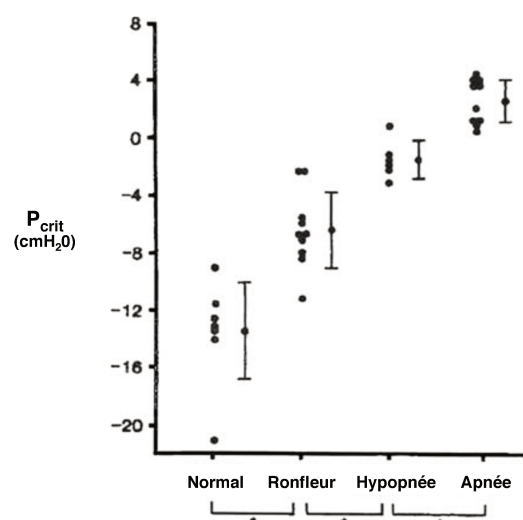


Figure 13. Comparaison des valeurs de pression passive de fermeture pharyngée (P_{crit}) entre les sujets normaux, ronfleurs, les patients présentant des hypopnées obstructives et des apnées obstructives. Les données sont présentées de manière individuelle et sous forme de moyenne \pm écart-type. (White, 2006).

Finalement, la mesure de la pression critique sous anesthésie générale a permis de confirmer l'hypothèse d'une anomalie anatomique du pharynx dans la pathogénèse du SAHOS mise en évidence par Gleadhill. En effet, Isono *et al.* ont montré que, chez des sujets sains, lorsque l'activité musculaire est complètement inhibée, les voies respiratoires restent généralement ouvertes et continuent d'être perméables jusqu'à une pression négative d'environ -5 cm H₂O alors que, chez les patients atteints de SAHOS, on observe un collapsus au niveau vélo-pharyngé et une pression positive est requise pour ouvrir les VAS (Isono *et al.*, 1997).

4.1.3. Déterminants anatomiques du calibre des VAS

On peut supposer qu'il existe un continuum chez l'homme depuis des voies respiratoires complètement ouvertes en condition passive ($P_{crit} \leq 0$) jusqu'au collapsus totale des VAS ($P_{crit} > 0$). L'augmentation de la pression intraluminaire chez le patient apnéique pourrait s'expliquer par cinq mécanismes principaux.

Premièrement, une trop grande quantité de tissus mous au niveau pharyngé contribuerait au développement du SAHOS (Watanabe *et al.*, 2002) (Figure 13). Dans ce contexte, l'obésité, facteur de risque majeur de SAHOS, est associée à une augmentation de la circonférence du cou et de la quantité de graisse péripharyngienne qui pourrait comprimer les VAS et ainsi réduire leur diamètre (Davies & Stradling, 1990; Shelton *et al.*, 1993; Genta *et al.*, 2014).

Deuxièmement, un compartiment osseux disproportionné par rapport aux structures pharyngées pourrait aussi conduire à un rétrécissement de la lumière pharyngée (Figure 13). Ainsi, les changements structuraux comme ceux liés à l'hypertrophie des amygdales, la rétrognathie ou une morphologie cranio-faciale particulière peuvent faciliter la collapsibilité et augmenter la sévérité des apnées (Moser & Rajagopal, 1987; Watanabe *et al.*, 2002).

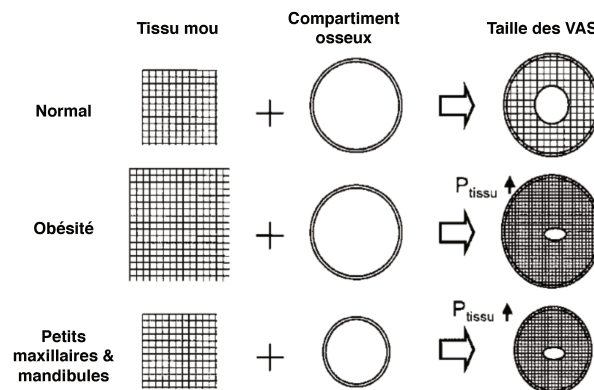


Figure 14. Représentation schématique de l'interaction entre le tissu mou, le compartiment osseux des voies aériennes supérieures (VAS) et leur effet combiné sur la taille des VAS (Watanabe *et al.*, 2002).

Troisièmement, de nombreuses études révèlent clairement une influence du volume pulmonaire sur la perméabilité pharyngée. Heinzer *et al.* ont montré qu'une baisse du volume pulmonaire de 732 ± 74 ml au cours du sommeil lent conduisait à une augmentation relativement importante du niveau de PPC (+5,2 cm H₂O) pour empêcher la limitation de débit dans les VAS chez des patients souffrant de SAHOS (Heinzer *et al.*, 2005). Plus récemment, Abdeyrim *et al.* ont montré que les propriétés élastiques du poumon étaient plus marquées chez les sujets présentant un SAHOS et pourraient être responsables de la diminution du volume pulmonaire et de l'augmentation des résistances des VAS indépendamment de l'IMC (Abdeyrim *et al.*, 2015).

Quatrièmement, plusieurs études récentes se sont intéressées au lien entre la rétention de fluides et le SAHOS (Redolfi *et al.*, 2009; Yumino *et al.*, 2010; White & Bradley, 2013). Selon cette hypothèse, l'excès de fluide accumulé dans les jambes en raison de la gravité pendant le temps passé en position verticale serait redistribué selon un axe caudo-rostral en position allongée, tout au long de la nuit. Une partie de ces fluides atteindrait le cou, augmentant la pression tissulaire autour des voies aériennes supérieures et prédisposant aux apnées obstructives. Ceci serait notamment le cas dans l'insuffisance cardiaque chronique (Yumino *et al.*, 2009).

Enfin, la posture (décubitus dorsal vs. latéral) pourrait également affecter l'anatomie ou la taille des voies aériennes, principalement en raison des effets de la gravité sur les tissus des voies respiratoires (White, 2005). Ceci s'expliquerait par un déplacement vers l'arrière de la langue et des structures palatales en décubitus dorsal, lié aux effets gravitationnels et non compensés par d'autres forces, générant ainsi une élévation de la pression sur les tissus pharyngés, augmentant la P_{crit} (Fouke & Strohl, 1987; Joosten *et al.*, 2014).

4.2. Facteurs neuromusculaires

Il convient de noter que les charges mécaniques anatomiquement imposées sur les voies aériennes supérieures ne sont pas suffisantes à elles seules pour produire un collapsus pharyngé pendant le sommeil. En réalité, il existerait de grandes variations interindividuelles dans la réponse à un collapsus pharyngé (Younes, 2003). Par exemple, deux individus peuvent avoir une pression critique identique, pourtant, l'un peut présenter un SAHOS sévère alors que l'autre ne présente pas ou peu de troubles respiratoires du sommeil (Figure 15) (Wellman *et al.*, 2004; White, 2005).

Aussi, il a été montré que les femmes avaient un pharynx et un oropharynx plus petit que les hommes en dépit d'une prévalence du SAHOS plus faible (Young *et al.*, 1993; Mohsenin, 2001). Ceci suggère que des facteurs non-structuraux jouent certainement un rôle dans la préservation de la perméabilité pharyngée.

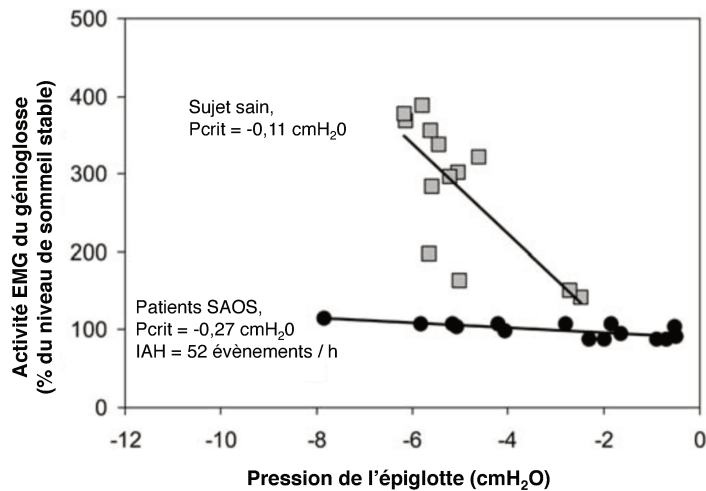


Figure 15. Réponse du muscle génio-glosse à une pression négative de l'épiglotte (produite par une diminution de la pression nasale) au cours du sommeil lent chez deux individus. Les deux individus ont une pression critique (P_{crit}) d'environ 0 cmH₂O et donc des voies aériennes collabées (White, 2005).

En fait, l'activation des muscles dilatateurs pharyngés est le processus primaire qui permet de contrecarrer les forces d'effondrement décrites précédemment. On dénombre plus de vingt muscles dilatateurs qui se comportent de manière complexe et coordonnée pour maintenir la perméabilité des voies aériennes supérieures (van Lunteren & Strohl, 1986). Parmi les muscles dilatateurs du pharynx, le génio-glosse est sans doute celui qui est le plus déterminant. En effet, l'activation de ce muscle phasique, un des plus volumineux muscles pharyngés, permet la dilatation des voies aériennes. Le génio-glosse joue donc un rôle majeur dans la modulation respiratoire par sa contraction lors de l'inspiration puis par son relâchement lors de l'expiration (Sauerland & Harper, 1976). Dès 1978, Remmers *et al.* ont montré que l'activité électromyogramme (EMG) du génio-glosse était largement diminuée au début d'une apnée (Remmers *et al.*, 1978). Ainsi, il est devenu important de comprendre le contrôle de ces muscles, et comment le sommeil affecte ces mécanismes.

En premier lieu, c'est l'application de pressions négatives au niveau des voies aériennes supérieures qui va induire l'activation des muscles dilatateurs pharyngés en réponse à une pression pharyngée négative (Horner *et al.*, 1991). Différentes études suggèrent que ce réflexe en réponse à une pression négative est principalement régulé par des mécanorécepteurs à

l'intérieur du pharynx. Par exemple, il a été montré que l'application d'une anesthésie locale au niveau des muqueuses pharyngées atténue la relation entre l'activité EMG du génioglosse et la pression du pharynx avec un nombre accru d'apnées obstructives et d'hypopnées pendant le sommeil chez des sujets normaux et des ronfleurs, et / ou une augmentation de la durée des épisodes apnéiques (McNicholas *et al.*, 1987; Chadwick *et al.*, 1991; Berry *et al.*, 1995). De manière intéressante, les patients souffrant de SAHOS compensent la réduction anatomique du calibre des VAS par une activation accrue du réflexe de pression négative pendant la période d'éveil, ce qui conduit à son tour à l'augmentation de l'activité musculaire du génioglosse (Mezzanotte *et al.*, 1992). Au cours du sommeil, la capacité de réponse des muscles dilatateurs du pharynx à une pression négative est sensiblement atténuée, que ce soit chez les patients apnéiques, mais aussi chez les sujets sains (Mezzanotte *et al.*, 1996). Cette inhibition du réflexe de pression négative serait plus prononcée d'une part au cours de sommeil lent et d'autre part de manière marquée pendant le sommeil paradoxal par rapport à l'état de veille (Wheatley *et al.*, 1993; Eckert *et al.*, 2007).

Parmi les facteurs explicatifs, la modulation de la sensibilité de systèmes neuromédiateurs (cholinergique, adrénergique, sérotoninergique, orexinergique) au cours du sommeil pourrait jouer un rôle clef dans l'activation des muscles dilatateurs pharyngés (Sood *et al.*, 2005). En effet, la baisse d'activité de ces neuromédiateurs excitateurs au cours du sommeil déterminerait une plus faible excitation des motoneurones de l'hypoglosse, ce qui diminuerait considérablement la capacité de réponse du génioglosse à une pression négative et d'autres stimuli qui activent de manière fiable ces muscles à l'état d'éveil (Malhotra & White, 2002).

4.3. Instabilité du contrôle ventilatoire

4.3.1. Variation de pression partielle en O_2 et CO_2

Chez l'homme, le pattern respiratoire est étroitement lié aux pressions partielles en oxygène (PO_2) et en dioxyde de carbone (PCO_2). De multiples boucles de rétrocontrôle, incluant les chémorécepteurs (O_2 et CO_2), les mécanorécepteurs pulmonaires ou encore les afférences des muscles respiratoires, permettent de maintenir le niveau de PO_2 et de PCO_2 dans d'étroites limites. Ainsi, dès qu'une modification de PCO_2 est détectée, une série d'évènements est enclenchée pour corriger rapidement la déviation et rétablir la PCO_2 au niveau désiré. Ceci est généralement le cas, aussi bien en période d'éveil qu'au cours du sommeil, bien que pendant le sommeil, la sensibilité à une hausse de CO_2 et plusieurs autres mécanismes de contrôle de la

ventilation soient altérés (Douglas *et al.*, 1982a; Douglas *et al.*, 1982b). Par exemple, la capacité d'adaptation ventilatoire en réponse à une augmentation des résistances des voies aériennes est sensiblement réduite durant tous les stades de sommeil, tout comme la chémosensibilité au cours du sommeil paradoxal (Wiegand *et al.*, 1988).

Néanmoins, alors qu'en période d'éveil la ventilation peut être modulée par des mécanismes comportementaux et métaboliques, la ventilation au cours du sommeil est seulement régulée par les mécanismes métaboliques présentés précédemment (Phillipson, 1978). En particulier, Bulow a observé une baisse significative de la sensibilité au CO₂ lors de l'endormissement conduisant à des épisodes d'hypopnées ou d'apnées (Bulow, 1963). Aussi, il a été démontré qu'une faible baisse de PCO₂ au cours du sommeil profond pouvait provoquer une cessation de la respiration (Skatrud & Dempsey, 1983). Ceci s'explique certainement par une baisse spontanée de l'activité des muscles dilatateurs du pharynx dans cette phase de sommeil associée à une réduction d'influx nerveux depuis les centres nerveux respiratoires. Cette hypothèse fut confirmée par Warner *et al.* qui ont montré que la respiration périodique induite par l'hypoxie pouvait conduire à une obstruction des VAS au cours du sommeil coïncidant avec une baisse de l'activité motrice nerveuse des muscles inspiratoires (Warner *et al.*, 1987).

4.3.2. *Gain de boucle*

Afin de déterminer le rôle du contrôle ventilatoire dans la pathogénèse de l'apnée du sommeil, Younes *et al.* ont développé une méthodologie d'analyse dite de « gain de boucle » permettant de quantifier la stabilité du contrôle ventilatoire au cours du sommeil (Younes *et al.*, 2001). Le concept de 'loop gain' est un terme d'ingénierie pour qualifier le gain de n'importe quel système contrôlé par des boucles de rétroaction. Par définition, un système de gain (ou 'loop gain') élevé répond rapidement et vigoureusement à une perturbation alors qu'un système de gain faible répond plus lentement et plus faiblement. Deux variables principales influencent le gain de boucle : le 'controller gain' et le 'plant gain'. Lorsqu'on applique ce concept d'ingénierie au contrôle respiratoire, on retrouve d'un côté le 'controller gain' qui évalue la chémosensibilité, c'est-à-dire la réactivité de la réponse ventilatoire (V_E) à une hypoxie ($\Delta V_E / \Delta Pa_{O_2}$) ou une hypercapnie ($\Delta V_E / \Delta Pa_{CO_2}$); de l'autre côté, le 'plant gain' qui reflète l'efficacité d'élimination du CO₂ pour un niveau de ventilation donné (soit $\Delta Pa_{CO_2} / \Delta V_E$) (Khoo, 2000; Dempsey, 2005). Autrement dit, un 'controller gain' élevé traduit une vive réactivité à l'hypercapnie alors qu'un plant gain élevé se manifeste lorsqu'un petit changement de ventilation produit un grand changement de PCO₂. Mathématiquement, le gain de boucle

peut être défini par la réponse à une perturbation (hyperpnée) sur la perturbation elle-même (apnée ou hypopnée) :

$$\text{gain de boucle} = \frac{\text{réponse ventilatoire}}{\text{trouble ventilatoire}}$$

On comprendra alors aisément que si le gain de boucle est inférieur à 1, un trouble respiratoire conduira à une réponse, mais celle-ci sera suffisamment petite de telle sorte que la ventilation reviendra relativement rapidement à un pattern stable. A l'inverse, si le gain de boucle est supérieur à 1, un trouble respiratoire conduira à une réponse majeure de telle sorte que la ventilation croîtra et décroîtra indéfiniment (White, 2005). Ce concept est illustré sur la figure 16 où l'on remarque que la ventilation revient rapidement à un pattern régulier chez l'individu A présentant un gain de boucle de 0,5 alors que chez le sujet B avec un gain de boucle de 1, une respiration périodique est établie.

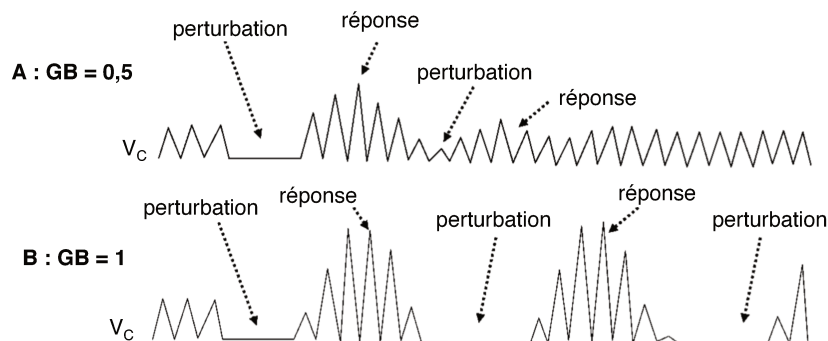


Figure 16. Réponse ventilatoire à une apnée (premier trouble respiratoire chez deux tracés) pour (A) un individu avec un gain de boucle (GB) de 0,5 et (B) pour un individu avec un GB de 1 (White, 2005).

A partir de ce concept de gain de boucle, Younes *et al.* ont démontré que, lors du sommeil lent, les patients avec un SAHOS sévère présentaient un gain de boucle plus élevé (instabilité ventilatoire plus importante) que les patients avec un SAHOS léger (Younes *et al.*, 2001). De manière complémentaire, Wellman et ses collègues ont montré que le gain de boucle mesuré lors du sommeil lent était un prédicteur important de la sévérité de l'apnée (Wellman *et al.*, 2004). Cependant, même si le gain de boucle était corrélé positivement avec l'IAH ($r = 0,36$) pour le groupe dans son ensemble dans leur étude, la relation n'atteignait pas la significativité statistique ($p = 0,07$). En revanche, la relation entre gain de boucle et sévérité de l'apnée était beaucoup plus forte et significative ($r = 0,88$, $p < 0,01$) chez les patients avec une

P_{crit} proche de la pression atmosphérique ($-1 < P_{crit} < +1$), suggérant que, à partir d'un certain seuil, les patients sont beaucoup plus sensibles à l'instabilité ventilatoire. En dehors de cette plage, le niveau d'instabilité ventilatoire mesuré n'est pas corrélé avec la sévérité de l'apnée, indiquant que le contrôle ventilatoire a relativement peu d'influence sur le nombre d'apnées chez ces patients.

Finalement, l'instabilité ventilatoire peut participer au développement du SAHOS chez certains patients mais elle ne suffit pas à produire à elle seule une respiration périodique (Hudgel *et al.*, 1998; Younes *et al.*, 2001).

4.4. Seuil d'éveil

Lors d'une apnée, la saturation en oxygène chute progressivement, la PCO_2 augmente et l'effort ventilatoire augmente. Ceci conduit à l'une des trois issues suivantes. Dans la plupart des cas, le patient présente un micro-éveil cortical et une réaction en chaîne se produit avec l'activation des muscles dilatateurs des VAS permettant d'ouvrir les voies aériennes, suivi d'une hyperventilation transitoire afin de corriger l'hypoxie et l'hypercapnie (Berry & Gleeson, 1997). Dans 20 à 30% des cas, l'apnée peut aussi se terminer en absence de micro-éveil visible au niveau cortical par des mécanismes sous-jacents encore mal compris mais incluant probablement une augmentation de l'activité des muscles dilatateurs des VAS et une modification du rythme respiratoire (Rees *et al.*, 1995; Berry & Gleeson, 1997; Younes, 2004; Jordan *et al.*, 2007). Enfin, le patient peut succomber à l'événement, ce qui est heureusement extrêmement rare (White, 2006).

Pendant longtemps, les micro-éveils corticaux à la fin d'une hypopnée ou d'une apnée furent considérés comme un mécanisme protecteur important afin de rouvrir les voies aériennes supérieures (Phillipson & Sullivan, 1978; Remmers *et al.*, 1978). Cependant, les travaux de Younes ont contesté cette théorie en montrant que les micro-éveils corticaux n'influençaient pas le temps d'activation des muscles dilatateurs des VAS comparés aux reprises ventilatoires sans micro-éveil (Younes, 2004). D'autre part, le débit de reprise ventilatoire en réponse à une apnée était d'autant plus important en présence d'un micro-éveil cortical que lorsqu'il n'y avait pas de micro-éveil visible (+267% vs. +180% par rapport au débit initial, respectivement).

Par la suite, d'autres auteurs ont montré que les événements avec micro-éveils corticaux étaient plus souvent suivis par de nouveaux événements qu'en l'absence de micro-éveil cortical visible (Jordan *et al.*, 2011). Par conséquent, même si les micro-éveils sont importants pour rétablir un équilibre métabolique, un seuil de micro-éveil cortical bas peut déstabiliser la respiration et favoriser le développement de la pathogénèse du SAHOS. Ceci a été confirmé

par deux études montrant que l'utilisation d'un traitement sédatif chez les patients présentant un seuil de micro-éveil bas permettait d'augmenter le seuil de micro-éveil et de réduire la sévérité de l'apnée (Heinzer *et al.*, 2008; Eckert *et al.*, 2011).

Le niveau de pression pleurale est probablement l'élément déclencheur pour induire un micro-éveil lors du sommeil lent profond (Vincken *et al.*, 1987; Gleeson *et al.*, 1990). Parmi les facteurs influençant ce seuil de micro-éveil, des différences entre les événements comme la sévérité de la désaturation en oxygène, l'hypercapnie ou la durée de l'événement, prédisposent vraisemblablement à des micro-éveils corticaux plus marqués (Dingli *et al.*, 2002). Par ailleurs, il semblerait qu'il y ait des variations du seuil de micro-éveil en fonction des stades de sommeil avec un seuil de micro-éveil plus bas lors du sommeil paradoxal comparé au sommeil lent profond (Berry & Gleeson, 1997; Dingli *et al.*, 2002). Ceci expliquerait notamment pourquoi le sommeil paradoxal est associé avec les plus longues apnées obstructives chez les patients souffrant de SAHOS (Berry & Gleeson, 1997).

Malgré des réponses compensatoires similaires aux sujets sains, les patients obèses souffrant d'apnées obstructives du sommeil semblent moins capables de rétablir une ventilation stable sans micro-éveil cortical pour un même stimulus (Jordan *et al.*, 2007). Aussi, bien qu'il y ait une grande variabilité interindividuelle, les patients avec SAHOS tendent à avoir un seuil de micro-éveil plus élevé que les sujets sains (Berry *et al.*, 1996). Cependant, la question qui demeure est de savoir si le seuil d'excitation élevé observé dans le syndrome d'apnée obstructive du sommeil est une cause ou une conséquence de la maladie. Les études portant sur l'impact du seuil de micro-éveil chez des patients ayant un SAHOS traité par PPC évoquent une certaine amélioration (baisse) du seuil d'éveil par rapport aux patients ayant un SAHOS non traité (Berry *et al.*, 1996; Haba-Rubio *et al.*, 2005). Ces données suggèrent que le seuil de micro-éveil élevé dans le SAHOS peut être au moins en partie responsable de l'acquisition de la maladie.

4.5. Une neuropathie / myopathie pharyngée ?

De plus en plus de preuves manifestes établissent que l'apnée du sommeil, par la répétition d'ouvertures et de fermetures des VAS au cours du temps et par l'hypoxie intermittente, peut conduire à des dommages neuronaux et musculaires, et ainsi déclencher un cercle vicieux du SAHOS (Petrof *et al.*, 1996; Saboisky *et al.*, 2012a; Saboisky *et al.*, 2012b). La voie sensorielle des VAS pourrait notamment être altérée par une incapacité à détecter des variations de température au niveau de la muqueuse oropharyngée et un seuil vibratoire perturbé chez les patients apnéiques comparés aux sujets sains (Larsson *et al.*, 1992; Kimoff *et al.*, 2001).

Cette dysfonction des récepteurs sensoriels pourrait atténuer la réponse des muscles dilatateurs des VAS en réponse à des pressions négatives au niveau des voies pharyngées pendant les périodes d'obstruction (Patil *et al.*, 2007). Aussi, des anomalies de conduction au niveau du nerf hypoglosse ont été trouvées sans que l'on puisse établir si ces anomalies étaient une cause ou une conséquence de l'apnée du sommeil (Ramchandren *et al.*, 2010).

Une autre preuve de la dysfonction sensori-motrice et de la myopathie des voies aériennes supérieures est fournie par les modifications histopathologiques et l'altération immuno-chimique au niveau palato-pharyngé chez les patients avec SAHOS, par rapport à des ronfleurs asymptomatiques et des sujets normaux (Woodson *et al.*, 1991; Edstrom *et al.*, 1992; Lindman & Stal, 2002). Cependant, le rôle effectif de ces mécanismes dans la pathogénèse de l'apnée du sommeil reste à définir.

4.6. Facteurs génétiques

Différentes études ont montré une augmentation du risque de SAHOS dans les familles de patients ayant un SAHOS (Strohl *et al.*, 1978; Mathur & Douglas, 1995). Bien que cette association puisse refléter des facteurs de risque liés à un mode de vie similaire, il semblerait qu'il y ait une prédisposition génétique qui pourrait notamment expliquer certaines différences ethniques dans l'épidémiologie du SAHOS (Redline & Tishler, 2000; Buxbaum *et al.*, 2002). En outre, des traits tels que l'obésité, l'anatomie cranio-faciale, la taille des tissus mous des VAS, ou des anomalies de contrôle ventilatoire pendant le sommeil peuvent aussi avoir un caractère génétique (Redline *et al.*, 1997; Patel, 2005; Riha *et al.*, 2005; Schwab *et al.*, 2006; Chi *et al.*, 2014).

De nombreuses études récentes font état d'une probable association entre le SAHOS et différents polymorphismes génétiques (Qin *et al.*, 2014; Ye *et al.*, 2014; Kripke *et al.*, 2015). Néanmoins, l'influence du génotype sur le phénotype semble être complexe et un consensus n'a pas encore été trouvé à ce jour (Bielicki *et al.*, 2015). Comme pour d'autres études génétiques portant sur d'autres pathologies complexes, la plupart des études recensées dans la littérature manquent de puissance statistique et sont difficiles à reproduire. L'association la plus consistante démontrée est celle entre le SAHOS et l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'Apolipoprotéine E (APOE). Cet allèle, déjà connu pour prédisposer à une maladie d'Alzheimer, a également été trouvé comme prédisant un IAH plus élevé dans les études de cohorte Wisconsin et Framingham (Kadotani *et al.*, 2001; Gottlieb *et al.*, 2004). Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres cohortes (Foley *et al.*, 2001; Larkin *et al.*, 2006).

La figure 17, ci-après, est un schéma de synthèse qui reprend les principaux mécanismes physiopathologiques du SAHOS que nous venons de décrire au cours de cette partie sur la pathogénèse du SAHOS (Dempsey *et al.*, 2010).

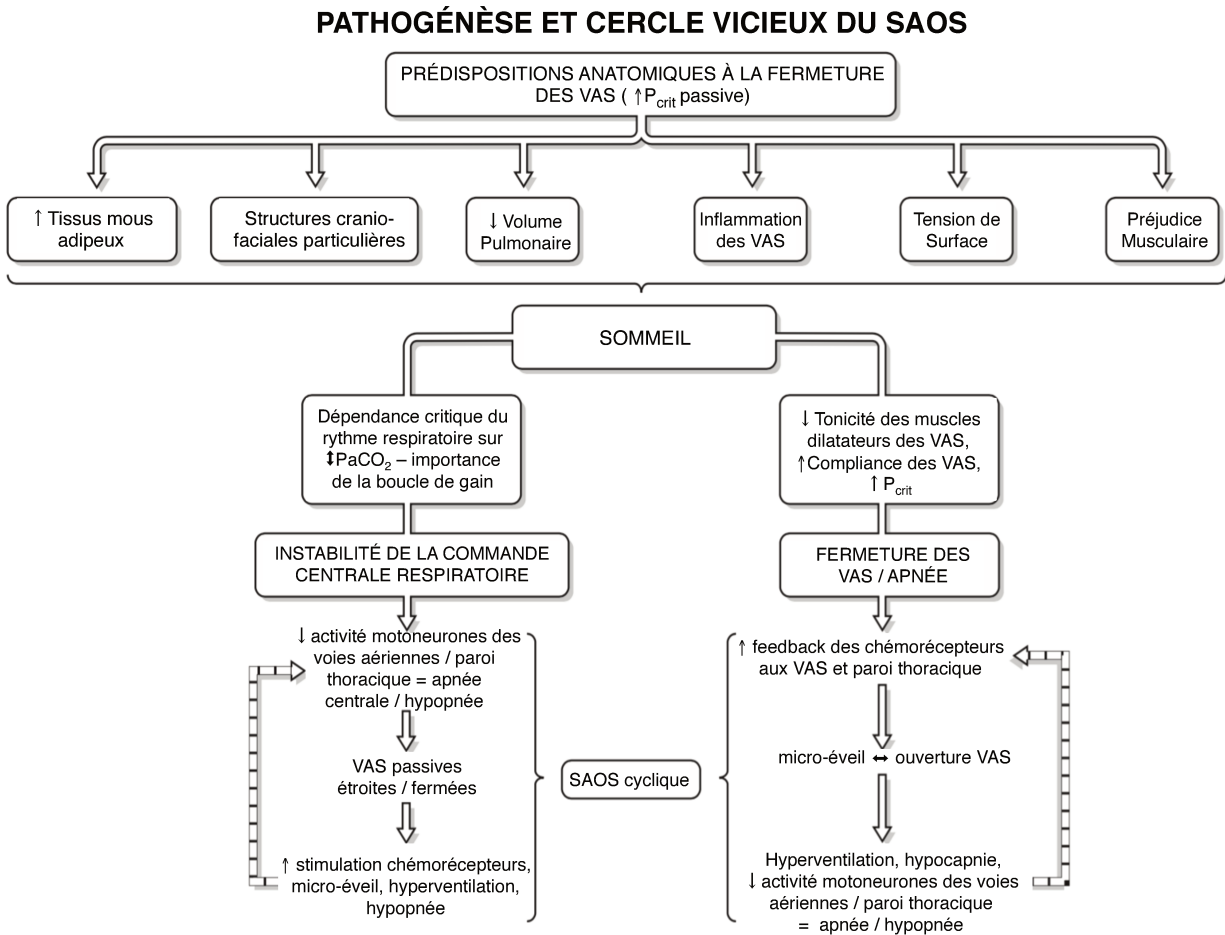


Figure 17. Schéma mettant en évidence la pathogénèse du SAHOS cyclique (Dempsey *et al.*, 2010).

5. Mécanismes physiologiques sous-jacents aux facteurs de risque épidémiologiques

A partir des mécanismes physiopathologiques développés dans la partie précédente, nous tenterons d'associer ici les mécanismes physiologiques aux trois principaux facteurs de risque épidémiologique que sont l'âge, le sexe et l'obésité.

5.1. Le sexe

Les explications possibles d'une prédominance masculine du SAHOS comprennent une répartition de la graisse corporelle et une anatomie pharyngée différente en fonction du sexe, des effets hormonaux sur les muscles des voies aériennes supérieures et la collapsibilité (Lin *et al.*, 2008; Franklin & Lindberg, 2015). Ainsi, des études d'imagerie ont révélé que les hommes avaient une masse grasse plus importante au niveau des voies aériennes supérieures et un pharynx plus long comparés aux femmes (Whittle *et al.*, 1999; Malhotra *et al.*, 2002). De plus, les voies pharyngées sont plus longues chez la femme ménopausée par rapport à la femme pré-ménopausée (Malhotra *et al.*, 2006). Or, des études de modélisation ont montré l'importance de la longueur du pharynx dans la contribution à la collapsibilité des VAS (Huang *et al.*, 2005). Par ailleurs, les influences hormonales pourraient jouer un rôle important dans la pathogénèse du SAHOS puisqu'il a été montré que les femmes ménopausées sans traitement hormonal substitutif présentent une prévalence du SAHOS plus élevée que les femmes ménopausées avec traitement de substitution ou les femmes pré-ménopausées (Bixler *et al.*, 2001).

5.2. L'âge

Historiquement, l'augmentation de la prévalence de l'apnée du sommeil observée chez les personnes âgées était attribuée à une altération du contrôle ventilatoire avec l'âge. Cependant, les mesures de contrôle de la stabilité ventilatoire avec la technique de gain de boucle ont réfuté cette hypothèse (Wellman *et al.*, 2007). Il semblerait plutôt qu'il y ait une susceptibilité anatomique qui s'aggrave avec le vieillissement et se manifeste notamment par un dépôt préférentiel de graisse autour du pharynx chez les sujets âgés, indépendamment de la graisse systémique (Malhotra *et al.*, 2006). De plus, en réponse à une pression négative, l'activité neuro-motrice réflexe du muscle génioglosse semble se détériorer avec le vieillissement (Malhotra *et al.*, 2006; Saboisky *et al.*, 2014). De fait, ces facteurs anatomiques et physiologiques contribuent donc tous les deux à augmenter la collapsibilité des voies aériennes supérieures avec l'âge (Eikermann *et al.*, 2007).

5.3. Obésité

Bien qu'il semble évident que l'obésité soit un facteur de risque clé dans le développement du SAHOS et qu'une réduction modeste du poids améliore la sévérité du SAHOS, les mécanismes physiologiques sous-jacents sont complexes et systémiques (Peppard *et al.*, 2000a). L'aire des coussinets adipeux pharyngés est plus importante chez les patients obèses et induit un rétrécissement anatomique des voies aériennes supérieures pouvant prédisposer au SAHOS (Shelton *et al.*, 1993; Pahkala *et al.*, 2014) alors qu'une perte de poids entraîne une amélioration non négligeable de la P_{crit} (Schwartz *et al.*, 1991). Le dépôt de masse grasse autour de l'abdomen conduirait également à une réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle et du volume pulmonaire, impliquant par la même une plus grande susceptibilité au collapsus pharyngé (Ray *et al.*, 1983; Fenger *et al.*, 2014). Par ailleurs, l'obésité est souvent liée à une résistance à l'action de la leptine. Or, cette hormone qui régule principalement l'appétit, agit également sur la commande centrale de la respiration pour stimuler la ventilation. Par conséquent, une résistance à la leptine serait associée à l'hypercapnie favorisant le développement du SAHOS (Campo *et al.*, 2007). En outre, l'obésité est associée à une déficience fonctionnelle des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures chez la souris et ces résultats semblent se confirmer chez l'homme (Carrera *et al.*, 2004; Polotsky *et al.*, 2012).

Néanmoins, on suppose aujourd'hui que l'interaction entre SAHOS et obésité n'est pas unidirectionnelle, et que le SAHOS peut aussi avoir un impact sur la pathogénèse de l'obésité (Ong *et al.*, 2013; Ryan *et al.*, 2014). Ainsi, il est bien reconnu que la prise de poids peut être précédée par l'apparition de symptômes de SAHOS (Phillips *et al.*, 1999a), et la somnolence diurne présente chez les patients souffrant de SAHOS peut favoriser la prise de poids en raison notamment d'une réduction de l'activité physique et de la dépense énergétique associée (O'Driscoll *et al.*, 2013).

Dans le même temps, les patients porteurs d'un SAHOS présentent un apport énergétique plus élevé et une préférence pour les aliments riches en calories qui participent au déséquilibre de la balance énergétique (Grunstein *et al.*, 1995). Il est donc difficile de savoir si cette préférence est due à la fragmentation du sommeil et/ou à une restriction du sommeil, mais un certain nombre de publications récentes ont soulevé le rôle d'un sommeil de courte durée dans la dérégulation hormonale de la prise alimentaire chez le sujet sain (Spiegel *et al.*, 2004; Brondel *et al.*, 2010).

En particulier, plusieurs études ont démontré un taux de leptine plus élevé chez les patients ayant un SAHOS comparés à des sujets contrôles appariés selon le poids et une baisse

du niveau de leptine après traitement par PPC (Phillips *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2015), suggérant que le SAHOS influence le métabolisme de la leptine, indépendamment des changements de poids (Ong *et al.*, 2013).

Finalement, un nombre croissant de preuves confirme que le SAHOS en lui-même alimente des mécanismes complexes qui conduisent soit au développement, soit au renforcement de l'état d'obésité. Dans le même temps, l'obésité peut altérer l'anatomie et la régulation de la ventilation par différents mécanismes physiopathologiques et ainsi favoriser le développement du SAHOS (Figure 18). Le patient s'engage alors dans un véritable cercle vicieux qui s'auto-alimente et participe à la chronicité de ces deux pathologies.

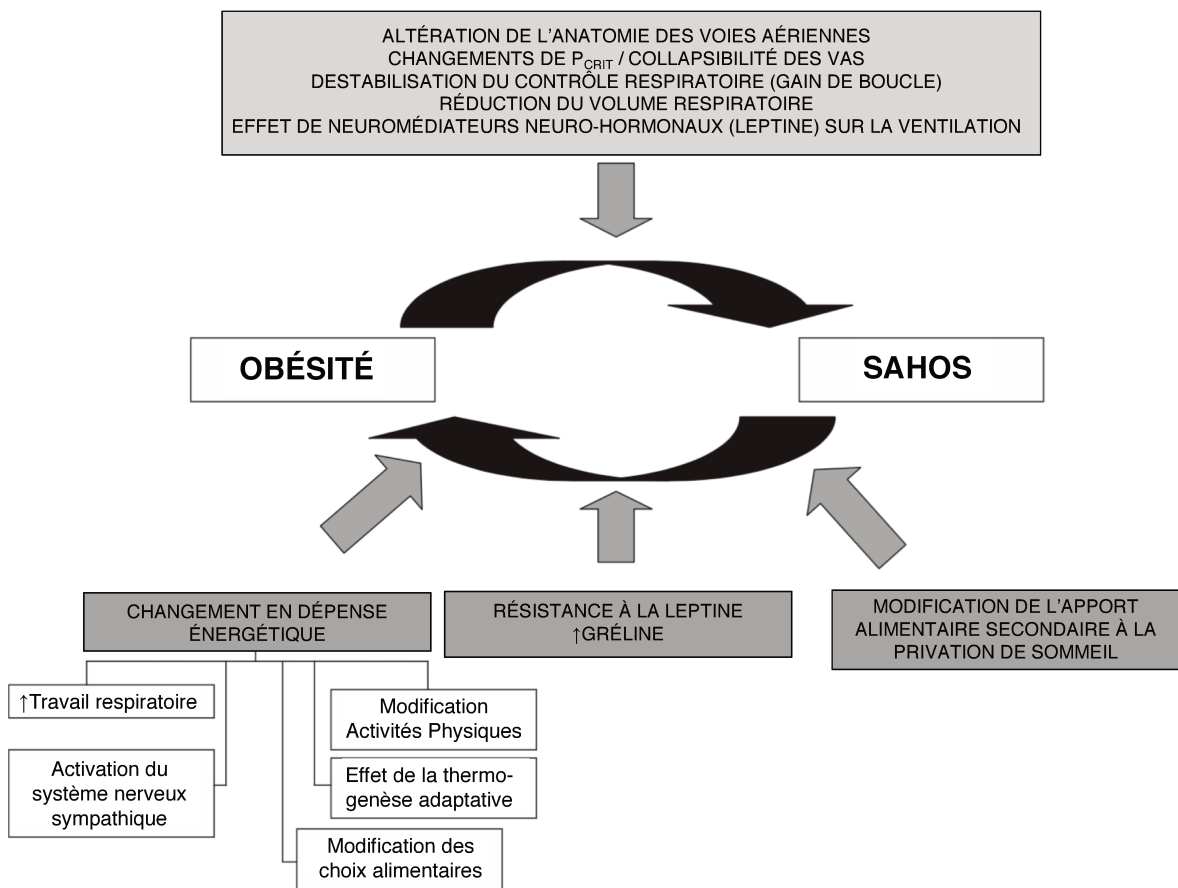


Figure 18. Résumé des possibles relations réciproques entre l'obésité et le SAHOS (Ong *et al.*, 2013).

6. Processus physiopathologiques associés

Le SAHOS peut induire une hypercapnie et une hypoxie intermittente sévère au cours du sommeil avec une saturation en oxygène pouvant chuter parfois en dessous de 60%, perturbant les structures autonomiques et la réponse hémodynamique au cours du sommeil (Somers *et al.*, 1993a). A la fin d'une apnée, la pression artérielle (PA) peut même atteindre jusqu'à 240/130 mmHg (Figure 19).

Au cours de ce chapitre, nous présenterons donc les principales modifications physiologiques consécutives aux pauses respiratoires répétées qui caractérisent le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil.

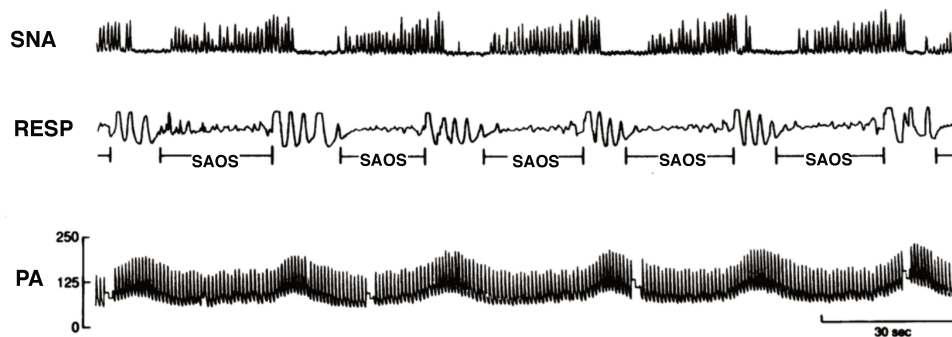


Figure 19. Enregistrement du système nerveux autonome (SNA), de la respiration (RESP) et de la pression artérielle (PA) durant 3 minutes pendant le stade II de sommeil, montrant des oscillations incessantes de pression artérielle et d'activité sympathique en réponse à des événements obstructifs répétés (Somers *et al.*, 1995).

6.1. Activation chémoréflexe tonique

Les événements apnéiques peuvent se produire de manière répétée tout au long de la nuit. L'hypoxie consécutive aux événements apnéiques induit une augmentation de l'activité chémoréflexe qui se manifeste par une augmentation de l'activité sympathique au niveau des vaisseaux sanguins périphériques avec une vasoconstriction associée (Somers *et al.*, 1989). L'activité sympathique, accrue pendant le sommeil, persiste même en période d'éveil indépendamment de l'IMC (Somers *et al.*, 1995).

Une des explications possibles de cette hyperactivation sympathique diurne serait que la boucle chémoréflexe activée par l'hypoxie intermittente au cours de la nuit chez les sujets porteurs de SAHOS induirait une activation chémoréflexe tonique se prolongeant même en période normoxique. Ainsi, Tamisier *et al.* ont démontré que seulement 14 nuits d'hypoxie intermittente suffisent pour entraîner une activation sympathique accrue chez des sujets sains (Tamisier *et al.*, 2011). A l'inverse, l'administration d'oxygène pendant la nuit abaisse l'activité

sympathique et la fréquence cardiaque de repos chez les patients SAHOS en inhibant l'activation des chémorécepteurs (Narkiewicz *et al.*, 1998b).

6.2. Variabilité de fréquence cardiaque réduite

La fréquence cardiaque (FC) est modulée battement par battement par les effets combinés du système nerveux sympathique (SNS) et parasympathique (SNP) sur le nœud sinusal. Afin d'évaluer cette régulation autonome cardiaque, l'analyse des changements de FC au cours du temps (variabilité de fréquence cardiaque [VFC]) est une technique non invasive largement utilisée (Pagani *et al.*, 1986).

Dans la population générale, trois études longitudinales soulignent la valeur prédictive d'une diminution de la VFC sur le risque de décès, principalement cardiovasculaire, les études ARIC, ZUTPHEN et FRAMINGHAM (Tsuji *et al.*, 1996; Dekker *et al.*, 1997; Dekker *et al.*, 2000). En particulier, une diminution de la variabilité de fréquence cardiaque mesurée sur 24 heures est considérée comme un indicateur pronostique puissant de risque de survenue d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, de décès par maladie cérébrovasculaire et cardiovasculaire, et de mortalité toutes causes confondues (Kleiger *et al.*, 1987; Heart rate variability: Task Force, 1996; Fei *et al.*, 1996). Un intervalle RR court après un infarctus du myocarde est même considéré comme un meilleur prédicteur de mortalité cérébrovasculaire et cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues, qu'une baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (Copie *et al.*, 1996). L'étude Framingham a par ailleurs impliqué la baisse de la VFC comme précurseur dans le développement d'une future hypertension artérielle (Singh *et al.*, 1998) et l'augmentation de la variabilité de pression artérielle (VPA) a été mise en cause dans l'augmentation du risque d'endommagement des organes cibles chez les patients souffrant d'HTA (Frattola *et al.*, 1993).

Les patients souffrant de SAHOS présentent une fréquence cardiaque de repos diurne plus élevée que des sujets contrôles, suggérant qu'il y a également une augmentation de l'activité sympathique cardiaque diurne. Cette altération de la régulation autonome cardiovasculaire a été confirmée à partir de l'analyse spectrale de la VFC (Narkiewicz *et al.*, 1998a) et se produit même en absence d'hypertension ou d'antécédents cardiovasculaires. L'hyperactivité sympathique observée se manifeste notamment par une augmentation de la variabilité des basses fréquences normalisées (LF_{nu}) et un ratio LF/HF de la variabilité RR plus élevé (Figure 20). Le degré d'altération de la variabilité cardiovasculaire est proportionnel à la sévérité du SAHOS même si cette dysautonomie affecte de manière prédominante les patients souffrant de SAHOS modéré à sévère. Il est par ailleurs intéressant de noter que la variabilité

RR décroît chez les patients souffrant de SAHOS modéré à sévère alors que la variabilité de pression artérielle croît nettement. Chez les patients apnéiques modérés, ces anomalies sont moins prononcées avec des différences significatives seulement en termes de variabilité RR par rapport aux sujets témoins (Figure 20). Il se peut que cette diminution de variabilité cardiaque chez les patients SAHOS légers précède le développement d'autres anomalies touchant la variabilité de pression artérielle et la fréquence cardiaque absolue (Narkiewicz *et al.*, 1998a).

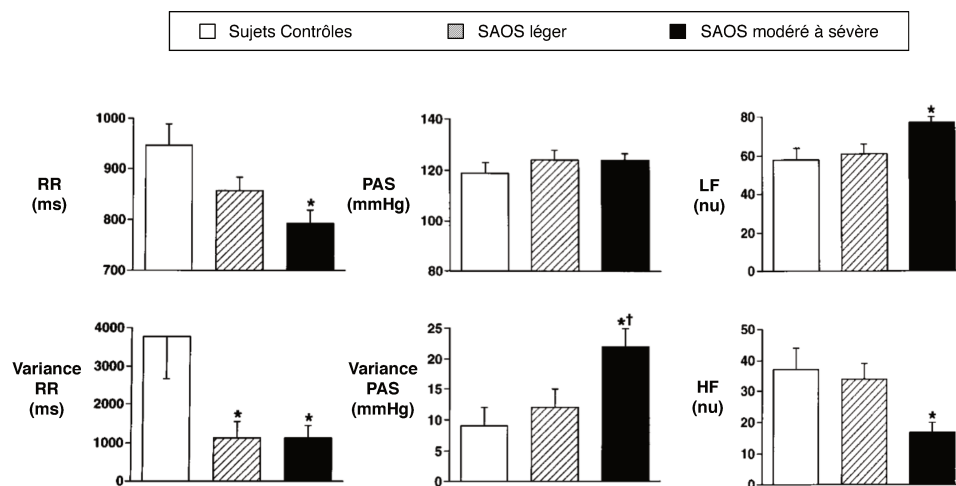


Figure 20. Intervalle RR, Pression artérielle systolique (PAS) et leurs variances, composantes LF et HF normalisées de la variabilité RR chez des sujets contrôles (n=16), patients avec SAHOS léger (n=18, IAH moyen = 15/h) et patients modérés à sévères (n=15 ; IAH moyen = 61/h). *p < 0,05 versus sujets contrôles ; †p < 0,05 versus SAHOS léger (Narkiewicz *et al.*, 1998a).

6.3. Inflammation systémique

L'inflammation est une réponse protectrice locale à l'invasion microbienne ou une blessure. Dans une prestigieuse revue de littérature, Tracey *et al.* ont montré que le système nerveux régule de façon réflexe la réponse inflammatoire en temps réel, tout comme il contrôle la fréquence cardiaque et d'autres fonctions vitales (Tracey, 2002). Ainsi la dysautonomie décrite précédemment pourrait être à l'origine d'une progression de l'inflammation.

Le stress hypoxémique peut également jouer un rôle dans l'activation de différents facteurs inflammatoires. Une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-1 (IL-1) ou la protéine C réactive (CRP) a déjà été observée chez des sujets sains en condition d'hypoxie liée à la haute altitude (Hartmann *et al.*, 2000). Aussi, la dette de sommeil chronique et la privation de sommeil aiguë peuvent engendrer une inflammation systémique (Meier-Ewert *et al.*, 2004).

La combinaison d'épisodes répétés d'hypoxie et de fragmentation du sommeil chez les patients ayant un SAHOS est également associée avec une augmentation du taux de cytokines plasmatiques comme IL-8, MCP-1 ou NF-kB (Ohga *et al.*, 2003). De même, les monocytes prélevés chez des patients avec SAHOS présentent une capacité augmentée de production de CRP ou IL-6 (Yokoe *et al.*, 2003). La sévérité du SAHOS est en outre proportionnelle au taux sérique de CRP, indépendamment de l'obésité (Shamsuzzaman *et al.*, 2002; Punjabi & Beamer, 2007).

6.4. Stress oxydatif

Les épisodes d'hypoxie et de réoxygénation répétées qui caractérisent le sommeil des patients souffrant de SAHOS peuvent engendrer des mécanismes de stress oxydatif. Certaines études chez l'animal suggèrent même que l'hypoxie intermittente stimulerait de manière plus puissante le stress oxydatif qu'une hypoxie soutenue et soulignent que les différents patterns d'hypoxie ont des effets biologiques profondément différents (Prabhakar, 2001). La principale différence entre l'hypoxie intermittente et continue est la réoxygénation épisodique dans le premier cas, mais pas dans le second. A cet égard, l'hypoxie intermittente peut être assimilée à une ischémie – reperfusion. Plusieurs preuves suggèrent que cette ischémie – reperfusion représente un stress oxydatif entraînant une importante augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), en particulier des anions superoxydes (O_2^-). Par conséquent, les modifications cardiorespiratoires évoquées par l'hypoxie intermittente sont probablement dues à une augmentation de la production d' O_2^- (Prabhakar, 2002). Plusieurs études ont rapporté une augmentation de la production d'ERO chez les patients atteints de SAHOS non traité qui diminuait après la mise en place de la PPC (Schulz *et al.*, 2000a; Jelic *et al.*, 2008). Finalement, ces résultats suggèrent que l'hypoxie intermittente liée au SAHOS représente une forme de stress oxydatif qui pourrait être néfaste à haute concentration (Lavie, 2015).

6.5. Dysfonction endothéliale

La dysfonction endothéliale vasculaire fait référence à une perte des fonctions homéostatiques normales dans les vaisseaux sanguins. Elle est caractérisée par une vasodilatation réduite, des fonctions vasoconstrictrices augmentées et une activité thrombotique et inflammatoire chronique. L'inflammation systémique, l'activation sympathique, la diminution de l'activité parasympathique, l'augmentation de la pression artérielle et le stress oxydatif sont autant de facteurs contribuant au développement de la dysfonction endothéliale chez les patients souffrant de SAHOS (Somers *et al.*, 2008). Dans le SAHOS, cette dysfonction

endothéliale se caractérise par des altérations dans les structures vasculaires et leurs propriétés élastiques, une augmentation de la circulation des microparticules dérivées de cellules, une capacité de réparation endothéliale réduite, et une altération de la réactivité vasculaire (Jelic *et al.*, 2008; Lurie, 2011). L'hypoxémie cumulée, plus que l'IAH et la fréquence des événements hypoxémiques, serait un des principaux facteurs dans l'apparition de la dysfonction endothéliale (Sawatari *et al.*, 2016). L'hypoxémie est en particulier un déclencheur important dans la production d'endothéline-1 (ET-1), puissant vasoconstricteur produit par l'endothélium (Yamashita *et al.*, 2001). Par conséquent, les patients souffrant de SAHOS non-traité pendant plusieurs heures consécutives présentent une augmentation de la concentration d'ET-1 et de la pression artérielle qui s'atténue avec le traitement par pression positive continue (Phillips *et al.*, 1999b; Xu *et al.*, 2015). A l'inverse, les patients souffrant de SAHOS non traité présentent une disponibilité réduite d'oxyde nitrique circulant (NO) et ses dérivés (nitrate et nitrite, Nox), des molécules vasoprotectrices qui inhibent la synthèse et la libération d'ET-1. Cette disponibilité de NO augmente après le traitement par PPC (Schulz *et al.*, 2000b).

6.6. Changement de pression intra-thoracique

Chez les patients apnéiques, l'effort inspiratoire brusque et répété contre les voies aériennes fermées pendant les événements apnéiques génère des pressions négatives très importantes dans la cavité thoracique, à des niveaux proches de -65 mmHg. Avec l'HTA associée, cette pression intra-thoracique négative augmente le gradient de pression transmurale sur les oreillettes, les ventricules et l'aorte, et détermine une hypertrophie du ventricule gauche particulièrement septale à long terme (Buda *et al.*, 1979; Bradley & Floras, 2003), une dilatation thoracique, une altération autonome et hémodynamique (Somers *et al.*, 1993b). En outre, ces augmentations brusques de la pression intra-thoracique négative, induites par des apnées obstructives, peuvent participer au développement de fibrillation auriculaire et d'arythmies ventriculaires et déclencher une ischémie myocardique aiguë (Floras & Bradley, 2007). La mise en place de la PPC abolit ces oscillations de pression intra-thoracique et réduit la pression transmurale aortique et la postcharge du ventricule gauche (Tkacova *et al.*, 1998).

7. Conséquences systémiques du SAHOS

7.1. Conséquences à court terme

7.1.1. Somnolence diurne excessive

La somnolence diurne excessive est considérée comme un symptôme cardinal du diagnostic du SAHOS. La somnolence se manifeste par des endormissements dans les situations calmes, passives et les tâches monotones. Dans la *Sleep Heart Health Study*, il a été montré qu'il y avait une augmentation progressive de la somnolence diurne (mesurée par l'échelle de somnolence d'Epworth) avec l'augmentation de l'IAH indépendamment de l'âge, du sexe et de l'IMC (Gottlieb *et al.*, 1999). Cependant, l'évidence selon laquelle l'apnée du sommeil induit une somnolence diurne est aujourd'hui controversée puisque seulement une petite fraction de patients souffrant de SAHOS manifeste une somnolence diurne excessive. Certains auteurs ont rapporté que la somnolence diurne était reliée au ronflement, indépendamment de l'IAH (Svensson *et al.*, 2008). D'autres auteurs ont également montré que l'association entre le SAHOS et la somnolence était moins évidente chez les patients souffrant de maladies chroniques. En fait, l'adaptation à la somnolence peut être considérable, d'autant qu'elle est d'installation progressive sur des années. Ainsi, les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque congestive signalent une plus faible somnolence diurne indépendamment du fait qu'ils aient un SAHOS ou non (Arzt *et al.*, 2006).

7.1.2. Impact du SAHOS au travail

L'apnée du sommeil a un impact direct sur la capacité de travail avec un plus fort taux d'absentéisme (Sjosten *et al.*, 2009) et une productivité plus faible en raison d'une baisse de la vigilance liée à la somnolence diurne chez des patients souffrant de SAHOS comparée à sujets sains (Mulgrew *et al.*, 2007; Sherman, 2013). Omachi *et al.* ont montré que les patients souffrant d'apnées obstructives du sommeil combinées à une somnolence diurne excessive avaient un risque plus élevé d'incapacité de travail à court terme (OR = 13,7 ; IC à 95% = 3,9 – 48) et de modification des tâches de travail à long terme (OR = 3,6 ; IC à 95% = 1,1 – 12) (Omachi *et al.*, 2009). Aussi, les accidents du travail sont plus fréquents chez les patients avec SAHOS (Ulfberg *et al.*, 2000; AlGhanim *et al.*, 2008).

7.1.3. Accidents de la route et SAHOS

L'impact de l'apnée du sommeil sur les accidents de la route est un enjeu majeur de santé publique. Le risque d'accidents causés par la somnolence et associée à l'apnée du sommeil

a largement été décrit dans la littérature. Ellen *et al.* ont recensé plus de 20 études dans une méta-analyse concernant l'apnée du sommeil et les accidents de la route et confirmé une multiplication du risque par deux ou trois chez les patients apnéiques avec une réduction du risque après traitement par PPC (Ellen *et al.*, 2006). Même s'il y a un lien étroit entre somnolence et accident de la route, l'évaluation de la somnolence au moyen de questionnaires ne semble pas suffisamment pertinente puisque 50% des victimes d'accidents n'étaient pas somnolents d'après l'échelle de somnolence d'Epworth (Ellen *et al.*, 2006). La somnolence peut aussi être liée à une dette de sommeil due à un travail et des horaires de sommeil irréguliers (Howard *et al.*, 2004). En outre, il a été montré que la privation de sommeil et la prise d'alcool modérée altèrent beaucoup plus les capacités de conduite chez des sujets apnéiques que chez des sujets contrôles (Vakulin *et al.*, 2009).

7.2. Conséquences métaboliques

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil a de nombreuses caractéristiques communes avec les éléments du syndrome métabolique, dont l'obésité, l'hypertriglycéridémie, l'HTA, et la résistance à l'insuline. Le SAHOS est tellement imbriqué avec le syndrome métabolique (aussi appelé syndrome X), que l'association du SAHOS et du syndrome métabolique a été étiquetée "Syndrome Z" par certains auteurs (Wilcox *et al.*, 1998). Par conséquent, la nature causale de la relation entre le SAHOS et les diverses composantes du syndrome métabolique, en particulier une résistance à l'insuline, est difficile à démêler.

Néanmoins il semblerait que le SAHOS ait un impact direct sur la santé métabolique. Le SAHOS pourrait notamment contribuer à une altération du métabolisme du glucose via les effets de la fragmentation du sommeil, l'excitation sympathique et l'hypoxémie intermittente. En particulier, l'hypoxémie intermittente aurait un effet néfaste sur le tissu adipeux et l'inflammation (Abboud, 2010; Kent *et al.*, 2015). De même, les données de populations cliniques ont suggéré que le SAHOS était indépendamment associé avec le diabète de type II et la résistance à l'insuline, et pouvait aussi conduire à un mauvais contrôle glycémique chez les patients diabétiques. Par exemple, dans la SHHS, la sévérité de l'hypoxémie nocturne et la présence d'un SAHOS modéré à sévère ont toutes les deux été associées à une probabilité accrue de résistance à l'insuline et d'intolérance au glucose indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC et du tour de taille (Punjabi *et al.*, 2002). Une autre étude chez plus de 5 000 patients non diabétiques de la cohorte Européenne sur l'apnée du sommeil a révélé que le taux d'hémoglobine glyquée était corrélé positivement avec l'IAH, quel que soit le degré de l'obésité (Kent *et al.*, 2014).

7.3. Conséquences cardiovasculaires

7.3.1. Hypertension

Les patients souffrant de SAHOS se caractérisent bien souvent par une absence de diminution de PA observée normalement la nuit (non-dippers) et cette atténuation ou absence de chute de PA nocturne est considérée comme un facteur de risque de morbidité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (Ben-Dov *et al.*, 2007).

Le SAHOS a été proposé comme un facteur de risque indépendant de développement d'hypertension artérielle dite « essentielle » car il peut précéder et prédire l'apparition de l'hypertension. Ceci a été démontré dans l'étude de cohorte prospective *WSCS* qui a révélé qu'un sujet présentant un IAH > 15 présentait un risque de développer une hypertension 2,89 fois plus élevé (IC 95% : 1,46 – 5,64) après 4 à 8 ans de suivi par rapport à un sujet non apnéique (IAH = 0), indépendamment de la pression artérielle à l'inclusion dans l'étude et d'autres facteurs comme le sexe, l'âge ou l'IMC (Peppard *et al.*, 2000b). Des données plus récentes d'une cohorte espagnole ont confirmé cette relation (Figure 21) (Marin *et al.*, 2012). Notre équipe de recherche a également montré que la pression artérielle était d'autant plus élevée que le SAHOS était sévère dans une population de plus de 65 ans (Roche *et al.*, 2012).

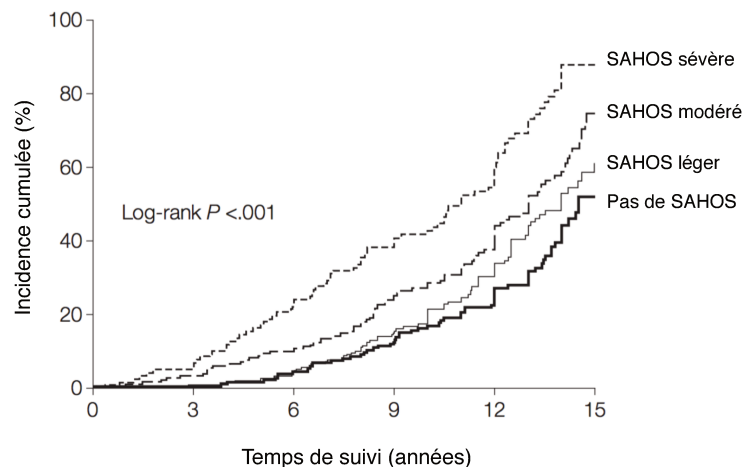


Figure 21. Incidence cumulée de l'hypertension chez des sujets sans SAHOS et chez des patients avec SAHOS non-traité (Marin *et al.*, 2012).

Des études animales chez le rat et le chien ont permis d'identifier des mécanismes possibles par lesquels le SAHOS pouvait conduire à une hypertension comme l'hypoxie intermittente, la stimulation des chémorécepteurs et l'activation sympathique (Lesske *et al.*, 1997). Aussi, des données récentes chez l'homme suggèrent que l'IDO est un prédicteur

puissant de survenue d'hypertension dans la cohorte européenne sur l'apnée du sommeil (ESAD) (Tkacova *et al.*, 2014).

Le traitement du SAHOS par PPC détermine une baisse de la pression artérielle, bien que modeste et variable (≈ 2 mmHg) (Bazzano *et al.*, 2007). Néanmoins, les patients avec un SAHOS sévère et une hypertension artérielle difficile à contrôler peuvent avoir des effets plus substantiels sur la réduction de pression artérielle avec la PPC. L'utilisation d'antihypertenseurs réduit la pression artérielle diurne et nocturne mais n'a aucun effet direct sur la sévérité du SAHOS suggérant que l'hyperactivation sympathique est un mécanisme important dans le développement ou le maintien de l'HTA chez les patients SAHOS (Kraiczi *et al.*, 2000).

7.3.2. Maladies coronariennes et insuffisance cardiaque

Différentes preuves attestent que le SAHOS peut contribuer à la progression des maladies coronariennes. A court terme, des effets aigus incluant l'hypoxémie intermittente sévère, l'augmentation de la pression artérielle et la vasoconstriction sympathique, en conjonction avec des changements de pression intrathoracique et transmurale cardiaque, peuvent potentiellement être à l'origine d'une rupture de plaque d'athérome déclenchant une ischémie cardiaque (Somers *et al.*, 2008). A plus long terme, les mécanismes de la maladie cardio-vasculaire décrits précédemment, incluant l'inflammation systémique et la dysfonction endothéliale, peuvent favoriser des dommages structurels de l'artère coronaire et contribuer au développement de l'athérosclérose dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. Ce faisant, les patients souffrant de SAHOS présentent des signes précoces d'athérosclérose même en absence de comorbidités cliniques (Drager *et al.*, 2005) et le volume des plaques d'athérome mesuré par imagerie par ultrasons intravasculaires est proportionnel à la sévérité du SAHOS (Turmel *et al.*, 2009).

Le suivi prospectif de cohortes cliniques a montré que le risque d'évènements cardiovasculaires fatals et non-fatals était multiplié par plus de trois chez les patients SAHOS sévères non traités par rapport à des sujets sains (Marin *et al.*, 2005). Dans cette cohorte, un patient sur deux souffrant de SAHOS sévère présentait un évènement cardiovasculaire au bout de 12 ans de suivi et un tiers de ces évènements étaient fatals (Figure 22).

Il existe une relation entre la sévérité du SAHOS et le risque cardiovasculaire mais le traitement du SAHOS par PPC réduit ce risque (Marin *et al.*, 2005; Peker *et al.*, 2006). Les études en population générale ont confirmé cette relation entre apnées et maladie coronarienne. En effet, la *SHHS*, analysant prospectivement pendant 8,7 années en moyenne 1 927 hommes

et 2 495 femmes âgés de plus de 40 ans à l'inclusion et sans antécédent cardiovasculaire, a montré un RR à 1,10 [IC 95 % : 1,00 à 1,21] par augmentation de 10 points de l'IAH seulement chez les hommes de moins de 70 ans (Gottlieb *et al.*, 2010). Cette relation ne se confirmait pas chez les hommes plus âgés ni chez les femmes. En conséquence, chez les hommes âgés de 40 à 70 ans, ceux avec un IAH ≥ 30 étaient 68% plus susceptibles de développer une maladie coronarienne et 58% plus susceptibles de développer une insuffisance cardiaque que ceux présentant un IAH < 5 .

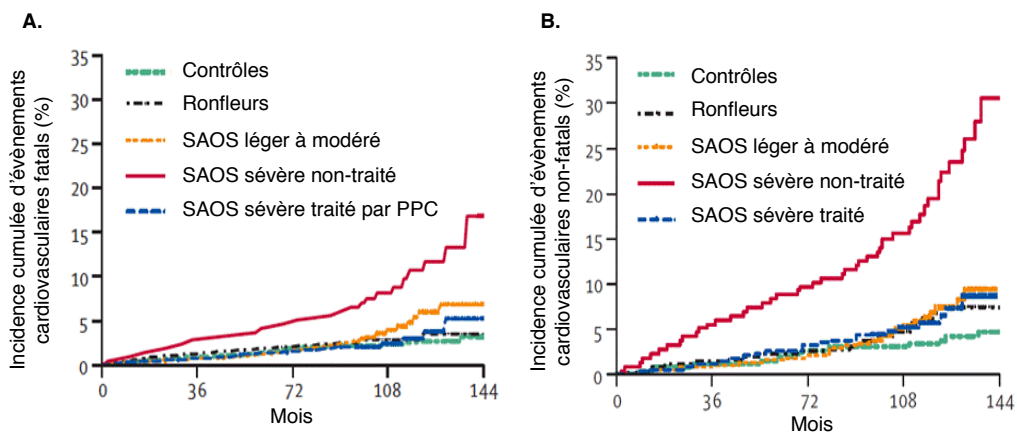


Figure 22. Pourcentage cumulé d'individus avec de nouveaux événements cardiovasculaires fatals (A) et non-fatals (B) dans chacun des cinq groupes étudiés (Marin *et al.*, 2005).

Très récemment, la *WSCS* a montré des résultats similaires avec un risque 2,6 fois plus important d'avoir une maladie coronarienne ou une insuffisance cardiaque chez les patients souffrant de SAHOS sévère (IAH ≥ 30) par rapport à ceux sans troubles respiratoires du sommeil (Hla *et al.*, 2015). Enfin, une méta-analyse réalisée à partir de 12 études de cohortes prospectives impliquant 25 760 participants a également montré qu'il existait une relation positive entre le risque cardiovasculaire et le SAHOS modéré (RR : 1,15 [95% IC: 1,01 à 1,32]; $p = 0,036$) alors que ce risque n'augmentait pas de manière significative chez les patients souffrant de SAHOS léger (Wang *et al.*, 2013).

7.3.3. Accidents vasculaires cérébraux

Le concept du SAHOS comme facteur de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique primaire est principalement inférentiel et découle de preuves impliquant l'apnée du sommeil dans l'HTA et les maladies cardiaques, qui sont toutes les deux des facteurs de risque d'AVC.

Les mécanismes qui sont impliqués dans l'augmentation du risque d'AVC chez les patients souffrant de SAHOS incluent des oscillations de PA, une réduction du débit sanguin cérébral, une altération de l'autorégulation cérébrale et de la fonction endothéliale, une athérogenèse accélérée ainsi qu'un état prothrombotique et pro-inflammatoire (Somers *et al.*, 2008). Par exemple, un émoussement du débit cérébral sanguin a été décrit en réponse à l'hypoxie chez les patients souffrant de SAHOS et une normalisation a été rapportée après 4 à 6 semaines de traitement par PPC (Foster *et al.*, 2007). Une étude transversale a également révélé la présence d'un infarctus cérébral silencieux chez 25% des patients ayant des apnées du sommeil modérées à sévères contre seulement 8% des patients apnéiques légers et 6% des sujets contrôles obèses (Minoguchi *et al.*, 2007). Ces résultats suggèrent que le SAHOS peut provoquer des dommages cérébrovasculaires précoces et asymptomatiques.

Dans une étude longitudinale de la SHHS, Redline *et al.* ont montré que le SAHOS modéré à sévère était associé avec un risque d'AVC ischémique multiplié par presque trois chez les hommes alors que chez les femmes, le SAHOS n'était pas associé avec l'incidence de l'AVC (Redline *et al.*, 2010).

Plus récemment, d'autres auteurs ont montré que les hommes âgés avec une hypoxémie nocturne sévère (plus de 10% de la nuit avec une SpO₂ inférieure à 90%) présentaient un risque 1,8 plus élevé de faire un AVC comparé à ceux sans hypoxémie (Stone *et al.*, 2016). Dans cette même étude, l'IAH n'était pas associé avec l'incidence de l'AVC, renforçant ainsi l'implication de l'hypoxie comme mécanisme physiopathologique du SAHOS.

7.3.4. Troubles du rythme cardiaque

Les troubles du rythme cardiaque sont plus fréquents chez les patients souffrant de SAHOS et augmentent avec le nombre d'épisodes apnéiques et la sévérité de l'hypoxémie associée (Guilleminault *et al.*, 1983). L'arythmie nocturne toucherait même jusqu'à 50% des patients souffrant de SAHOS. La controverse demeure quant à savoir si le SAHOS est un facteur étiologique primaire d'arythmie en raison de la forte incidence de comorbidités cardiovasculaires chez ces patients. Cependant, les données de la SHHS, comparant 228 sujets avec troubles respiratoires du sommeil (TRS) et 338 sujets sans TRS, ont suggéré que les personnes ayant de graves TRS avaient un risque 2 à 4 fois plus élevé de développer des arythmies nocturnes complexes. Même après ajustement pour l'âge, le sexe, l'IMC et les maladies coronariennes, les patients avec TRS avaient un risque de survenue de fibrillation auriculaire multiplié par quatre (OR : 4,02 ; IC 95% : 1,03 à 15,74) et un risque de tachycardie ventriculaire non soutenue multiplié par trois (OR : 3,40 ; IC à 95% : 1,03 à 11,20) par rapport

à des sujets contrôles (Mehra *et al.*, 2006). En outre, le traitement par PPC peut réduire l'incidence et la sévérité des arythmies ventriculaires dès la première nuit (Javaheri, 2000).

Bien que la signification clinique des troubles du rythme liés au SAHOS ne soit pas claire, une des préoccupations évidentes concerne leur potentiel contribution aux morts subites d'origine cardiaque (Gami *et al.*, 2013). Ceci pourrait expliquer en partie la plus grande probabilité de mort subite d'origine cardiaque pendant les heures de sommeil (entre 22h et 6h) observée chez les patients souffrant de SAHOS alors qu'elle se situe entre 06h et 11h du matin dans la population générale (Gami *et al.*, 2005).

7.3.5. Hypertension artérielle pulmonaire

Les épisodes d'apnées et leurs conséquences hypoxémiques peuvent causer des élévations aiguës et marquées de la pression artérielle pulmonaire. Avec le temps, les structures et fonctions de la circulation pulmonaire peuvent s'altérer, ce qui entraîne à terme des élévations fixes de la pression. Une augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) diurne a été observée chez les patients souffrant de SAHOS, avec des estimations allant de 20 à 70% (Dempsey *et al.*, 2010). Après exclusion des patients ayant une pathologie cardiaque ou pulmonaire coexistante, la prévalence de l'HTAP dans le SAHOS reste estimée à environ 20% (Bady *et al.*, 2000), mais en raison de l'absence d'études longitudinales, l'incidence demeure à ce jour inconnue.

Chez les patients souffrant d'un SAHOS, l'HTAP est corrélée positivement avec le pourcentage du temps de sommeil passé avec une $SaO_2 \leq 90\%$ et avec la $PaCO_2$ diurne (mais pas avec l'IAH). L'HTAP est également corrélée négativement avec les mesures de fonction pulmonaire et la PaO_2 diurne (Bady *et al.*, 2000). Ces résultats suggèrent que même des changements subtils de fonction pulmonaire, en l'absence de maladie pulmonaire avérée, peuvent contribuer au développement de l'HTAP chez les patients souffrant de SAHOS. En outre, l'hypertrophie du ventricule gauche et la dysfonction systolique, deux pathologies dont la prévalence chez les patients SAHOS a été démontrée précédemment, peuvent causer une HTAP post-capillaire chez certains patients (Arias *et al.*, 2006).

Les conséquences à long terme de l'HTAP dans le SAHOS demeurent inconnues à ce jour. Néanmoins, chez les patients ayant une maladie pulmonaire chronique, l'hypertension pulmonaire est associée à une augmentation de la morbi-mortalité (MacNee, 1994b, a). Le traitement efficace par PPC permet de réduire de manière significative la pression artérielle systolique pulmonaire (de $28,9 \pm 8,6$ à $24,0 \pm 5,8$ mmHg, $P < 0,0001$) (Arias *et al.*, 2006). Cette

réduction est d'autant plus marquée que les patients avaient une HTAP ou un dysfonctionnement diastolique ventriculaire gauche à l'inclusion.

7.3.6. Résumé

De nombreuses études épidémiologiques et cas-témoins ont démontré des associations statistiquement significatives entre le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et les maladies cardiovasculaires. La figure 23 synthétise la pathogénèse du SAHOS et les principaux mécanismes physiopathologiques qui favorisent le développement des maladies cardiovasculaires abordées précédemment. Dans ces études, l'odd-ratio était plus élevé pour les patients ayant un SAHOS modéré à sévère ; cependant, l'effet dose-réponse est rarement apparent. Vues collectivement, ces études suggèrent qu'un seuil d'IAH de 25 à 30 événements par heure de sommeil et une désaturation en oxygène supérieure à 4% sont nécessaires pour favoriser le développement de maladies cardiovasculaires. Le traitement du SAHOS par PPC est reconnu comme permettant de réduire le risque cardiovasculaire mais le bénéfice des traitements alternatifs reste peu voire non documenté à ce jour.

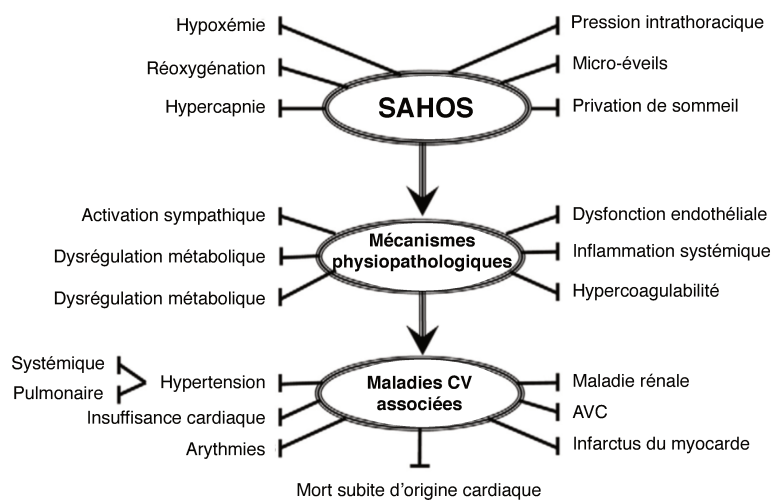


Figure 23. Schéma décrivant les différentes composantes physiopathologiques du SAHOS, l'activation des mécanismes cardiovasculaires, et le développement consécutif de maladies cardiovasculaires avérées (Somers *et al.*, 2008).

7.4. Mortalité

La surmortalité associée au SAHOS est évoquée depuis longtemps. Elle a largement été démontrée dans les populations cliniques (Lavie *et al.*, 2005) comme en population générale (Yaggi *et al.*, 2005; Marshall *et al.*, 2008; Young *et al.*, 2008; Punjabi *et al.*, 2009; Gami *et al.*, 2013). La figure 24 illustre le pourcentage de survie dans la cohorte *Wisconsin* en fonction de la sévérité de l'apnée après 18 ans de suivi (Young *et al.*, 2008). Le risque de mortalité augmente avec la sévérité de l'apnée du sommeil et le traitement du SAHOS par PPC atténue ce risque (Marin *et al.*, 2005; Young *et al.*, 2008). Ainsi, dans l'étude de cohorte *Wisconsin*, les patients avec un TRS sévère présentaient un risque de mortalité toutes causes confondues multiplié par trois par rapport à des sujets non apnéiques (Young *et al.*, 2008).

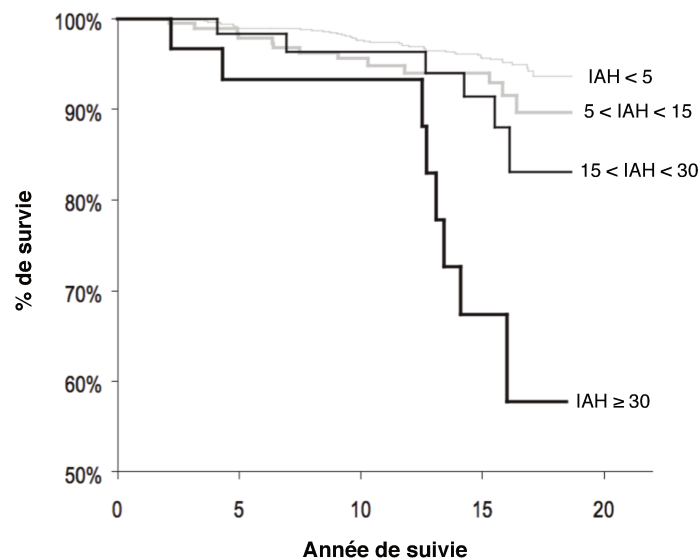


Figure 24. Courbes de Kaplan Meier estimant la probabilité de survie en fonction de la sévérité du SAHOS : aucun (IAH < 5), léger (5 < IAH < 15), modéré (15 < IAH < 30) et sévère (IAH > 30). * Les patients traités par pression positive continue (PPC) ont été exclus de l'analyse (n = 1396). (Young *et al.*, 2008).

L'un des éléments intéressants mis en évidence par Lavie *et al.* et confirmé par l'analyse de la *SHHS* est que la mortalité relative semble diminuer avec l'âge, la surmortalité devenant nulle au-delà de 70 ans (Lavie *et al.*, 2005; Punjabi *et al.*, 2009). Cependant, l'absence d'étude contrôlée randomisée limite la puissance des résultats car les patients non-traités dans les études citées précédemment étaient soit non-compliants au traitement soit non-sélectionnés pour le traitement sans raison précise. De plus, les études cliniques de mortalité pourraient également être biaisées puisque les patients sous traitement pour une autre morbidité grave pourraient

également être plus susceptibles d'être renvoyés vers un spécialiste pour une évaluation de SAHOS, ce qui conduit à une surestimation de la mortalité (Franklin & Lindberg, 2015).

8. Traitements

Les différents traitements du SAHOS utilisés à ce jour visent principalement à maintenir la perméabilité des voies aériennes supérieures au cours du sommeil. Au cours de notre revue de littérature sur la pathogénèse du SAHOS, nous avons pu constater que derrière une « anomalie locale » et apparemment simple, les mécanismes physiologiques sous-jacents étaient systémiques et complexes. Parmi ceux-ci (détaillés dans le chapitre 5), deux facteurs essentiels sont à l'origine du collapsus pharyngé dans cette pathologie : le rétrécissement anatomique des voies aériennes supérieures et un déficit neuromusculaire des muscles dilateurs du pharynx. Les différentes modalités thérapeutiques développées ci-après ont donc pour objectif d'agrandir et/ou de stabiliser le calibre des VAS.

8.1. Pression Positive Continue

La PPC, appliquée par l'intermédiaire d'un masque nasal, est considérée depuis plus de 35 ans comme le traitement de référence de l'apnée obstructive du sommeil (Sullivan *et al.*, 1981; Basner, 2007). Le dispositif est constitué d'un masque (nasal ou facial) relié à un ventilateur qui maintient tout au long de la nuit une pression positive au niveau souhaité, agissant comme une « attelle pneumatique » pour les VAS (Figure 25).

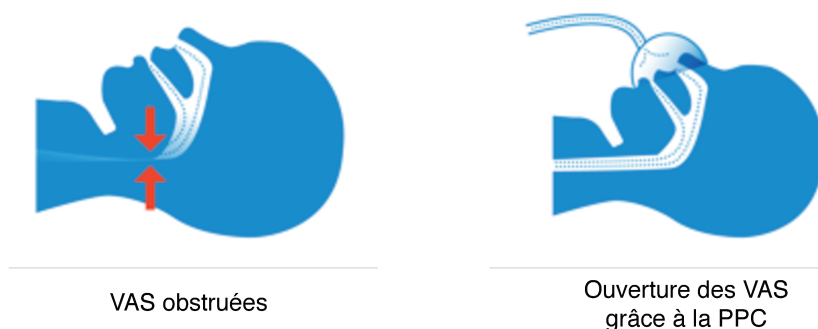


Figure 25. Schéma illustrant les mécanismes d'action de la pression positive continue (PPC) au niveau des voies aériennes supérieures (VAS).

Outre une amélioration des fonctions cognitives et de la somnolence diurne (Engleman *et al.*, 1993), de nombreuses études estiment que l'utilisation efficace du traitement par PPC abaisserait le risque cardiovasculaire (Marin *et al.*, 2005; Guest *et al.*, 2008) en réduisant notamment l'activité nerveuse sympathique et la pression artérielle (Kohler *et al.*, 2008; Marin *et al.*, 2012; Jonas *et al.*, 2017). Aussi, le suivi prospectif de cohortes cliniques a montré que le risque d'évènements cardiovasculaires fatals et non-fatals était multiplié par trois chez les patients SAHOS sévères non traités par rapport à des sujets sains alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les sujets sains et les sujets apnéiques traités par PPC (Marin *et al.*, 2005). Chez les patients traités par PPC au moins quatre heures par nuit, cette baisse du risque cardiovasculaire serait associée à une réduction de la rigidité artérielle, une amélioration de la sensibilité baroréflexe et de la dysfonction endothéliale (Jelic *et al.*, 2008).

Néanmoins, il convient de rester prudent quant aux bénéfices cardiovasculaires de la PPC, aucune étude contrôlée randomisée n'ayant confirmé les résultats de ces études observationnelles en intention de traiter (Barbe *et al.*, 2012; McEvoy *et al.*, 2016; Parsons *et al.*, 2017). La réduction du risque cardiovasculaire était seulement significative dans les analyses ajustées selon la compliance (>4h / nuit).

Dans ses dernières recommandations sur le traitement du SAHOS, l'HAS préconise d'utiliser la PPC en première intention lorsque l'IAH est supérieur à 30 ; ou lorsque l'IAH est compris entre 15 et 30, en présence d'un sommeil de mauvaise qualité (au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil) ou d'une maladie cardiovasculaire grave associée (HTA résistante, antécédent d'AVC, fibrillation auriculaire, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée).

Malgré une efficacité certaine, l'adhérence au traitement par PPC demeure un problème important (McArdle *et al.*, 1999; Sawyer *et al.*, 2011). Dans une étude de 2005 portant sur 667 patients répondant aux critères d'indication de la PPC, Marin *et al.* ont rapporté que 36 % des patients refusaient la PPC ; 8 % l'utilisaient moins de 4h par nuit et finalement, seuls 56% avaient accepté le traitement et l'utilisaient plus de 4h par nuit (Marin *et al.*, 2005). Plus récemment, une étude multicentrique française portant sur 1 141 patients a montré que 3,7 % des patients refusaient d'emblée la PPC, 14,9 % l'acceptaient mais l'abandonnaient avant trois mois et 22,3 % l'avaient acceptée mais avaient une utilisation moyenne inférieure à 4h par nuit (Gagnadoux *et al.*, 2011). Au final, 59,1 % des patients ont accepté la PPC et l'ont utilisée plus de 4h par nuit dans cette étude.

Ces difficultés d'observance seraient principalement liées à l'interface du visage, et à la pression nécessaire pour empêcher l'effondrement des voies aériennes qui peut être mal tolérées

chez certains patients. Aussi, l'observance est plus faible chez les femmes, les patients non-somnolents ou ne présentant pas d'obésité (Pelletier-Fleury *et al.*, 2001). La plupart des données suggèrent qu'une présentation correcte avec une éducation thérapeutique relative au dispositif, tant dans le laboratoire du sommeil qu'avec le prestataire, est importante et permet d'améliorer cette observance (Sawyer *et al.*, 2011). L'humidification de l'air inspiré, une sélection minutieuse du masque approprié, et l'ajout d'une pression de rampe sont autant de solutions pouvant être mises à disposition du patient afin d'améliorer l'adhérence au traitement. En outre, l'utilisation de machines à double niveaux de pression ('BiLevels' : pression plus élevée sur l'inspiration que l'expiration) ou avec un réglage automatique et continu des niveaux de pression (auto-pilotées) peuvent améliorer l'acceptation par le patient.

Même si la compliance est bonne, la PPC ne résout pas tous les effets secondaires inhérents au SAHOS. Gagnadoux *et al.* ont notamment montré que, chez des patients avec des symptômes dépressifs, la mise en place de la PPC ne résolvait pas leurs symptômes dépressifs dans la plupart des cas (Gagnadoux *et al.*, 2014). D'autres études suggèrent même que la PPC pourrait favoriser la prise de poids contrairement à ce qui pourrait être attendu (Quan *et al.*, 2013; Drager *et al.*, 2015). Ceci s'expliquerait notamment par une baisse du métabolisme de base associée à la mise en place de la PPC alors que l'apport calorique et l'activité physique ne changent pas (Tachikawa *et al.*, 2016). Par conséquent, il paraît essentiel de proposer des thérapies complémentaires, comme l'activité physique, même aux patients avec SAHOS traité par PPC (Drager *et al.*, 2015).

8.2. Orthèse d'avancée mandibulaire

En France, l'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) est prise en charge pour le traitement du SAHOS sévère ($IAH > 30$ ou $5 \leq IAH \leq 30$ associé à une somnolence diurne sévère) en deuxième intention, après refus ou intolérance d'un traitement par PPC (Ramar *et al.*, 2015). L'orthèse se présente comme un appareil dentaire, généralement en deux parties ajustées l'une sur le maxillaire supérieur, l'autre sur le maxillaire inférieur. Le principe mécanique de l'OAM est de prendre appui sur le maxillaire inférieur pour maintenir une propulsion forcée de la mandibule inférieure et augmenter ainsi l'aire de section transversale des VAS (Figure 26) (Ryan *et al.*, 1999). Il existe deux principaux types d'orthèses : fixes ou ajustables. Les dispositifs ajustables permettent une réduction plus importante de l'IAH que les dispositifs fixes et sont donc à privilégier afin de garantir un traitement efficace du SAHOS (Lettieri *et al.*, 2011). Une analyse polygraphique ou polysomnographique sous prothèse doit

être réalisée dans un délai maximal de 3 mois pour vérifier l'efficacité de l'OAM et l'HAS recommande de renouveler le dispositif tous les deux ans.

Bien que moins efficace que la PPC avec notamment une saturation en oxygène nocturne demeurant plus basse, une orthèse avec une bonne titration réduit l'IAH de manière significative à court et long terme. L'OAM est associée à une meilleure compliance à court terme (Gagnadoux *et al.*, 2009) mais à long terme, le traitement par OAM a tendance à être moins stable que le traitement par PPC, entraînant plus d'interruptions de traitement (Doff *et al.*, 2013).

A ce jour, plusieurs études contrôlées randomisées ont comparé le bénéfice de l'OAM par rapport à celui de la PPC en termes de sévérité d'apnée mais aucune étude n'a prouvé son efficacité sur les complications cardiovasculaires. La plupart des études retrouvent un impact similaire de l'OAM et de la PPC sur la somnolence diurne, la cognition et la qualité de vie (Gagnadoux *et al.*, 2009; Doff *et al.*, 2013; Bratton *et al.*, 2015a). Dans une étude parue en 2017 chez des patients atteints d'un SAHOS sévère, le traitement par OAM réduisait la sévérité du SAHOS et les symptômes associés, mais n'avait aucun effet sur la fonction endothéliale et la pression artérielle malgré une observance thérapeutique élevée (Gagnadoux *et al.*, 2017).

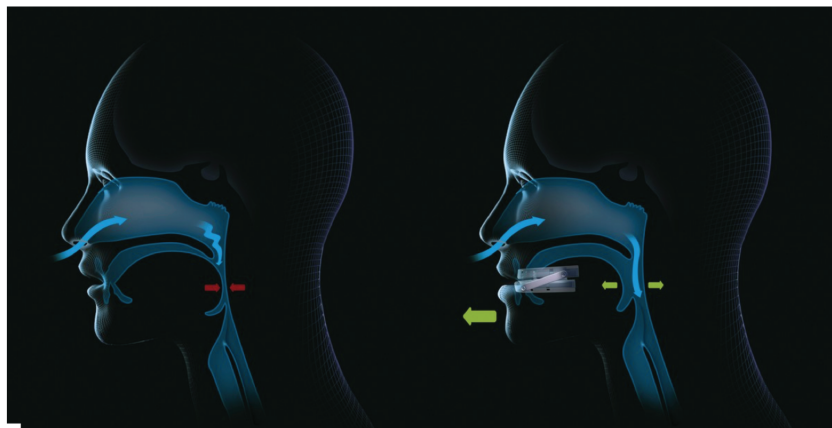


Figure 26. Schéma illustrant l'ouverture des voies aériennes supérieures avec la mise en place d'une orthèse d'avancée mandibulaire (à droite).

Dans une revue systématique de la littérature et une méta-analyse, il a été montré que la mise en place de l'OAM est également associée à une baisse de la pression artérielle, sans différence significative par rapport à la PPC (Bratton *et al.*, 2015b).

Finalement, on peut affirmer que l'orthèse d'avancée mandibulaire est efficace dans le traitement du SAHOS modéré à sévère mais ce traitement reste invasif et peut entraîner des modifications de l'occlusion à l'origine d'un taux d'intolérance aussi important que la PPC. En outre, on retrouve des non-répondeurs au traitement sans que l'étiologie soit déterminée (Pancer *et al.*, 1999). Le traitement par PPC demeure donc le plus efficace dans les formes les plus sévères de SAHOS.

8.3. Traitements alternatifs

8.3.1. Chirurgie

Différents traitements chirurgicaux ont été proposés pour lutter contre le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. La trachéotomie fut la première procédure chirurgicale utilisée dans le traitement de l'apnée du sommeil (Guilleminault *et al.*, 1981). Malgré son efficacité, cette chirurgie est rarement réalisée aujourd'hui en raison de la stigmatisation sociale et de l'inconfort qu'elle engendre.

L'uvulo-palato-pharyngoplastie (UPPP) du palais mou est une autre procédure chirurgicale communément pratiquée dans le traitement du SAHOS afin d'élargir l'oropharynx en ôtant les tissus excédentaires (amygdales, luette, redondance du voile) et surtout en remettant en tension les parois pharyngées (Figure 27).

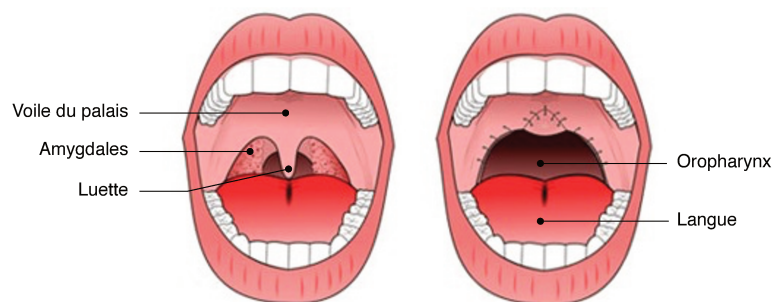


Figure 27. Schéma illustrant l'anatomie particulière du SAHOS (à droite) avec des larges amygdales, une longue luette et un oropharynx étroit. L'uvulo-palato-pharyngoplastie (à gauche) permet d'élargir l'oropharynx.

Néanmoins, l'UPPP présente une efficacité limitée sur la sévérité de l'apnée, la qualité de vie et la somnolence. L'indication opératoire est d'autant plus difficile à porter qu'il n'existe pas de facteurs prédictifs du succès du traitement. Les rares indications persistantes concernent donc des patients ayant un SAHOS modéré avec un obstacle supposé limité au niveau vélaire,

non obèses et refusant la PPC ou l'OAM (Franklin *et al.*, 2009). En ce sens, il est recommandé d'informer les patients du risque d'échec du traitement vélaire et du risque non-négligeable d'effets secondaires, en particulier du risque de fausses routes pour les liquides. Enfin, comme tout acte chirurgical, il est important de ne pas négliger les risques de complications respiratoires, de saignements et de douleurs post-opératoires inhérents à toute intervention.

8.3.2. Traitement positionnel

La position du corps peut avoir un impact non négligeable sur le pattern respiratoire au cours du sommeil. En particulier, la sévérité et la fréquence des événements respiratoires sont souvent plus élevées en décubitus dorsal que dans les autres positions (Cartwright, 1984). Ceci s'expliquerait vraisemblablement par des modifications de la forme et de la taille des voies pharyngées en fonction de la position du corps (Walsh *et al.*, 2008). En conséquence, de nombreuses stratégies de thérapies positionnelles sont disponibles afin d'éviter le décubitus dorsal pendant le sommeil. Parmi les dispositifs proposés, on retrouve la balle de tennis cousue dans le dos de la chemise de nuit, l'oreiller spécialement conçu, ou encore les alarmes positionnelles. Ces traitements positionnels de l'apnée sont généralement proposés aux patients comme une option secondaire lorsque les autres propositions de traitement ont échoué (de Vries *et al.*, 2015). A court terme, cette méthode simple montre son efficacité avec une réduction significative de l'IAH permettant de traiter la plupart des patients souffrant de SAHOS positionnel (de Vries *et al.*, 2015). Malheureusement, la compliance à plus long terme est très faible et d'autres alternatives de traitement du SAHOS sont nécessaires (Bignold *et al.*, 2009).

8.3.3. Réduction pondérale

Nous avons vu précédemment que l'obésité jouait un rôle majeur dans la pathogénèse de l'apnée du sommeil (chapitre 6.3). Il a par ailleurs été montré qu'une perte de poids pouvait conduire à une diminution des ronflements et de l'IAH, ainsi qu'à une amélioration de l'oxygénation et de l'efficacité de sommeil. L'une des études les plus célèbres sur le sujet est celle de Peppard *et al.* qui a montré qu'une baisse de 10% du poids prédisait une baisse de 26% (IC 95% : 18-34%) de l'IAH à quatre ans d'intervalle (Peppard *et al.*, 2000a). Les résultats les plus spectaculaires ont été rapportés lors d'une perte de poids après chirurgie bariatrique, conduisant à l'arrêt de la PPC pour près de 75% des patients opérés (Fritscher *et al.*, 2007).

Plus récemment, une étude a montré qu'une perte de poids permettait également de réduire le taux de CRP, la résistance à l'insuline et le taux de triglycérides sériques alors qu'aucun changement n'était observé dans le groupe recevant seulement le traitement par PPC

(Chirinos *et al.*, 2014). En outre, les interventions combinées (PPC + perte de poids) n'apportent pas de bénéfices supplémentaires sur ces valeurs mais entraînent une réduction plus importante de la pression artérielle que celle induite par la PPC ou la perte de poids seule.

8.3.4. Neurostimulation neuromusculaire

La stimulation neuromusculaire est une approche nouvelle dans le traitement de l'apnée du sommeil. Une électrode multi-contact, positionnée autour du tronc principal du XII^{ème} nerf crânien et reliée à un générateur d'impulsions implanté, stimule le nerf hypoglosse et active les muscles dilatateurs des VAS dès qu'une pause respiratoire est détectée par la sonde de détection (Figure 28). Les premiers résultats semblent intéressants avec une diminution de l'IAH de plus de 50%, passant de 45 ± 18 à 21 ± 17 , chez 13 sujets implantés après 12 mois de suivi (Mwenge *et al.*, 2013). D'autres auteurs retrouvent des résultats similaires avec une baisse de l'IAH et de l'IDO de près de 70% ainsi qu'une réduction de la somnolence (Strollo *et al.*, 2014). Le taux de complications chirurgicales est faible et le traitement semble bien toléré par les patients (Murphey *et al.*, 2016) mais d'autres études contrôlées randomisées sont nécessaires afin de confirmer ces premiers résultats. Il reste notamment à déterminer quels sont les patients répondeurs et les non-répondeurs, définir les performances optimales des stimulateurs, et démontrer l'efficacité et la tolérance de ce dispositif sur le long terme (Dedhia *et al.*, 2015).

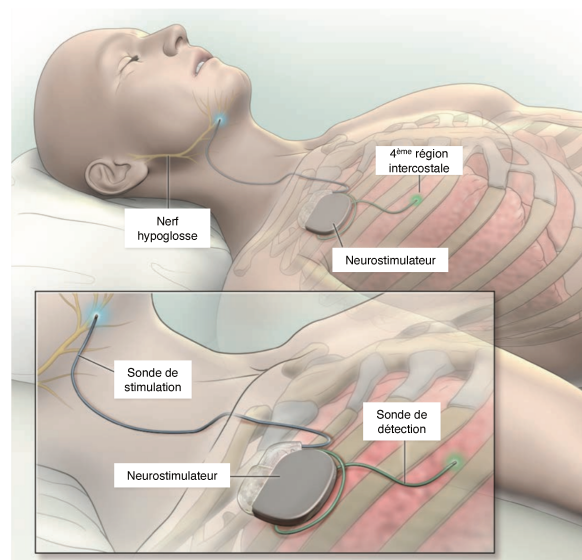


Figure 28. Schéma montrant le fonctionnement d'un neurostimulateur des voies aériennes supérieures (Strollo *et al.*, 2014).

8.3.5. Traitements médicamenteux

A ce jour, aucun traitement pharmacologique n'a montré son efficacité dans le traitement du SAHOS, excepté le traitement de certains facteurs prédisposant comme l'hypothyroïdisme ou l'acromégalie qui permet de réduire significativement l'IAH (Veasey *et al.*, 2006). Ceci étant, de nouveaux mécanismes physiopathologiques ont été identifiés ces dernières années, notamment au niveau de l'activité des muscles dilatateurs des VAS et des neuromédiateurs associés. Ces nouvelles approches devraient vraisemblablement conduire au développement de nouvelles cibles thérapeutiques dans un avenir proche (White, 2016).

8.3.6. Supplémentation en oxygène

Depuis que l'oxygène a largement été décrit pour ses propriétés de stabilisation ventilatoire et sa facilité d'administration, de nombreux investigateurs ont testé son efficacité sur les patients souffrant de SAHOS avec des résultats assez variables (Wellman *et al.*, 2008). Dans la plupart des études, 20 à 30% des sujets démontrent une importante baisse de l'IAH suite à l'administration d'oxygène (Smith *et al.*, 1984). D'après Wellman *et al.*, les différences de résultat seraient fonction des différents niveaux d'instabilité ventilatoire (*cf. II. 5.3. Instabilité du contrôle ventilatoire*). En effet, ces auteurs ont montré que chez les patients ayant un gain de boucle initial élevé, la supplémentation en oxygène permettait d'abaisser substantiellement le gain de boucle (de $0,60 \pm 0,18$ à $0,34 \pm 0,04$) et de réduire l'IAH de 53% alors que chez les patients ayant un gain de boucle faible, l'oxygène avait peu d'effet sur le gain de boucle et l'IAH baissait de seulement 8% (Wellman *et al.*, 2008). En conséquence, la supplémentation en oxygène pourrait corriger de manière significative la sévérité du SAHOS si les patients phénotypiquement corrects sont sélectionnés pour le traitement (gain de boucle élevé).

8.4. Conclusion

En dépit d'une reconnaissance précoce de la forte association entre le SAHOS et l'obésité ainsi que les problèmes cardiovasculaires associés, l'apnée obstructive du sommeil est traitée comme une « anomalie locale » des voies aériennes plutôt que comme une « maladie systémique » (Vgontzas, 2008). Le traitement par PPC du SAHOS demeure le traitement de référence le plus efficace. Néanmoins, face au problème d'adhérence rencontré avec la PPC, nous avons pu constater au cours de notre revue de littérature que de nombreuses alternatives sont disponibles pour traiter le SAHOS avec des résultats tout à fait acceptables.

La plupart de ces traitements alternatifs sont bien tolérés et les taux d'adhérence sont plus élevés que ceux de la PPC elle-même, faisant d'eux une option de traitement plus viable pour une utilisation à long terme (Calik, 2016). En conséquence, le traitement du SAHOS devrait être individualisé en fonction de la gravité de la maladie, de l'anatomie des voies aériennes supérieures et des préférences du patient. La prise de décision clinique pourrait devenir plus complexe, mais les soins chroniques des patients atteints de SAHOS seraient renforcés par la reconnaissance qu'un traitement ne doit pas nécessairement convenir à tous.

CHAPITRE 3

SAHOS ET ACTIVITÉ PHYSIQUE

Les effets bénéfiques de l'activité physique (AP) et sportive sont connus depuis l'Antiquité. Depuis les années 1950 et les premières études épidémiologiques de grande envergure, l'inactivité physique et la sédentarité sont devenus des prédicteurs reconnus de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toute cause (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008; ANSES, 2016a). Selon une étude publiée en 2016 dans *The Lancet*, les problèmes de santé liés au manque d'activité physique auraient coûté 67,5 milliards de dollars (61 milliards d'euros) aux systèmes de santé dans le monde en 2013, en comptant les dépenses de santé et la perte de productivité (Ding *et al.*, 2016). Cette étude est la première à chiffrer le coût de la « pandémie » d'inactivité physique et fait suite à la première Série sur l'AP publiée dans le *Lancet* 2012. Des preuves solides montrent en effet que l'inactivité physique réduit l'espérance de vie et augmente le risque de nombreux problèmes de santé, incluant des maladies non transmissibles majeures telles que les maladies coronariennes, le diabète de type 2, les cancers du sein et du côlon (Lee *et al.*, 2012). Ces mêmes auteurs estimaient que l'inactivité physique était la cause de 9% des mortalités précoces dans le monde en 2008, soit plus de 5,3 millions de morts. Ils tiraient alors la sonnette d'alarme en soulignant que plus de décès étaient imputables à l'inactivité physique que ceux liés au tabagisme. Lee finissait cependant par un message d'espoir en estimant que plus de 1,3 millions de décès pourraient être évités chaque année si l'inactivité physique était réduite de 25%.

Bien que souvent confondue avec l'inactivité physique, la sédentarité a également ses propres effets sur la santé. La sédentarité est de fait considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme le 4^{ème} facteur de risque de mortalité à l'échelle mondiale (6% des décès), juste après l'hypertension (13%), le tabagisme (9%) et un taux élevé de glucose dans le sang (6%), et devant la surcharge pondérale et l'obésité (5%) (World Health Organization, 2008). Dans la deuxième Série sur l'AP parue dans *The Lancet* en 2016, une méta-analyse incluant plus d'un million d'hommes et de femmes s'est intéressée aux liens entre sédentarité et activité physique (Ekelund *et al.*, 2016). Ces auteurs ont montré que les effets de la sédentarité se cumulaient aux effets de l'inactivité physique. Cependant, si les temps sédentaires au travail ne peuvent être évités, Ekelund *et al.* concluaient en signalant qu'une heure d'activité physique d'intensité modérée semblait éliminer l'augmentation du risque de mortalité associée avec un nombre d'heures passées en position assise élevé.

La pandémie de l'inactivité physique devrait être une priorité de santé publique (Kohl *et al.*, 2012). Des politiques visant à soutenir la vie active dans l'ensemble de la société sont nécessaires, en particulier en dehors du secteur des soins de santé (Reis *et al.*, 2016). À cette fin, Reis et ses collègues soulignent que, bien que de nombreuses interventions sur l'activité physique ont un énorme potentiel pour la prévention des maladies non transmissibles, les campagnes de santé publique se sont efforcées jusqu'à lors de mettre en œuvre ces interventions à grande échelle. Reis confirme l'efficacité de nombreuses interventions dans des contextes de recherche fortement contrôlés tout en insistant sur le besoin d'intégrer ces interventions dans plusieurs secteurs d'une communauté pour que les effets sur la santé soient soutenus et pour réussir l'expansion.

La collaboration établie par le biais d'un contrat CIFRE entre le CHU de Saint-Etienne et la Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire (FFEPGV) répond à cette demande de promotion de l'activité physique en dehors des secteurs de soin identifiés. En effet, nous ne voulions pas d'une étude de laboratoire qui ne serait pas applicable au plus grand nombre. Le maillage territorial de la FFEPGV, avec plus de 6 900 clubs répartis en France, ainsi que la qualité de la formation continue de ses éducateurs sportifs sont des atouts indéniables pour un déploiement futur d'un programme d'activité physique à plus large échelle. Ce travail s'inscrit également dans le projet Européen Horizon 2020 (H2020) sur les maladies chroniques dans une perspective de Prévention, Participation, Médecine Personnalisée, et Prédiction (Projets 4P).

Au cours du deuxième chapitre, nous avons vu que la ventilation nasale par pression positive continue est considérée comme le traitement de référence du SAHOS avec 837 000 personnes traitées en France, selon le rapport annuel de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM 2016). Celle-ci estime à 800 millions d'euros le coût de la prise en charge publique de la maladie, « *et probablement le milliard d'euros en 2016* ». Les chiffres ont quadruplé au cours des dix dernières années. Cette explosion ne s'explique pas seulement par le vieillissement de la population et le surpoids, qui sont des facteurs de risque associés, le SAHOS est surtout mieux diagnostiqué qu'autrefois. En conséquence, le recours en forte croissance au traitement par PPC pour le SAHOS constitue à la fois un enjeu de santé publique et un enjeu économique (Haute Autorité de Santé, 2014). Dans ce cadre, l'HAS a réexaminé favorablement la place des orthèses d'avancée mandibulaire dans la stratégie thérapeutique par rapport à la PPC dans son dernier rapport sur la prise en charge du SAHOS. Malgré une efficacité certaine, l'observance à ces deux types de traitement sur le long terme demeure un

problème important (Sawyer *et al.*, 2011), en particulier chez les personnes non somnolentes et dans le SAHOS modéré (Pelletier-Fleury *et al.*, 2001).

Dans ce contexte, il est devenu urgent de trouver d'autres leviers dans la prévention et la prise en charge du SAHOS. C'est pourquoi, au cours de ce 3^{ème} chapitre, nous discuterons de la place de l'activité physique dans la stratégie thérapeutique du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. Nous commencerons par définir la notion d'activité physique puis nous examinerons le lien potentiel entre l'activité physique et l'incidence des troubles respiratoires du sommeil. Nous rechercherons dans un second temps si les patients souffrant de SAHOS présentent une altération de la réponse cardio-respiratoire à l'exercice. Nous effectuerons ensuite une revue de littérature sur le bénéfice de l'exercice dans le SAHOS lorsqu'il est associé à une autre thérapeutique ou en thérapeutique seule. Pour finir, nous présenterons les mécanismes physiologiques sous-jacents au bénéfice de l'exercice.

1. Activité physique : définition et évaluation, bénéfices et recommandations

1.1. Définitions

1.1.1. Activité physique et Sport

« *Activité physique* » et « *Sport* » sont des termes qui décrivent des concepts différents. Néanmoins, ils sont souvent confondus et parfois utilisés de manière interchangeable.

Selon l'OMS, le sport est un « sous-ensemble de l'activité physique, spécialisé et organisé », c'est une « activité revêtant la forme d'exercices et/ou de compétitions, facilitée par les organisations sportives » (WHO, 2010)

L'activité physique est définie comme « tout mouvement produit par la contraction des muscles squelettiques, et dont le résultat est une augmentation substantielle de la dépense énergétique par rapport à la dépense de repos » (Caspersen *et al.*, 1985; FAO/WHO/UNU, 1985). Contrairement aux idées reçues, tout le monde fait de l'AP afin de se maintenir en vie. Cependant, la quantité d'AP est en grande partie soumise à un choix personnel et peut varier considérablement d'une personne à l'autre ainsi que pour une personne donnée au fil du temps.

L'activité physique regroupe l'ensemble des activités qui peuvent être pratiquées dans différents contextes. Les principaux contextes de pratique d'AP sont le travail, les transports, les activités domestiques et les loisirs. Ces derniers incluent l'exercice, le sport et l'AP de loisir non structurée (ANSES, 2016a).

L'AP est un phénomène complexe qui se caractérise par son type (quelle activité physique), sa durée (combien de temps), sa fréquence (quelle régularité et quel fractionnement), son intensité (quel investissement physique et quelle dépense énergétique), et son contexte (quel environnement) (INSERM, 2008). Le modèle le plus utilisé est le modèle FITT (fréquence, intensité, type, temps) (Barisic *et al.*, 2011).

1.1.2. Inactivité et sédentarité

L'« *inactivité physique* » caractérise quant à elle un niveau insuffisant d'AP, c'est à dire inférieur au seuil recommandé de 150 minutes d'AP d'intensité modérée à vigoureuse (APMV) par semaine (American College of Sports Medicine *et al.*, 2009; ANSES, 2016a).

Les termes sédentarité et inactivité physique sont eux aussi souvent utilisés de manière interchangeable comme s'il n'y avait pas de différence. Pourtant, il s'agit de deux comportements différents dont les effets sur la santé se cumulent voir se potentialisent (Pate *et al.*, 2008). Au sens strict, la sédentarité ou « comportement sédentaire » est définie comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à la dépense énergétique de repos en position assise ou allongée (1 – 1,5 MET) (Tremblay & Réseau de Recherche sur le Comportement Sédentaire, 2012). Les activités sédentaires comprennent les déplacements en véhicule automobile, regarder la télévision, la lecture, le travail de bureau, etc.

Ainsi, une personne peut être considérée comme très active (quantité élevée d'AP professionnelle, domestique ou liée au transport) sans s'engager dans la pratique d'un sport ou d'une activité physique de loisir. Parallèlement, une personne peut être active, en s'engageant régulièrement dans des AP de loisirs ou sportives, tout en étant très sédentaire. Il est donc possible d'être actif et sédentaire ou physiquement inactif mais non sédentaire ; ces profils présentant tous deux des bénéfices et des risques sanitaires (ANSES, 2016a). La figure 29 ci-après reprend les définitions essentielles dans le champ de l'activité physique.

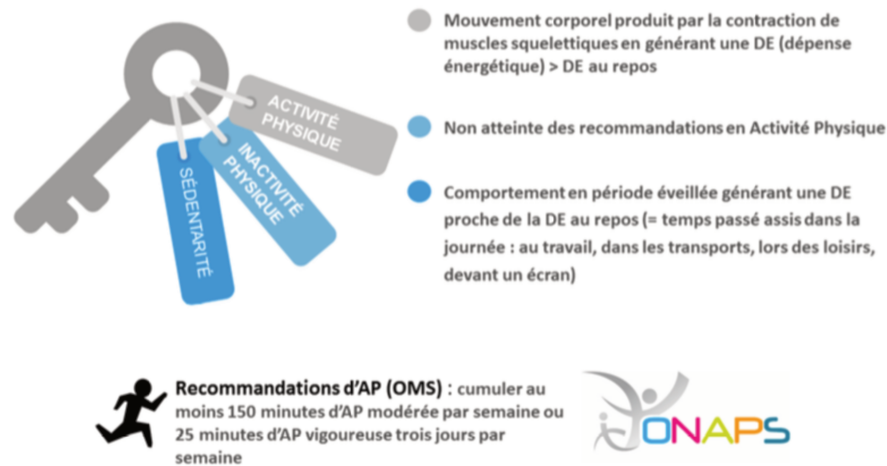


Figure 29. Définitions essentielles relatives à l'activité physique d'après l'Observatoire national de l'activité physique et de la sédentarité (Praznocy *et al.*, 2017)

1.1.3. Condition physique

La condition physique correspond à « l'état fonctionnel dans lequel se trouvent les différents systèmes organiques d'un individu donné par rapport à leur niveau optimum de fonctionnement qui lui-même dépend du patrimoine génétique, du sexe et de l'âge » (Rieu, 1990).

La condition physique dépend principalement de la capacité cardiorespiratoire à l'effort. Celle-ci est généralement évaluée au cours d'un test d'effort par la mesure directe de la consommation maximale d'oxygène à l'effort, appelée aussi $\dot{V}O_2\text{max}$. La condition physique dépend également de la composition corporelle, de la capacité musculaire (force, endurance, puissance), de l'équilibre (statique et dynamique) et de la souplesse (Caspersen *et al.*, 1985).

1.1.4. Intensité d'AP

L'intensité d'une AP est classiquement exprimée en valeurs absolues. L'unité la plus couramment utilisée est le « Metabolic Equivalent of Task » ou MET. Le MET est défini comme le rapport de la dépense énergétique de l'activité sur le métabolisme de base. L'unité de base de 1 MET, utilisée par convention, est équivalente à 3,5 ml d'oxygène consommé par minute et par kg de poids corporel. Ainsi, plus l'intensité de l'activité est élevée, plus le nombre de MET est élevé. Il existe un continuum de dépense énergétique qui va de 0,9 MET (sommeil) à 18-20 METs (course à 18 km/h). Les tables disponibles dans la littérature permettent d'estimer la valeur énergétique de chaque activité physique (Ainsworth *et al.*, 2000). On différencie

classiquement l'activité physique d'intensité légère (1,5 - 3 METs) de l'AP d'intensité modérée (3 – 6 METs) et intense (> 6 METs) (American College of Sports Medicine *et al.*, 2009; ANSES, 2016a).

L'intensité peut également être exprimée en valeur relative en tenant compte des capacités physiologiques de chaque individu. Celle-ci s'exprime généralement en pourcentage de la capacité d'endurance individuelle ($\dot{V}O_{2max}$) ou en pourcentage de la fréquence cardiaque maximale mais peut aussi être exprimée par un score sur une échelle de perception de l'effort (échelle de Borg) (Tableau 3).

Tableau 3. Classification des activités physiques en fonction de leur intensité et de l'évaluation subjective de leur tolérance d'après Norton *et al.* (2012)

Intensité	Mesures objectives	Mesures subjectives	Exemples
Sédentaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 1,6 MET ▪ < 40 % FCmax ▪ < 20 % VO_{2max} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pas d'essoufflement ▪ pas de transpiration ▪ pénibilité de l'effort < 2* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ regarder la télévision ▪ lire, écrire, travail de bureau (position assise)
Faible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1,6 à 3 METs ▪ 40 à 55 % FCmax ▪ 20 à 40 % VO_{2max} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pas d'essoufflement ▪ pas de transpiration ▪ pénibilité : 3 à 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ marcher (< 4 km/h)** ▪ promener son chien ▪ conduire (voiture) ▪ s'habiller, manger, déplacer de petits objets ▪ activités manuelles ou lecture (debout)
Modérée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 à 5,9 METs ▪ 55 à 70 % FCmax ▪ 40 à 60 % VO_{2max} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ essoufflement modéré ▪ conversation possible ▪ transpiration modérée ▪ pénibilité : 5 à 6 ▪ peut être maintenu 30 à 60 min* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ marche (4 à 6,5 km/h)** ▪ course à pied (< 8 km/h)** ▪ vélo (15 km/h)** ▪ monter les escaliers (vitesse faible) ▪ nager (loisirs), jouer au tennis
Elevée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 à 8,9 METs ▪ 70 à 90 % FCmax ▪ 60 à 85 % VO_{2max} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ essoufflement important ▪ conversation difficile ▪ transpiration abondante ▪ pénibilité : 7 à 8 ▪ ne peut être maintenu plus de 30 min** 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ marche (> 6,5 km/h ou en pente)** ▪ course à pied (8 à 9 km/h)** ▪ vélo (20 km/h)** ▪ monter rapidement les escaliers ▪ déplacer des charges lourdes ▪ déplacer de petits objets
Très élevée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 9 METs ▪ < 90 % FCmax ▪ < 85 % VO_{2max} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ essoufflement très important ▪ conversation impossible ▪ transpiration très abondante ▪ pénibilité > 8 ▪ ne peut être maintenu plus de 10 min** 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ course à pied (9 à 28 km/h)** ▪ cyclisme (> 25 km/h)**

* Sur une échelle de 0 à 10 (OMS).

** Ces repères sont donnés à titre d'exemples, pour un adulte d'âge moyen, de condition physique moyenne.

1.2. Méthode de mesure de l'AP

La mesure des activités physiques et des activités sédentaires est essentielle à la surveillance de la population et à l'évaluation de l'efficacité des interventions. Les niveaux d'activité physique et de sédentarité peuvent être mesurés par des méthodes objectives et des méthodes déclaratives. Dans les premières, l'AP est enregistrée par des appareils ou tracées par des paramètres biologiques, alors que dans les secondes, le sujet rapporte lui-même ses activités à l'aide d'un questionnaire auto-déclaré.

1.2.1. Méthodes objectives

Les méthodes de mesure objectives de la dépense énergétique utilisées en laboratoire de recherche comme référence incluent essentiellement la calorimétrie directe, la calorimétrie indirecte par mesure de la consommation d'oxygène ou l'eau doublement marquée, et l'enregistrement de la fréquence cardiaque. Les mesures calorimétriques donnent une dépense énergétique globale précise sur une période de temps déterminée mais ne permettent pas de connaître la quantité d'énergie dépensée sur des périodes plus brèves à l'intérieur de cette période de temps (INSERM, 2008). De plus, peu d'équipements sont disponibles et les coûts d'utilisation importants en font des méthodes peu utilisées. L'utilisation de la fréquence cardiaque comme outil de mesure de la dépense énergétique est limitée par les variations observées en fonction de la capacité cardiaque du sujet, de sa condition physique, ou des variations de fréquence cardiaque observées sans relation directe avec l'AP (ANSES, 2016a).

Les outils objectifs les plus utilisés sont les accéléromètres et les podomètres. Le podomètre comptabilise simplement le nombre de pas par jour, sans distinguer la marche de la course. De faible coût et facile d'utilisation, il permet une prise de conscience par le sujet de son activité à partir d'une AP simple – la marche – accessible au plus grand nombre et représentant une part importante de l'activité quotidienne. Cependant, l'AP ne se limite pas à la marche, ce qui peut restreindre l'utilisation de cet outil. En outre, des degrés de sensibilité variés ont été relevés selon les podomètres (Bassett *et al.*, 1996).

Les accéléromètres sont des petits appareils qui quantifient les accélérations du corps. Selon les modèles, les actimètres sont portés à la taille, au poignet ou à la cheville, et enregistrent les mouvements dans un à trois plans de l'espace avec une longue capacité d'enregistrement. Des seuils, exprimés en nombre de coups par minute, permettent de définir des catégories d'intensité d'AP (légère, modérée, vigoureuse) ainsi que les comportements sédentaires. Une période d'enregistrement de 3 à 5 jours, à raison d'un minimum de 10 h par

jour, est nécessaire pour estimer le niveau habituel d'activité physique, 7 jours étant l'idéal (Trost *et al.*, 2005). Les principales limites des accéléromètres sont leur coût relativement important pour de larges études, le manque de standardisation, ainsi que l'absence de données sur le contexte de la pratique (loisir, travail, domestique, transport) (Van Remoortel *et al.*, 2012). La fiabilité de la dépense énergétique calculée est aussi à prendre en compte en fonction de la caractéristique de l'actimètre (uni-, bi- ou triaxial), de sa sensibilité au mouvement, du choix de l'équation de prédiction utilisée. En fonction de l'emplacement de l'accéléromètre (hanche, poignet ou cheville), celui-ci peut être imprécis pour des activités avec des mouvements statiques du tronc ou des membres supérieurs comme lors de la pratique du vélo (Hendelman *et al.*, 2000). Enfin, les capteurs ont tendance à être moins précis pour des vitesses de marche lente, ce qui rend difficile l'évaluation de l'activité chez les personnes âgées, ou les personnes présentant une limitation fonctionnelle ou une maladie chronique.

1.2.2. Méthodes déclaratives

Les outils de mesures déclaratives les plus utilisés sont les questionnaires de rappel d'AP et les journaux de relevé d'activité.

Les journaux consistent en un relevé régulier et précis d'AP par le sujet lui-même sur un formulaire préparé à l'avance. Le journal est rarement utilisé comme instrument de mesure seul mais plus fréquemment en complément d'une autre méthode (INSERM, 2008).

Les questionnaires sont souvent utilisés dans les études épidémiologiques pour déterminer quel est leur niveau d'activité physique habituel du fait de leur faible coût et de leur accessibilité. Ils sont traditionnellement conçus de manière à ce que le sujet reporte le type d'activité pratiquée, la fréquence, la durée et l'intensité. Certains questionnaires permettent une quantification et une qualification de l'activité physique et des comportements sédentaires non pris en compte par d'autres méthodes (Warren *et al.*, 2010). De nombreux questionnaires de mesure de l'AP sont disponibles dans la littérature. Le questionnaire POPAQ, élaboré au sein du laboratoire de recherche SNA-EPIS, a été utilisé au cours de cette thèse (Garet *et al.*, 2004a; Garet *et al.*, 2004b). Les principales limites de ces questionnaires d'AP sont le biais de rappel et de désirabilité sociale et de genre. Par ailleurs, certains outils n'ont pas la capacité à détecter une variation d'activité au cours d'une période de temps (Haskell, 2012).

En conclusion, la multiplicité et la diversité des méthodes et outils à la disposition du chercheur sont certainement le reflet de l'intérêt et de la complexité de la mesure des AP. Cette complexité des comportements d'AP s'explique tant par la variété, les formes et les contextes de pratique, que par les contraintes liées aux relations entre activité physique et santé. Il n'existe

pas une méthode à ce jour qui permette de mesurer toutes les facettes de l'AP dans les conditions de la vie courante mais la combinaison de méthodes objectives et déclaratives permet de recueillir des informations complémentaires et d'augmenter la précision de ces informations (Figure 30) (Sallis & Saelens, 2000; Troiano *et al.*, 2012).

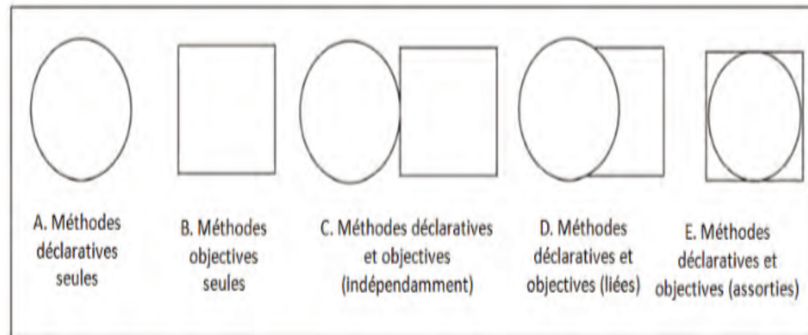


Figure 30. Différentes approches pour mesurer l'activité physique et la sédentarité à l'aide de méthodes déclaratives et objectives (Troiano *et al.*, 2012)

1.3. Effets de l'activité physique et de la sédentarité sur la santé en général

1.3.1. Effet de l'AP sur la santé

Une activité physique pratiquée avec modération, régularité, et de façon adaptée est clairement un facteur de bonne santé. L'analyse de la littérature scientifique ainsi que les avis formulés par les grandes sociétés savantes médicales internationales attestent des bénéfices de l'AP régulière avec un haut niveau de preuve, tant en termes de réduction de la mortalité que de réduction d'incidence de nombreuses maladies chroniques et de certains cancers (INSERM, 2008; Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008; ANSES, 2016a). En l'absence de maladies, l'AP favorise un vieillissement réussi et sans incapacité avec l'allongement de l'espérance de vie et l'amélioration de l'autonomie (Bauman *et al.*, 2016).

Les études de Morris *et al.* ont été une étape fondamentale dans la connaissance épidémiologique des liens existants entre l'AP et la santé. Dès 1953, ces pionniers se sont intéressés à un possible effet protecteur de l'activité physique au travail vis-à-vis des maladies cardiovasculaires en suivant 31 000 employés des transports de bus londoniens âgés de 35 à 65 ans (Morris *et al.*, 1953). Ils ont montré que les contrôleurs de bus avaient un risque de survenue de maladies coronaires plus faible que les chauffeurs de bus et ont conclu que la plus grande activité physique des contrôleurs était un facteur protecteur expliquant leur plus faible incidence d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Les travaux de Paffenbarger *et al.* ont apporté de nouveaux arguments démontrant l'effet bénéfique de l'activité physique en prévention primaire et secondaire avec l'étude des dockers de San Francisco qui a été prolongée pendant 22 ans (Paffenbarger & Hale, 1975). L'incidence d'événements coronariens mortels diminuait progressivement jusqu'à 50% lorsque l'énergie dépensée passait de 20000 à 45000 KJ par semaine.

Ces premières études de cohorte ont ouvert la voie à de nombreuses autres études épidémiologiques avec des effectifs de plus en plus conséquents. L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) conclut lors de la publication de son dernier rapport qu'une activité physique régulière est associée à une diminution de la mortalité précoce de 29 à 41% selon les études, et qu'inversement, l'inactivité et la sédentarité augmenterait la mortalité précoce (ANSES, 2016a).

Au-delà du bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, les effets de l'AP sont également reconnus en prévention primaire des pathologies chroniques métaboliques. L'AP diminue en effet le risque d'être atteint de plus de 25 pathologies chroniques, notamment les maladies coronariennes, l'accident vasculaire cérébral, l'hypertension artérielle, le cancer du sein, le cancer du côlon, le diabète du type 2 et l'ostéoporose (Myers *et al.*, 2002; Warburton *et al.*, 2006a; Warburton *et al.*, 2010; Bauman *et al.*, 2016). La comparaison des sujets les plus actifs par rapport aux sujets les moins actifs a permis d'estimer des réductions moyennes des risques de survenue de ces maladies en réponse à l'AP (Figure 31) (Bize, 2012). D'autres auteurs ont montré le rôle protecteur d'une capacité physique élevée sur la mortalité, même en présence de facteurs de risques (Myers *et al.*, 2002).

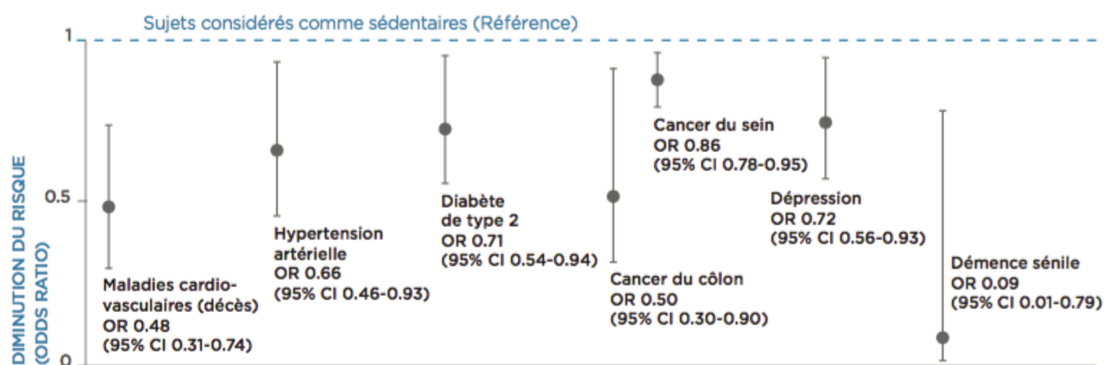


Figure 31. Diminution du risque de maladies chez des individus régulièrement actifs par rapport à des sujets considérés comme sédentaires (Bize, 2012)

Les effets de l'activité physique sont par ailleurs démontrés en prévention secondaire dans le traitement des maladies chroniques où l'AP est de plus en plus considérée comme complément thérapeutique (Warburton *et al.*, 2006b, a). Dès 1994, l'épidémiologiste Jerry Morris décrivait l'activité comme la meilleure offre ('best buy') en santé publique (Morris, 1994). Dix ans plus tard, d'autres auteurs montraient que douze mois de réentraînement étaient plus efficaces que l'angioplastie coronarienne percutanée avec 'stenting' chez des patients présentant une maladie coronarienne stable, tant en termes de survie sans événement que de rapport coût-efficacité (Hambrecht, 2004). Plus récemment, Naci & Ioannidis ont aussi démontré dans une large étude méta-épidémiologique incluant 339 274 participants que l'AP était bien souvent aussi efficace que les traitements médicamenteux en termes de mortalité toutes causes confondues en prévention secondaire des maladies coronaires, en réhabilitation après l'AVC et en prévention du diabète (Naci & Ioannidis, 2015).

Malgré l'existence de recommandations de pratique reconnues à partir desquelles des effets sur la santé ont été observés (30 minutes d'AP modérée / jour), des données récentes soulignent qu'une intensité et une durée de pratique inférieure (15 minutes d'AP modérée / jour) peuvent également entraîner une réduction significative du risque de mortalité précoce (Wen *et al.*, 2011; Hupin *et al.*, 2015b). Ces études soulignent l'existence d'une relation dose-réponse curvilinéaire entre la quantité d'AP et la réduction de mortalité (Figure 32).

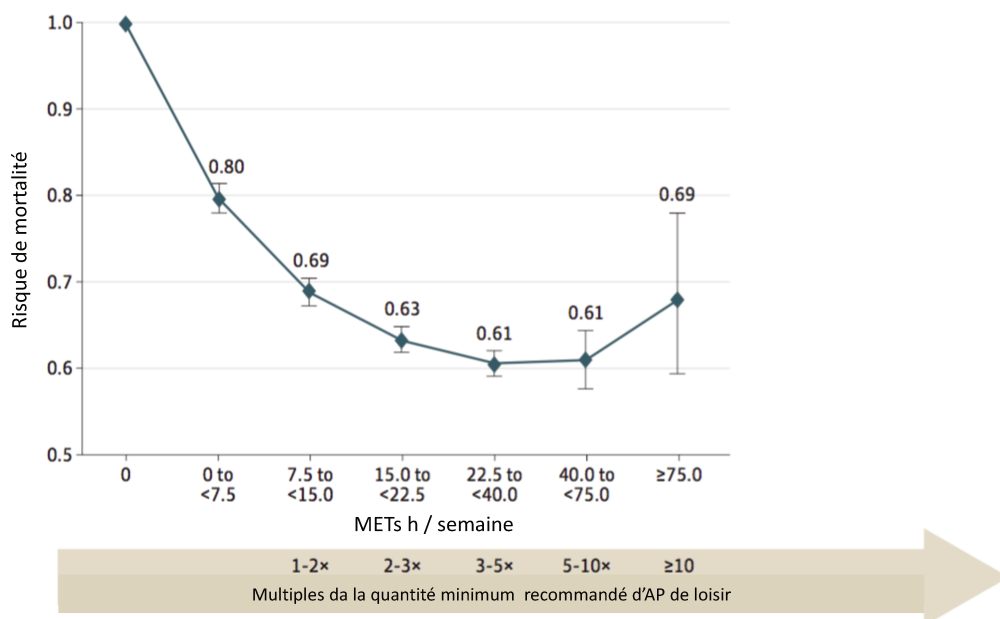


Figure 32. Courbe dose-réponse estimant le risque relatif de mortalité spécifique à différents niveaux d'activité physique (exprimé en 'hazard ratio' et IC à 95%) par rapport aux recommandations internationales de 7,5 METs heures par semaine (Arem *et al.*, 2015).

Les plus grands bénéfices sont constatés en passant de l'absence d'activité à un faible niveau d'activité, mais une quantité d'AP élevée apporte des bénéfices supplémentaires (Woodcock *et al.*, 2011; Wasfy & Baggish, 2016). Ces résultats ont conduit à de nouveaux messages de santé publique comme « *Même en faire un peu c'est bien* » afin d'encourager la pratique d'AP chez les personnes les plus inactives (Hupin *et al.*, 2015a) ou « plus c'est mieux » chez les personnes déjà actives (Lee, 2007).

Si la quantité totale d'AP est généralement évoquée, ce sont les effets combinés de la durée et de l'intensité de l'AP qui pourraient diminuer la mortalité (ANSES, 2016a). Plus la durée de l'AP augmente, plus la mortalité diminue (Arem *et al.*, 2015). De manière similaire, les bénéfices de l'AP sont d'autant plus importants que l'intensité de l'AP est élevée (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008; Gibala *et al.*, 2012; Gillen *et al.*, 2016).

Enfin, il semblerait que les différents contextes d'activité physique n'aient pas le même impact sur la santé. Les résultats sont variables suivant les études mais la méta-analyse de Samitz *et al.* analysant 80 études de cohortes entre 1966 et 2010 et rassemblant 1 338 143 participants a permis de répondre en partie à la question (Samitz *et al.*, 2011). Leurs résultats ont mis en évidence que la réduction de la mortalité par accroissement du temps d'activité physique était plus importante pour les exercices vigoureux et les activités de loisirs modérées à vigoureuses que pour les activités modérées de la vie quotidienne, telle que l'activité physique lors des transports et la marche. L'intensité de l'AP est donc essentielle.

1.3.2. Effet de la sédentarité sur la santé

Reconnue comme un comportement distinct du comportement d'activité physique, la sédentarité a ses propres effets délétères sur la santé. Comme pour l'activité physique, une relation entre sédentarité et mortalité a été rapportée dans plusieurs études (Thorp *et al.*, 2011; Biswas & Alter, 2015). La mortalité toutes causes confondues et la mortalité cardiovasculaire augmenteraient avec le temps passé dans les comportements sédentaires, indépendamment du niveau d'AP et de l'IMC (de Rezende *et al.*, 2014). Cependant, de nombreuses études ne prennent en compte que les temps passés devant la télévision ou devant un écran dans les comportements sédentaires, ce qui représente une part réduite du temps total de sédentarité. Or, de plus en plus de professions nécessitent une position assise prolongée, augmentant considérablement les temps de sédentarité.

Une récente méta-analyse incluant les temps sédentaires assis a renforcé la relation significative entre le niveau de sédentarité et la mortalité (Ekelund *et al.*, 2016). Néanmoins, l'augmentation du risque de mortalité avec l'augmentation du temps passé assis est atténuée

chez les personnes par ailleurs physiquement actives. En effet, ceux qui appartiennent au quartile le plus actif, correspondant à environ 60-75 min par jour d'activité physique d'intensité modérée ($> 35,5$ MET-heure/semaine), ne présentent pas de risque accru de mortalité même s'ils restent plus de 8 h par jour assis (HR : 1,04 ; IC à 95% 0,99 – 1,10), contrairement aux personnes les moins actives ($< 2,5$ MET-h/semaine) qui sont aussi les moins souvent assises (< 4 h/jour) (HR : 1,27 ; 1,22 – 1,30) (Figure 33). Dans cette étude, les personnes les moins actives (environ 5 min d'activité par jour) et les plus sédentaires (> 8 h/jour) présentaient un risque de mortalité 60% plus élevé que les personnes actives et non-sédentaires, soit un facteur de risque similaire à celui du tabac ou de l'obésité.

D'autres auteurs ont également montré à partir de données d'actimétrie que la réduction de la sédentarité et l'augmentation de l'activité physique de faible intensité avaient un impact positif sur la mortalité, particulièrement chez les adultes inactifs (Matthews *et al.*, 2016).

En conséquence, les experts s'accordent aujourd'hui sur la nécessité de limiter les temps passés assis dans la vie quotidienne (Thorp *et al.*, 2011; Biswas *et al.*, 2015; Ekelund *et al.*, 2016). Lorsque ces temps sédentaires ne peuvent être évités (lors du travail par exemple), de plus en plus de preuves attestent de l'effet positif de petites pauses debout sur différents facteurs de risques cardio-métaboliques (Benatti & Ried-Larsen, 2015).

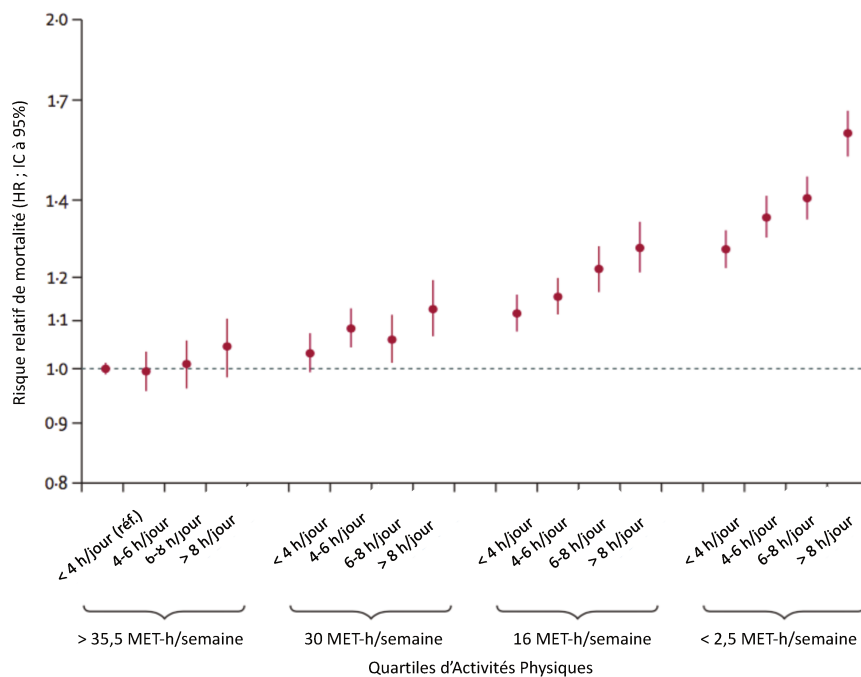


Figure 33. Effet du temps passé assis et de l'activité physique avec la mortalité toutes causes confondues (Ekelund *et al.*, 2016).

1.4. Recommandations en AP

Afin de lutter contre les effets de l'inactivité physique et de la sédentarité sur la santé, les grandes sociétés savantes médicales internationales ont formulé des recommandations universelles en AP (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008; American College of Sports Medicine *et al.*, 2009; WHO, 2010; ANSES, 2016a).

À l'échelle internationale, l'OMS préconise dans ses « *Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé* » de pratiquer :

- au moins 150 minutes par semaine d'AP d'intensité modérée (3 – 6 METs) ;
- ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue (> 6 METs) ;
- ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue ;
- des exercices de renforcement musculaire faisant intervenir les principaux groupes musculaires au moins deux jours par semaine.

L'AP d'endurance devrait être pratiquée par périodes d'au moins 10 minutes. Pour pouvoir en retirer des bénéfices supplémentaires sur le plan de la santé, l'OMS recommande par ailleurs d'augmenter la durée des activités d'endurance d'intensité modérée de façon à atteindre 300 minutes par semaine ou pratiquer 150 minutes par semaine d'activité d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue (WHO, 2010).

En France, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES, 2016a) a récemment actualisé les repères du Programme National Nutrition Santé (PNNS) et recommande :

- au moins 30 minutes d'AP d'intensité modérée à élevée par jour sollicitant l'aptitude cardio-respiratoire tout en renforçant les fonctions musculaires. Ces AP devraient être répétées au moins 5 jours par semaine, et si possible tous les jours. Des bénéfices supplémentaires peuvent être obtenus avec une pratique de 45 à 60 min par jour. Ce temps total quotidien peut être fractionné en périodes de 10 min minimales.

- de pratiquer des AP de renforcement musculaire contre résistance une à deux fois par semaine, en respectant 1 à 2 jours de récupération entre deux séances. Ces séances devraient inclure 8 à 10 exercices différents, impliquant les membres supérieurs et inférieurs, répétés 10 à 15 fois par série ; chaque série pouvant être répétée 2 à 3 fois.

- la réalisation d'exercices d'étirement, d'assouplissement et de mobilité articulaire au minimum 2 à 3 fois par semaine. L'ANSES recommande de maintenir des étirements passifs 10 à 30 secondes et de les répéter 2 à 3 fois.

- de réduire le temps total quotidien passé en position assise, autant que faire se peut ; d'interrompre les périodes prolongées passées en position assise ou allongée, toutes les 90 à 120 min, par une AP de type marche de quelques minutes, accompagnée de mouvements de mobilisation musculaire.

Afin de promouvoir ces recommandations en activité physique auprès du grand public, ces repères de pratiques peuvent être exprimés sur un modèle de pyramide (Figure 34). Chaque niveau de la pyramide décrit alors les différents niveaux et types d'AP vers lesquels il faut tendre en termes d'intensité, de fréquence et de durée. Cette pyramide possède à sa base un niveau qui correspond aux activités de la vie quotidienne au cours desquelles les AP de faible intensité doivent être développées et les comportements sédentaires doivent être limités. Tout niveau d'AP supérieur aux recommandations internationales (correspondant au 2^{ème} niveau de la pyramide sur la Figure 34) est assorti d'un bénéfice pour la santé et le dépassement des recommandations permet d'accroître ces effets.



Figure 34. Pyramide des recommandations en matière d'activité physique (Bize, 2012)

2. Relation entre l'activité physique et le sommeil

La relation entre activité physique et sommeil demeure encore peu étudiée et il est encore difficile de comprendre exactement comment l'exercice influence le sommeil et vice versa. Néanmoins, la très complète revue de littérature de Chennaoui *et al.* donne quelques éléments de réponse sur cette interrelation entre l'activité physique et le sommeil (Chennaoui *et al.*, 2015).

2.1. Influence de l'activité physique sur le sommeil

En raison de ses nombreux avantages pour la santé, des coûts minimes, des effets secondaires limités, et de son accessibilité, l'AP régulière est une option de traitement non pharmacologique attrayante pour le sommeil perturbé.

L'exercice pratiqué de manière aiguë modifie l'architecture du sommeil comme en témoigne l'augmentation du stade de sommeil lent profond associée à une réduction du sommeil REM et de la latence d'endormissement (Kubitz *et al.*, 1996). L'exercice aigu a un impact positif sur le sommeil lorsqu'il est pratiqué entre 4 et 8h avant l'heure du coucher mais l'impact semble négatif lorsque l'exercice est pratiqué moins de 4h avant l'heure du coucher chez certaines personnes. L'exercice pratiqué de manière régulière a les mêmes effets que l'exercice aigu mais il augmente également le temps total de sommeil chez les « petits » dormeurs et aurait un effet bénéfique chez les insomniaques.

Les bénéfices observés pourraient notamment s'expliquer par une meilleure régulation du niveau de mélatonine même si les résultats restent contradictoires d'une étude à l'autre (Buxton *et al.*, 1997). Aussi, l'AP régulière pratiquée au moins 4h avant l'heure du coucher induirait une diminution plus régulière de la température corporelle, favorisant ainsi le sommeil (Murphy & Campbell, 1997).

Peu d'attention a été portée à la possibilité que différentes composantes de l'AP (fréquence, intensité, type, temps) peuvent conduire à un effet différentiel sur le sommeil (Kline, 2014). Les études expérimentales proposent généralement des exercices aérobies ou de renforcement musculaire d'intensité modérée. D'autres recherches sont encore nécessaires pour déterminer l'influence de différentes intensités d'exercice et des différents types d'exercice, notamment sur la qualité de sommeil.

2.2. Influence du sommeil sur l'activité physique

La relation entre l'activité physique et le sommeil est bilatérale puisque le manque de sommeil peut altérer la performance chez les sportifs de haut niveau et est associé à une

augmentation du risque de blessures (Luke *et al.*, 2011). En outre, la diminution de la quantité de sommeil chez des sujets non-entraînés augmente la fatigue, la somnolence et altère l'humeur. Ces modifications comportementales peuvent conduire à une réduction de l'activité physique quotidienne comme observée chez des personnes insomniaques (Baron *et al.*, 2013).

3. Relation entre niveau d'activité physique et SAHOS

Une AP régulière est notamment associée à une réduction de la pression artérielle et ses bienfaits sont validés par toutes les sociétés savantes dans la prévention des maladies cardiovasculaires, deux des plus sérieuses comorbidités associées au SAHOS. À l'inverse, l'inactivité physique et la sédentarité croissantes dans nos sociétés modernes participent activement à la pandémie d'obésité et la surcharge pondérale est aujourd'hui considérée comme un facteur de risque majeur dans le développement du SAHOS (World Health Organization, 2008; Hargens *et al.*, 2013).

Nous avons vu précédemment que la pratique d'une AP régulière était associée à un meilleur sommeil (Vuori *et al.*, 1988; Chennaoui *et al.*, 2015). Cependant, la relation entre AP et SAHOS reste largement inexplorée. Des preuves récentes suggèrent que la présence de troubles du sommeil pourrait avoir une incidence sur la réponse à l'exercice, que ce soit de façon aiguë ou chronique. Ceci pourrait avoir des répercussions sur l'efficacité de l'activité physique comme intervention, mais l'évaluation de l'AP peut aussi aider à identifier des personnes à risque accru de SAHOS (Hargens *et al.*, 2013). C'est pourquoi, au cours de ce chapitre, nous aborderons l'effet du niveau d'AP sur la prévalence du SAHOS.

Peppard *et al.* sont les premiers à avoir montré une association dose-réponse entre le nombre d'heures d'activité physique par semaine et la réduction de la sévérité des troubles respiratoires du sommeil (Peppard & Young, 2004). Dans leur cohorte *WSCS*, le manque d'activité physique était corrélé à l'augmentation des troubles respiratoires du sommeil, indépendamment des mesures anthropométriques. Des résultats similaires ont également été retrouvés dans la *SHHS* où Quan *et al.* ont montré que trois heures par semaine d'AP d'intensité vigoureuse réduisaient la présence de troubles respiratoires (IAH > 15) (OR ajusté : 0,68 ; IC à 95% : 0,51 – 0,91) (Quan *et al.*, 2007). Une activité physique d'intensité modérée à vigoureuse semblait également conférer une certaine protection contre les troubles respiratoires du sommeil mais ces associations étaient plus faibles pour une durée équivalente.

Ces résultats transversaux ont été confirmés quelques années plus tard par une étude longitudinale dans la cohorte *WSCS* qui a montré qu'une activité physique régulière était

associée avec une réduction de l'incidence du SAHOS léger (OR = 0,76 ; p=0,011) et modéré (OR = 0,67 ; p=0,002)(Awad *et al.*, 2012). Aussi, une baisse de la durée d'exercice était associée avec une détérioration du SAHOS, quantifiée via l'IAH ($\beta=2,368$; p=0,048). Cependant, cette relation devenait non significative après ajustement selon l'IMC.

Plus récemment, des chercheurs australiens ont évalué l'impact des différents contextes d'AP sur la survenue de SAHOS (Figure 35) (Simpson *et al.*, 2015).

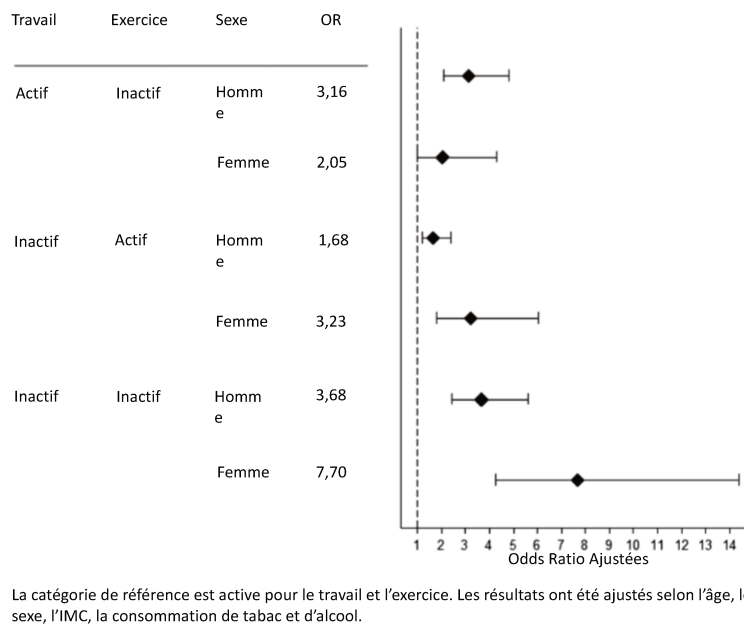


Figure 35. Odds Ratio ajustés (IC à 95%) pour le SAHOS modéré à sévère chez les hommes et les femmes en fonction de l'activité physique liée au travail et de l'exercice spécifique.

Ils ont ainsi montré dans une large étude transversale cas-témoins que les activités professionnelles sédentaires (ex : conducteurs de taxi, agents administratifs) augmentaient le risque de SAHOS modéré à sévère. Des résultats similaires étaient observés lorsque les sujets ne pratiquaient pas d'AP de loisir. Toutefois, ces auteurs ont observé une relation différente en fonction du sexe. Ainsi, les hommes qui atteignaient les recommandations internationales en AP (150 min/semaine) mais qui avaient un travail sédentaire présentaient un risque plus élevé de survenue de SAHOS que des travailleurs actifs (OR = 1,68 ; IC à 95% : 1,2 – 2,4). L'ampleur de ce risque était cependant inférieure à celle des deux autres groupes qui ne pratiquaient pas d'AP de loisir (Figure 35). De manière similaire aux hommes, les femmes inactives au travail et qui ne pratiquaient pas d'AP de loisir présentaient le risque le plus élevée de souffrir de SAHOS modéré à sévère (OR = 7,70 ; IC à 95% : 4,3 – 14,4). Cependant, chez les femmes,

l'AP au travail semble moduler ce risque. En effet, les femmes occupant une profession active mais qui ne pratiquent pas d'AP pendant leurs loisirs ont un risque de SAHOS significativement moins élevé que les femmes ayant une profession inactive et pratiquant une AP de loisir modérée à vigoureuse.

Dans une étude parue en 2016, Kline *et al.* ont quant à eux dissocié le niveau d'AP et de sédentarité chez des adultes vivant en milieu communautaire (Kline *et al.*, 2016a). Ils ont trouvé que les personnes qui atteignaient les recommandations en activité physique modérée à vigoureuse (APMV – 30 min/jour) avaient un IAH inférieur aux personnes inactives. En outre, les adultes avec un temps de sédentarité supérieur à la médiane (14 heures / jour) avaient un IAH plus élevé comparé à des adultes avec un temps de sédentarité faible. Quand ils étaient regroupés dans le même modèle, les adultes inactifs (< 30 min/jour) avec un haut niveau de sédentarité (> 14h/jour) présentaient l'IAH le plus élevé et avaient un risque plus élevé de souffrir d'un SAHOS au moins léger (IAH >5) comparé à tous les autres groupes.

En conclusion, une AP modérée à vigoureuse protégerait contre le développement d'un SAHOS modéré à sévère alors que l'inactivité physique et la sédentarité pourraient contribuer à son apparition quel que soit le contexte de pratique.

4. Caractéristiques de la réponse cardiorespiratoire à l'exercice dans le SAHOS

Bien que les auteurs ne soient pas toujours unanimes sur la réduction de capacité d'exercice dans le SAHOS, tous retrouvent des modifications de réponse cardiorespiratoire au cours de l'effort. Ces modifications cardiorespiratoires ont fait l'objet d'une revue de littérature très exhaustive sur laquelle nous nous appuyerons pour étayer ce chapitre (Aron *et al.*, 2009).

4.1. $\dot{V}O_{2max}$

La mesure de la $\dot{V}O_{2max}$ présente l'avantage de fournir une donnée clinique objective qui est largement reconnue comme un index du risque relatif de mortalité toutes causes (Myers *et al.*, 2002).

La littérature existante sur la capacité d'exercice aérobie maximum au cours d'un test d'effort chez des sujets apnéiques rapporte des résultats contradictoires. Certaines études ont montré une baisse de $\dot{V}O_{2max}$ chez des patients souffrant de SAHOS (Lin *et al.*, 2006; Ucok *et al.*, 2009; Mansukhani *et al.*, 2013; Beitler *et al.*, 2014) ; d'autres études ne montrent aucune différence significative par rapport à des sujets sains (Alonso-Fernandez *et al.*, 2006; Rizzi *et al.*, 2013).

La plupart des études identifiant une capacité d'exercice anormale chez les patients atteints de SAHOS comprenaient des sujets obèses ou en surpoids. Or, pour Rizzi *et al.*, les modifications cardiorespiratoires observées dans le SAHOS ne seraient pas seulement liées au SAHOS mais aussi à la surcharge pondérale qui caractérise les patients souffrant d'apnée du sommeil (Rizzi *et al.*, 2013). En comparant la $\dot{V}O_{2max}$ chez des sujets apnéiques normo-pondérés et obèses par rapport à des sujets non-apnéiques normo-pondérés et obèses, Rizzi *et al.* ont ainsi démontré qu'il n'y avait pas de réduction de $\dot{V}O_{2max}$ chez les sujets apnéiques par rapport aux sujets contrôles mais que seule l'obésité influençait la capacité d'exercice (Figure 36). Toutefois, le seuil d'apnée choisi par Rizzi *et al.* était de 10 événements par heure et il peut être discuté puisqu'il ne correspond pas à une catégorie précise de sévérité d'apnée.

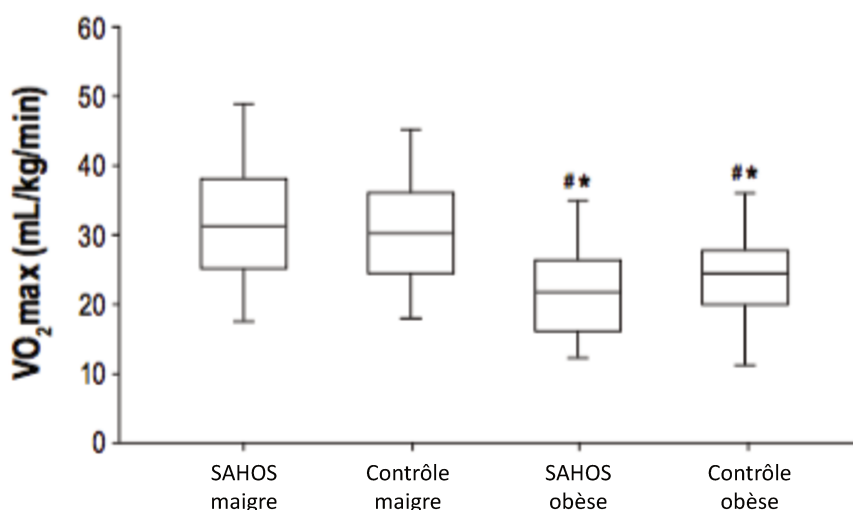


Figure 36. Consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$) chez des patients SAHOS et contrôles en fonction de l'obésité. # Différence par rapport à des sujets SAHOS maigres ; * Différence par rapport à des sujets maigres contrôles (Rizzi *et al.*, 2013).

En l'état actuel des connaissances, il semble difficile de trancher sur la question. Le seuil d'apnée choisi est bien souvent différent d'une étude à l'autre. Aussi, certaines études souffrent de biais méthodologiques comme une étude qui a comparé 15 sujets apnéiques à 2 sujets contrôles (Kaleth *et al.*, 2007). D'autres études ont inclus des sujets dans le groupe contrôle sans avoir effectué d'examen polysomnographique pour s'assurer de l'absence de pathologie du sommeil (Vanuxem *et al.*, 1997; Tryfon *et al.*, 2004; Ozturk *et al.*, 2005).

On peut émettre l'hypothèse qu'il n'y a pas de modification de la capacité d'exercice dans l'apnée légère à modérée mais que l'apnée sévère pourrait être associée avec une réduction

de la capacité d'exercice. Nous essayerons de répondre à cette hypothèse au cours d'une méta-analyse sur données individuelles que nous présenterons dans les perspectives de recherche.

4.2. Réponse hémodynamique

Chez les sujets apnéiques, certains auteurs ont rapporté une altération de la réponse de fréquence cardiaque au cours de l'effort (Grote *et al.*, 2004; Kaleth *et al.*, 2007; Vanhecke *et al.*, 2008; Mansukhani *et al.*, 2013).

Au-delà des modifications de fréquence cardiaque à l'effort, différents auteurs retrouvent de manière unanime une altération de la fréquence cardiaque de récupération qui est associée de manière indépendante à la sévérité de l'apnée. Ceci a été démontré chez des sujets jeunes (Hargens *et al.*, 2008) et chez des sujets d'âge moyen (Kline *et al.*, 2013) avec un delta de fréquence cardiaque par rapport à la FC max à une, trois et cinq minutes plus faible (Maeder *et al.*, 2008). Cette baisse de FC de récupération suggère une diminution de l'activité parasympathique du système nerveux autonome chez les patients souffrant de SAHOS.

Les sujets apnéiques semblent également présenter une élévation de la pression artérielle systolique et surtout diastolique au cours de l'effort (Grote *et al.*, 2004; Tryfon *et al.*, 2004; Vanhecke *et al.*, 2008), bien que certains auteurs ne retrouvent pas de différences significatives (Hargens *et al.*, 2008; Rizzi *et al.*, 2010). Comme pour la fréquence cardiaque, on retrouve également une réponse systolique et diastolique retardée de manière marquée au cours de la récupération (Kaleth *et al.*, 2007; Przybylowski *et al.*, 2007; Vanhecke *et al.*, 2008).

Enfin, certains auteurs retrouvent une augmentation plus faible du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique à l'exercice chez des patients apnéiques par rapport à des sujets contrôles alors que le traitement par PPC permet d'améliorer ces indices (Alonso-Fernandez *et al.*, 2006).

4.3. Mécanismes physiopathologiques sous-jacents

La figure 37 présente les différents mécanismes potentiels pouvant expliquer l'altération de la réponse cardiovasculaire à l'exercice chez les patients souffrant d'apnée du sommeil (Aron *et al.*, 2009).

On retrouve parmi ces mécanismes l'augmentation de l'effort inspiratoire provoquée par l'occlusion des voies aériennes qui crée une pression intrathoracique négative conduisant à une augmentation de la post-charge ventriculaire gauche (Bradley & Floras, 2003). En conséquence, le volume d'éjection systolique à l'effort et le débit cardiaque diminuent et provoquent une baisse de la VO_{2pic} ainsi qu'une incompetence chronotrope.

Par ailleurs, la fragmentation du sommeil induirait une hypersomnolence diurne qui pourrait altérer l'activité physique quotidienne avec une augmentation des comportements sédentaires conduisant à une réduction de la capacité d'exercice.

En outre, l'hypoxie/hypercapnie favoriserait une augmentation de l'activité sympathique qui pourrait avoir plusieurs effets délétères. En premier lieu, l'hyperactivité sympathique induirait une désensibilisation des récepteurs cardiaques bêta-adrénergiques conduisant à une incompétence chronotrope (Grote *et al.*, 2004). Deuxièmement, l'hyperactivité sympathique provoquerait une augmentation de la pression artérielle diurne ainsi qu'une élévation de la pression artérielle à l'effort et en récupération. Troisièmement, l'activité sympathique chronique pourrait altérer le métabolisme musculaire. Certains auteurs ont ainsi montré que la résistance à l'insuline retrouvée généralement chez les patients SAHOS pouvait expliquer l'altération du transport du glucose observée au niveau des muscles squelettiques à l'effort (Ip *et al.*, 2002). D'autres auteurs ont également mis en évidence des modifications histochimiques au niveau des VAS chez le rat avec une baisse du nombre de fibres de type I associée à une augmentation du nombre de fibres de type II, plus rapides mais plus fatigables et qui pourraient expliquer l'altération du métabolisme oxydatif observée chez les patients SAHOS (McGuire *et al.*, 2003; Pae *et al.*, 2005). Plus récemment, Chien *et al.* ont montré que les patients souffrant de SAHOS sévère avait une incapacité à augmenter le recrutement des unités motrices des muscles inspiratoires et des extenseurs du genou pendant un exercice progressif signant une altération de la commande motrice (Chien *et al.*, 2013).

Enfin, l'hypoxie intermittente observée dans le SAHOS induirait une dysfonction endothéliale qui se manifeste par une diminution de la libération de monoxyde d'azote (NO). Cette plus faible disponibilité en NO pourrait perturber la réponse hyperémique à l'exercice, résultant en une diminution de la capacité d'exercice (Maxwell *et al.*, 1998).

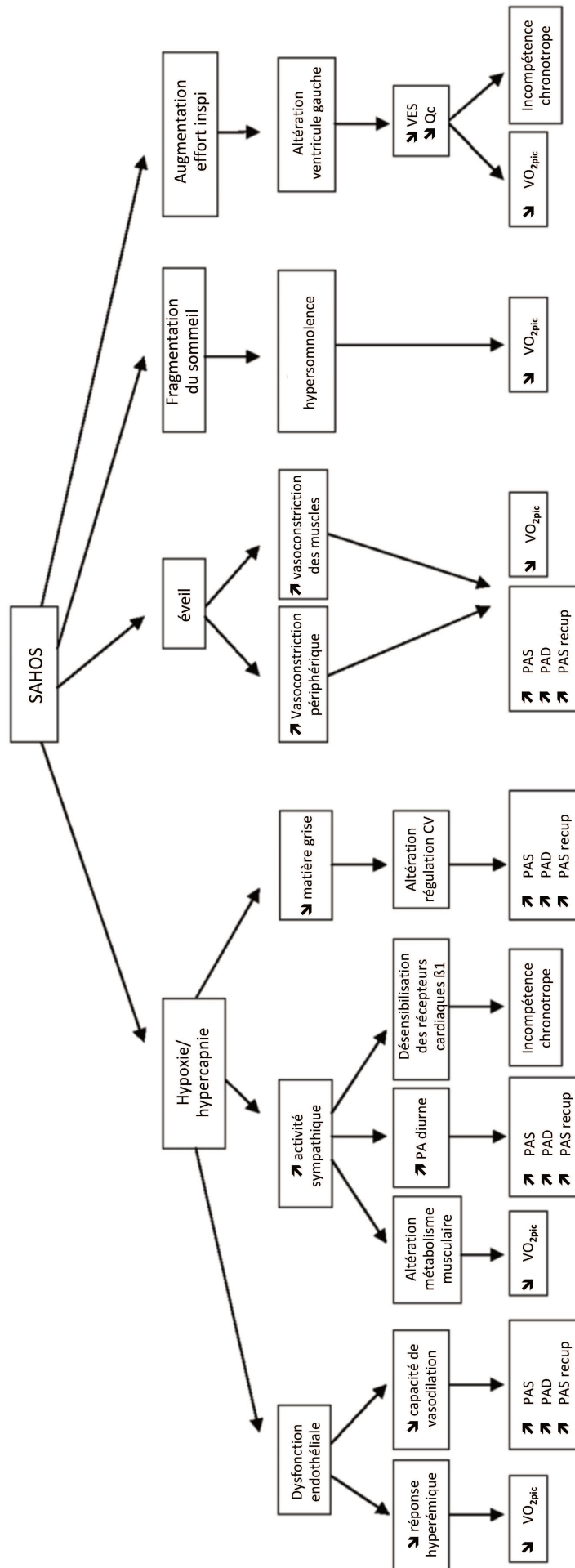


Figure 37. Schéma décrivant les différents mécanismes par lesquels le SAHOS peut altérer la réponse cardiovasculaire à l'exercice.

5. Effet d'une activité physique régulière dans le SAHOS

Nous avons vu précédemment que le niveau d'activité physique avait une influence sur la prévalence du SAHOS et que la capacité d'exercice pouvait être modifiée chez les patients souffrant de SAHOS. Une étude récente a montré qu'une altération de la capacité fonctionnelle était un prédicteur puissant d'augmentation de la mortalité chez les patients souffrant de SAHOS (OR : 4,3 ; IC 95% : 1,35 – 13,79) (Nisar *et al.*, 2014). Ceci renforce l'importance de l'évaluation de la capacité cardio-respiratoire chez les patients apnéiques et pose la question du bénéfice du réentraînement à l'effort dans cette population.

Au cours de cette partie, nous rechercherons donc le bénéfice de l'exercice dans le traitement du SAHOS lorsqu'il est associé à une autre thérapeutique ou en thérapeutique seule.

5.1. PPC + Exercice

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que la mise en place de la PPC pouvait avoir une influence directe sur la performance à l'exercice en atténuant la fatigue et la somnolence. Ainsi, certains d'entre eux ont montré que la PPC réduisait la demande cardiorespiratoire pour un même exercice avec un abaissement de la fréquence cardiaque de 10 bpm pour une même puissance d'exercice (Edward Shifflett *et al.*, 2001). D'autres auteurs ont également retrouvé une amélioration significative de tous les indices de la réponse systolique ventriculaire gauche au cours de l'exercice après 3 mois de traitement par PPC, alors que ces marqueurs étaient inchangés avec l'utilisation d'une PPC-sham (Alonso-Fernandez *et al.*, 2006). Cependant ces modifications physiologiques n'étaient pas associées à une augmentation de la capacité aérobie.

Au début des années 2000, différentes études ont évalué l'effet d'un programme d'exercice sur les symptômes associés au SAHOS (Netzer *et al.*, 1997; Giebelhaus *et al.*, 2000; Norman *et al.*, 2000). Toutes ont montré que l'association d'une activité physique régulière en complément de la PPC permettait de réduire significativement la fatigue et la somnolence diurne et d'améliorer la qualité de vie. Ces études montraient également une diminution de la sévérité de l'apnée avec l'entraînement, ouvrant le champ à de nouvelles expérimentations. La principale limite de ces études était l'incertitude sur l'utilisation de la PPC chez tous les patients, c'est-à-dire que les données étaient analysées ensemble bien que certains patients utilisaient régulièrement la PPC pendant la période d'entraînement alors que d'autres ne le faisaient pas.

Plus récemment, des auteurs ont montré que l'association de 2 mois d'exercice pratiqué 3 fois par semaine au traitement par PPC était plus efficace que l'utilisation de la PPC seule pour réduire la somnolence et améliorer la qualité de vie (Ackel-D'Elia *et al.*, 2012). Cependant,

les paramètres objectifs du sommeil mesurés par polysomnographie n'étaient pas améliorés. En conséquence, pour Ackel-D'Elia *et al.*, il semblerait raisonnable de considérer l'entraînement physique seulement comme une stratégie d'intervention complémentaire dans la prise en charge des patients atteints du SAHOS.

Dans tous les cas et contrairement aux idées reçues, la mise en place de la PPC n'est pas associée à une modification spontanée des comportements en activité physique (West *et al.*, 2009; Batool-Anwar *et al.*, 2014). En outre, plusieurs études démontrent que la PPC n'entraîne pas en elle-même une perte de poids et peut même favoriser la prise de poids (Quan *et al.*, 2013; Tachikawa *et al.*, 2016). Ceci s'expliquerait notamment par une baisse du métabolisme de base associée à la mise en place de la PPC alors que l'apport calorique et l'activité physique ne changent pas (Tachikawa *et al.*, 2016).

Certains auteurs vont même jusqu'à dire que « *from couch potatoes to gym junkie – CPAP may not be the answer* » (de 'patate de canapé' à 'mordu de sport' – la PPC n'est peut-être pas la meilleure réponse) (Hoyos *et al.*, 2014).

5.2. Prise en charge diététique + Exercice

L'étude de cohorte *WSCS* a permis d'estimer que 58% des SAHOS modérés à sévères chez l'adulte étaient attribuables à l'obésité (Young *et al.*, 2005). Comme l'obésité est un facteur de risque réversible de SAHOS (Peppard *et al.*, 2000a), le changement de style de vie avec réduction du poids fait partie des recommandations cliniques courantes. Deux études contrôlées randomisées ont montré le bénéfice de régimes hypocaloriques sur la réduction de l'index d'apnées hypopnées (Johansson *et al.*, 2009; Tuomilehto *et al.*, 2009). Ces modifications sont également susceptibles d'améliorer les anomalies cardio-métaboliques qui accompagnent souvent le SAHOS, incluant notamment la résistance à l'insuline et le diabète de type 2, ainsi que la dyslipidémie et l'hypertension (Araghi *et al.*, 2013).

Cependant, l'optimisme est tempéré lorsque l'on considère que la plupart des études sur la perte de poids dans le SAHOS ont utilisé des régimes hypocaloriques drastiques (< 800 Kcal/j) pour induire une perte de poids. En effet, le bénéfice à long terme de ce type d'intervention est incertain et discutable, avec des degrés variés de reprise de poids et potentiellement la résurgence du SAHOS (Douketis *et al.*, 2005).

En conséquence, certaines études ont proposé l'association de programmes d'activité physique en complément de régimes alimentaires (Barnes *et al.*, 2009; Foster *et al.*, 2009a; Dobrosielski *et al.*, 2015). L'exercice est alors perçu comme un moyen d'établir un bilan énergétique négatif facilitant la perte de poids (Dobrosielski *et al.*, 2017). Dans la *Sleep AHEAD*

Study, la prescription de 175 minutes d'APMV par semaine associée à un régime hypocalorique chez des sujets obèses et présentant un diabète de type II induisaient une baisse de l'IAH de 10 évènements par heure de sommeil après un an de suivi (Foster *et al.*, 2009a). Plus récemment, Dobrosielski *et al.* retrouvaient des résultats similaires après un programme d'activité physique de 12 semaines incluant 3 sessions d'APMV de 45 minutes par semaine associé à un suivi diététique permettant une perte de poids de 8 à 10% (Dobrosielski *et al.*, 2015).

Une équipe française s'est également intéressée au bénéfice d'un programme de réhabilitation chez 22 patients sédentaires souffrant d'un SAHOS modéré à sévère (Desplan *et al.*, 2014). Dans cette étude contrôlée randomisée, le groupe exercice participait à un programme de réhabilitation en hospitalisation complète avec un programme d'entraînement à l'effort individualisé, des sessions d'éducation thérapeutique et une prise en charge diététique alors que le groupe contrôle ne participait qu'à des sessions d'éducation thérapeutique. Le programme d'AP comprenait 6 sessions de 2h par semaine pendant 4 semaines. Chaque séance comprenait 15 minutes d'échauffement, 45 minutes de cycloergomètre au seuil ventilatoire, suivi de 30 minutes de renforcement musculaire, 15 minutes d'étirements et 15 minutes d'exercices de proprioception. A l'issue du programme, aucun changement n'était observé dans le groupe contrôle (Figure 38). En revanche, le groupe exercice présentait une diminution significative de l'IAH de $40,6 \pm 19,4$ à $28,0 \pm 19,3$ ($p < 0,001$) ainsi qu'une amélioration concomitante de leur syndrome métabolique avec une baisse de poids et de masse grasse.

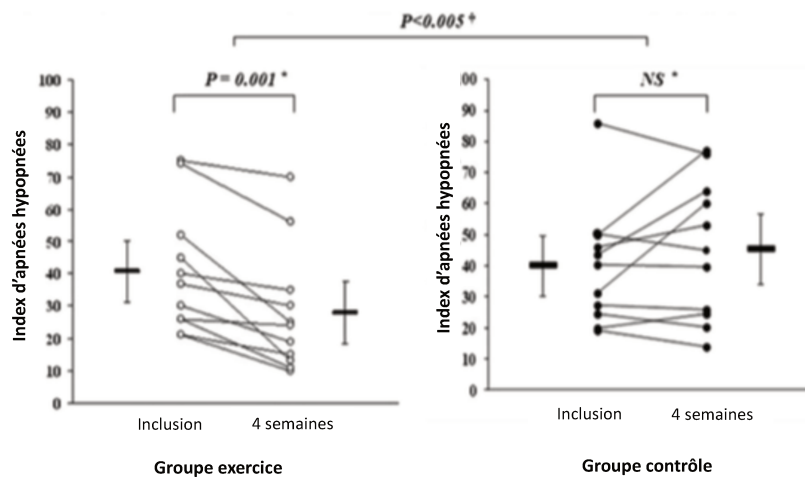


Figure 38. Index d'apnées hypopnées à l'inclusion et après 4 semaines de réhabilitation pour le groupe exercice versus 4 semaines d'éducation thérapeutique dans le groupe contrôle (Desplan *et al.* 2014).

Les principales limites de l'étude de Desplan *et al.* sont le biais d'attrition, la petite taille de l'échantillon ainsi que le design de l'étude avec un programme d'AP à court terme et en hospitalisation complète qui limite la validité externe de leurs résultats.

Bien que l'association de programmes d'exercice avec des régimes alimentaires diminue la sévérité du SAHOS, l'importance du changement de capacité cardiorespiratoire par rapport au changement de poids n'est pas claire. Dans le suivi de la *Sleep AHEAD study* sur 4 ans, les investigateurs ont trouvé que le changement de poids était un prédicteur plus fort de réduction de la sévérité du SAHOS que la modification de condition physique (Kline *et al.*, 2016b). Cependant, l'une des principales limites de cette étude était que la pratique d'une AP était encouragée mais n'était pas quantifiée précisément ni encadrée. Aussi, se limiter à une réduction pondérale serait oublier que la pratique d'une AP a un impact direct sur la réduction du risque cardiovasculaire (Myers *et al.*, 2002; Mora *et al.*, 2007).

5.3. Thérapie myofonctionnelle

Parmi les principales causes phénotypiques du SAHOS, Eckert *et al.* décrivent une faiblesse de la réactivité des muscles dilatateurs du pharynx (Eckert *et al.*, 2013). En conséquence, différentes études ont exploré le bénéfice d'exercices spécifiques ciblant la cavité buccale et les structures oropharyngées afin de traiter le SAHOS (Valbuza *et al.*, 2010).

Randerath *et al.* ont ainsi étudié l'effet de l'entraînement des muscles de la langue en utilisant la neurostimulation électrique intra-orale dans un essai contrôlé randomisé (Randerath *et al.*, 2004). Leurs résultats montrèrent une amélioration significative du ronflement pour le groupe neurostimulé. Néanmoins, aucun effet significatif n'a été retrouvé sur l'IAH.

Puhan *et al.* ont quant à eux évalué le bénéfice de la pratique quotidienne (25 minutes) du didgerido dans le SAHOS modéré (Puhan *et al.*, 2006). Après 4 mois de suivi, les patients dans le groupe didgerido ont diminué leur IAH de 6,2 (IC 95% : -12,3 à -0,1 ; $p < 0,05$). Ils amélioreraient dans le même temps leur qualité de sommeil et diminuèrent significativement leur somnolence diurne.

Guimaraes *et al.* ont pour leur part mesuré l'impact d'exercices oropharyngés chez des patients souffrant de SAHOS modéré (Guimaraes *et al.*, 2009). Les exercices proposés étaient dérivés de la pratique orthophonique et ciblaient plus particulièrement le palais mou, la langue, ainsi que la paroi pharyngée latérale. Après 3 mois de pratique quotidienne (30 minutes), le groupe ayant réalisé les exercices montrait une diminution significative de l'IAH de $22,4 \pm 4,8$ à $13,7 \pm 8,5$. Aussi, ils avaient une diminution significative de la circonférence du cou, de la fréquence et de l'intensité du ronflement, ainsi que de la somnolence diurne.

Une méta-analyse a récemment montré que la thérapie myofonctionnelle pouvait être un traitement alternatif efficace en réduisant l'IAH de près de 50% (de $24,5 \pm 14,3$ à $12,3 \pm 11,8$) (Camacho *et al.*, 2015).

En 2017, une étude s'est intéressée à l'entraînement en force des muscles expiratoires (Kuo *et al.*, 2017). Pour mesurer précisément l'intensité de l'entraînement, Kuo *et al.* ont utilisé un appareil spécifique permettant de contrôler la résistance lors d'une expiration et l'ont calibré à 75% de la pression expiratoire maximale (PE_{max}). Les patients du groupe exercice devaient réaliser 25 respirations par jour, 5 fois par semaine, pendant 5 semaines. L'IAH moyen à l'inclusion était de $16,5 \pm 2,2$. A la fin de l'étude, les patients ayant bénéficié de ce réentraînement ont observé une baisse de l'IAH de 40% comparée à une hausse de 4% pour le groupe contrôle. Les auteurs retrouvaient en outre une corrélation significative entre le pourcentage de changement d'IAH et de PE_{max} ($r = -0,443$; $p = 0,013$). Cette étude confirme donc l'étude de Puhan *et al.* sur le bénéfice du réentraînement des muscles expiratoires avec le didgerido.

Partant du postulat que l'apnée survenait au moment de l'inspiration, Souza *et al.* se sont quant à eux intéressés à l'effet de l'entraînement en force des muscles inspiratoires dans le SAHOS (Souza *et al.*, 2017). Bien qu'aucune différence n'ait été observée au niveau de la force des muscles respiratoires et de la fonction pulmonaire, les auteurs retrouvaient une amélioration significative de la qualité de sommeil mesurée par le PSQI. Cependant, la sévérité de l'apnée n'était pas mesurée de manière objective dans cette étude.

Au cours de la prochaine partie présentant les travaux de recherche conduits au cours de cette thèse, nous présenterons les résultats préliminaires d'une étude que nous conduisons sur l'impact du renforcement des muscles inspiratoires sur l'IAH chez des patients coronariens souffrant de SAHOS modéré.

5.4. Exercice seul

Les premières études qui se sont intéressées aux bénéfices de l'exercice dans l'apnée du sommeil proposaient des programmes d'activité physique en complément du traitement de référence par PPC (Netzer *et al.*, 1997; Giebelhaus *et al.*, 2000; Norman *et al.*, 2000). L'objectif était alors de faciliter la perte de poids chez des patients souffrant d'un SAHOS léger à modéré et de réduire les symptômes associés. Les résultats étaient encourageants puisque Norman *et al.* retrouvaient une baisse moyenne de 46% de l'IAH après 6 mois d'un programme d'exercice aérobie comportant 3 séances par semaine de 30 à 45 minutes dans une étude non contrôlée incluant 9 patients. L'IAH diminuait significativement de $21,7 \pm 9,0$ à $11,8 \pm 6,8$. Parmi les 9

participants, quatre n'utilisaient pas la PPC et présentaient des résultats similaires aux 5 autres participants utilisant la PPC en complément. Il est important de noter que dans cette étude, les patients recevaient également des conseils diététiques afin de perdre 0,5 à 1kg par semaine et que leur IMC moyen est passé de $31,2 \pm 4,6$ à $29,6 \pm 4,4$ ($p < 0,001$). En conséquence, il est difficile de déterminer si les résultats observés étaient liés à la perte de poids ou au réentraînement à l'effort.

En 2009, Ueno *et al.* ont étudié l'effet du réentraînement à l'effort chez des patients insuffisants cardiaques chroniques souffrant d'apnée du sommeil (Ueno *et al.*, 2009). Un groupe de 25 patients NYHA classe I-III était divisé en trois groupes : SAHOS ($n=8$) ; apnées centrales ($n=9$) et non apnéiques ($n=7$). Les patients étaient d'abord suivis 4 mois sans entraînement puis ils participaient à un programme d'entraînement de 4 mois incluant 3 séances de 60 minutes d'exercice aérobie par semaine. Ueno *et al.* montrèrent que le réentraînement réduisait la sévérité du SAHOS mais n'améliorait pas l'apnée centrale chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et de troubles respiratoires du sommeil.

Il faudra attendre 2011 pour voir apparaître les premiers essais contrôlés randomisés (Kline *et al.*, 2011; Sengul *et al.*, 2011; Servantes *et al.*, 2012).

Dans une étude incluant 20 hommes d'une cinquantaine d'années souffrant de SAHOS léger à modéré, Sengul *et al.* montrèrent une baisse significative de l'IAH de $15,2 \pm 5,4$ à $11,0 \pm 5,3$ après 12 semaines de réentraînement à l'effort. Le programme comportait 3 séances d'1h30 d'activité physique par semaine, incluant 30 minutes d'exercices respiratoires ainsi qu'une heure d'exercice aérobie. Les auteurs retrouvaient une amélioration de la capacité d'exercice, de la qualité de vie et de la qualité de sommeil dans le groupe exercice à l'issue du programme d'AP. Fait intéressant dans cette étude, le groupe exercice réduisait la sévérité du SAHOS sans qu'il n'y ait de modifications anthropométriques ni de modifications lors de l'exploration fonctionnelle respiratoire. Les principales limites de l'étude de Sengul *et al.* étaient la taille réduite de l'échantillon ($N = 20$) et le fait de n'avoir inclus que des hommes.

L'étude de Kline *et al.* est l'une des plus citées dans la littérature sur le bénéfice de l'exercice dans le SAHOS (Kline *et al.*, 2011). En effet, il s'agit d'une des études les plus robustes scientifiquement sur le sujet avec un essai contrôlé randomisé incluant 43 patients souffrant de SAHOS modéré à sévère. Pendant 12 semaines, le groupe exercice réalisait 150 minutes d'exercice aérobie d'intensité modérée par semaine réparties sur 4 jours suivies d'exercices de renforcement musculaire 2 fois par semaine. Les participants du groupe contrôle réalisaient une série de 12-15 étirements 2 fois par semaine. A l'issue du programme, l'IAH diminuait de $7,6 \pm 2,5$ dans le groupe exercice alors qu'il augmentait de $4,5 \pm 2,4$ dans le groupe

contrôle (Figure 39). L'efficacité du traitement, définie par un IAH post-intervention < 20 et une baisse $\geq 50\%$ par rapport à l'IAH initial, était rapportée chez 25% des patients du groupe exercice et 7% des patients du groupe contrôle. La réduction de l'IAH s'accompagnait d'une baisse d'IDO (de $24,5 \pm 4,2$ à $21,5 \pm 3,7$; $p < 0,05$) et d'une augmentation du sommeil lent profond (N3). Des réductions significativement plus importantes de l'IAH étaient observées à la fois pour le sommeil lent et pour le sommeil paradoxal après l'exercice par rapport au groupe contrôle (Figure 38). La qualité de sommeil subjective se voyait également améliorée avec une baisse significative des scores du PSQI dans le groupe exercice. De manière intéressante, Kline *et al.* retrouvaient une réduction significative de l'index d'apnées après l'entraînement alors qu'aucune différence n'était observée au niveau de l'index d'hypopnées. De même, l'IAH et l'IDO diminuaient sans qu'il y ait de baisse significative du poids. Enfin, le réentraînement améliorait significativement les symptômes dépressifs, la fatigue et la vigueur, ainsi que des aspects de la qualité de vie comparé au groupe contrôle (Kline *et al.*, 2012).

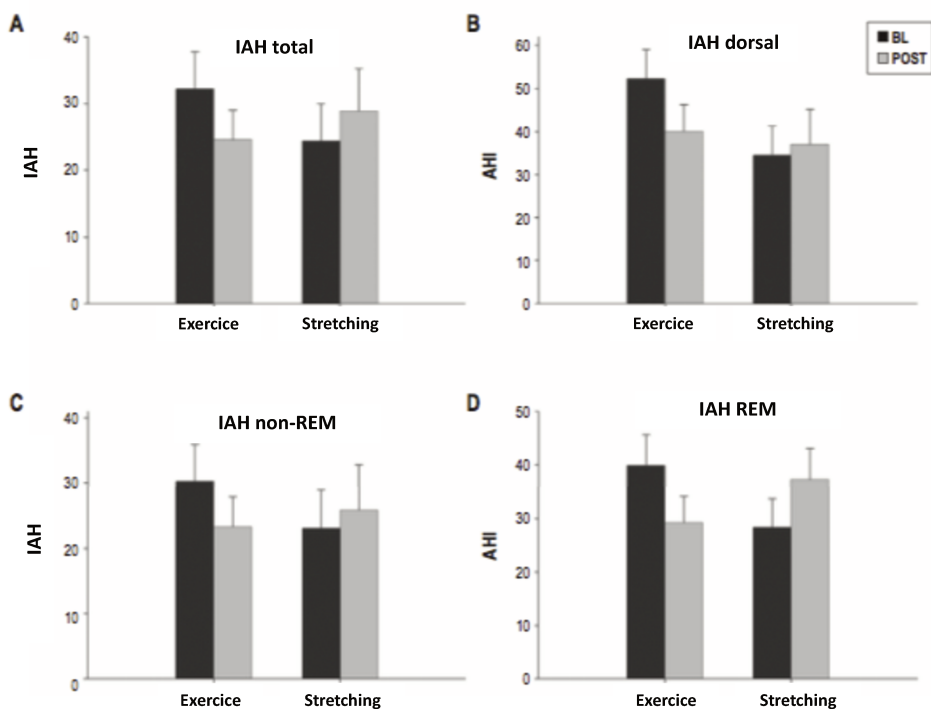


Figure 39. Évolution de l'IAH après 12 semaines d'exercice dans l'étude de Kline et al. (2011)

L'une des principales limites de l'étude de Kline *et al.* réside dans la méthode de randomisation avec une répartition dans le groupe exercice et contrôle selon un rapport de 3:2. Les patients du groupe exercice présentaient par ailleurs un IAH plus élevé que les patients du groupe contrôle à l'inclusion ($32,2 \pm 5,6$ vs $24,6 \pm 4,4$).

Dans une étude ancillaire, Kline *et al.* montrèrent que les patients souffrant de SAHOS présentaient une altération de la fréquence cardiaque de récupération (FCR) à 1, 3 et 5 minutes après une épreuve d'effort maximale comparé à des sujets contrôles (Kline *et al.*, 2013). Ces résultats suggèrent que les patients souffrant de SAHOS ont une dysfonction autonome et le réentraînement à l'effort permettait dans cette étude d'améliorer la FCR à 5 minutes et la $\dot{V}O_{2max}$ et donc d'atténuer le déséquilibre autonome indépendamment de la réduction de l'IAH.

En 2012, Servantes *et al.* ont étudié l'effet de 12 semaines de réentraînement à l'effort réalisé à domicile chez 50 patients insuffisants cardiaques chroniques (Servantes *et al.*, 2012). Les patients étaient répartis en trois groupes : un groupe réalisant 30 à 45 minutes d'exercice aérobie 3 à 4 fois par semaine, un groupe réalisant les mêmes exercices aérobies avec en complément des exercices de renforcement musculaire 3 fois par semaine et un groupe contrôle non-entraîné. Après 3 mois de suivi, les deux groupes réentraînés diminuaient significativement leur IAH comparé au groupe contrôle. Le renforcement musculaire n'apportait pas de bénéfice supplémentaire sur la sévérité de l'apnée. Cette étude ne souffrait pas de biais méthodologique majeur mais la population étudiée était très spécifique.

En 2014, Cavagnoli *et al.* montraient que 3 fois 40 minutes d'exercice aérobie par semaine pendant 2 mois ne permettaient pas de diminuer l'IAH de manière significative dans un groupe de 10 sujets apnéiques modérés âgés de $40,5 \pm 10,4$ ans (Cavagnoli *et al.*, 2014). Il est intéressant de noter que les patients de cette étude étaient non-obèses ($25,9 \pm 3,4$) contrairement aux autres études traitant du bénéfice de l'exercice dans le SAHOS. Par ailleurs, Cavagnoli *et al.* suggèrent que 2 mois d'entraînement ne sont peut-être pas suffisants pour avoir un impact significatif sur l'IAH puisque les autres études proposaient 3 mois d'entraînement. Néanmoins, cette étude souffrait de biais méthodologiques avec notamment un biais d'attrition. Ces résultats sont donc à considérer avec prudence.

L'étude de Mendelson *et al.* est la dernière étude en date sur le bénéfice du réentraînement à l'effort dans le SAHOS (Mendelson *et al.*, 2016). Un total de 34 patients ayant eu une coronaropathie étaient randomisés dans un groupe contrôle ou dans un groupe exercice réalisant 30 minutes de marche à intensité modérée 5 fois par semaine pendant 4 semaines. A l'issue du programme, le groupe exercice observait une baisse significative de l'IAH de $31,1 \pm$

12,9 à 20,5 ± 9,4 (p < 0,05) alors qu'il n'y avait pas de modifications dans le groupe contrôle. Les principales limites de cette étude sont la prise en charge à court terme et l'inclusion de patients coronariens à prédominance masculine de sorte que les résultats ne peuvent être généralisables.

La prolifération des études sur l'effet du réentraînement à l'effort dans le SAHOS depuis le début du XXI^{ème} siècle a conduit à la publication de 4 méta-analyses.

La première méta-analyse, parue en 2014, se limita aux études rapportant le réentraînement à l'effort comme composante primaire de l'intervention. Elle rapportait également des changements de capacité cardiorespiratoire (Iftikhar *et al.*, 2014). Les auteurs ont inclus 5 études dans leur méta-analyse pour un total de 129 participants. L'estimation groupée de la réduction moyenne de l'IAH avant et après l'intervention était de -6,27 événements par heure de sommeil (IC 95% : -8,54 à -3,99 ; p < 0,001) (Figure 40). Iftikhar *et al.* retrouvaient également un effet significatif du réentraînement à l'effort sur la capacité cardiorespiratoire (+3,93 ml/kg/min ; IC 95% : 2,44-5,42), la somnolence diurne (-3,3 ; IC 95% : -5,57 à -1,02) ainsi que sur l'efficacité de sommeil (+5,75% ; IC 95% : 2,47-9,03), renforçant ainsi la place de l'activité physique dans la prise en charge du SAHOS.

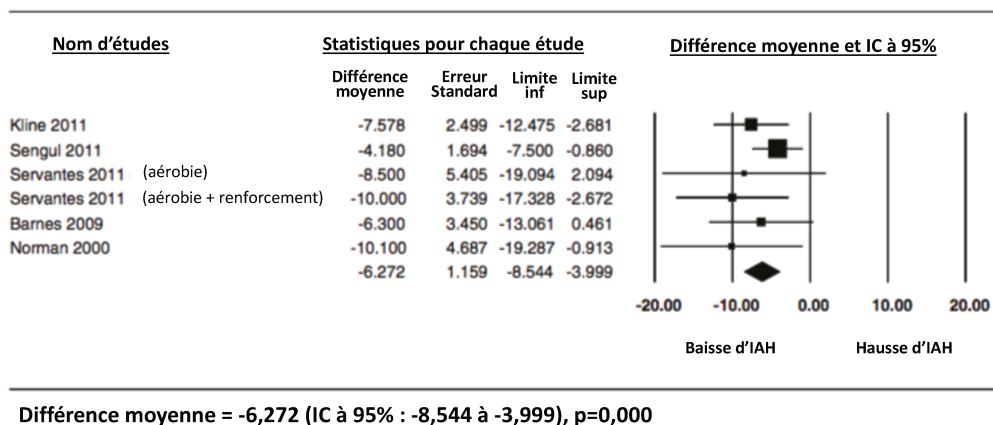


Figure 40. Forest plot montrant le changement d'IAH après réentraînement. Le diamant représente l'intervalle de confiance à 95% de l'estimation groupée de la différence moyenne (Iftikhar *et al.*, 2014)

La deuxième méta-analyse parue en 2016 a étudié l'effet de l'exercice, qu'il soit supervisé ou non-supervisé (Aiello *et al.*, 2016). Les auteurs ont inclus 8 études dans leur méta-analyse pour un total de 180 participants et ont utilisé un modèle aléatoire. La différence moyenne standardisée pour l'IAH était de -0,536 (IC 95% = -0,865 à -0,206, I² = 20%).

Dans la troisième méta-analyse parue en 2017, Iftikhar *et al.* ont comparé l'efficacité de la PPC à celle de l'OAM, du réentraînement à l'effort et de la perte de poids sur les apnées du sommeil (Iftikhar *et al.*, 2017). Leurs résultats montrent, comme on pouvait s'y attendre, que la PPC reste le traitement le plus efficace du SAHOS en améliorant tous les paramètres liés à la sévérité de l'apnée (IAH, IDO, SpO_{2min}). Cependant, cette méta-analyse montre de manière quelque peu surprenante qu'il n'y a pas de différence significative pour la baisse d'IAH entre le réentraînement à l'effort et la PPC [-8,04 (-17,00 à 0,92)] ainsi qu'entre le réentraînement et l'OAM [-2,02 (-11,37 à 7,31)], renforçant ainsi la place de l'exercice dans le traitement du SAHOS. Pour Iftikhar *et al.*, le réentraînement à l'effort peut intervenir efficacement comme un traitement complémentaire à la PPC ou à l'OAM et il devrait être formellement intégré comme norme de soin pour le SAHOS.

La quatrième méta-analyse sur le sujet a été publiée en février 2018 et reprend les dernières études publiées à ce jour (Mendelson *et al.*, 2018). Six essais randomisés ont été inclus. Les auteurs observaient une baisse moyenne de l'IAH de 8,9 événements par heure de sommeil (IC à 95% : -13,4 à -4,3 ; $p < 0,01$) et des résultats similaires aux autres méta-analyses en termes de baisse de somnolence, d'IMC et de gain de $\dot{V}O_{2max}$. En outre, cette méta-analyse évaluait également le niveau d'activité physique des patients souffrant de SAHOS. Leurs résultats, incluant 8 études, confirmaient la baisse marquée du niveau d'AP dans le SAHOS observée dans les études de cohortes avec un nombre de pas moyen de 5 388 (IC à 95% : 3 831 à 6 945 ; $p < 0,001$). De manière intéressante, Mendelson *et al.* encourageaient le développement de programmes d'AP sur le long terme pour favoriser le maintien d'un niveau d'AP suffisant.

Afin de résumer cette partie sur le bénéfice de l'exercice dans le SAHOS, les tableaux 4 et 5 ci-après reprennent respectivement les caractéristiques principales des études décrites ainsi que les programmes d'entraînement utilisés.

Tableau 4. Caractéristiques principales des études relatives à l'effet du réentraînement à l'effort dans le SAHOS

Auteur	Année	Design étude	Population	Durée Programme	N (% males)		Age		IMC		IAH	
					EXE	CTL	EXE	CTL	EXE	CTL	EXE	CTL
Kline	2011	Essai contrôlé randomisé	Sédentaires – surpoids/obèses	12 semaines	27 (56%)	16 (56%)	47,6±6,7	45,9±8,8	35,5±6,2	33,6±5,6	32,4±29,0	24,4±22,4
Sengul	2011	Essai contrôlé randomisé	Hommes en bonne santé	12 semaines	10 (100%)	10 (100%)	54,4±6,5	48,0±7,4	29,8±2,6	28,4±5,4	15,2±5,4	17,9±6,4
Servantes	2012	Essai contrôlé randomisé	Insuffisants cardiaques	12 semaines	34 (47%)	11 (45%)	51,3±9,6	53,0±8,1	27,4±4,5	27,7±3,6	25,8±21,2	22,8±17,4
Mendelson	2016	Essai contrôlé randomisé	Coronariens	4 semaines	17 (94%)	17 (82%)	63,8±8,0	59,6±11,8	28,6±4,5	26,2±3,9	31,1±13,3	28,1±13,5
Norman	2000	Un groupe interventionnel	SAHOS en bonne santé	24 semaines	9 (89%)	9 (89%)	48±9		31,2±4,6		28,0±17,9	
Ueno	2009	Essai croisé contrôlé puis exercice	Insuffisants cardiaques	16 semaines	8 (87%)	8 (87%)	58±2		27±1		34±4	
Cavagnolli	2014	Un groupe interventionnel	Sédentaires non obèses	8 semaines	10 (100%)	10 (100%)	40,5±10,4		26,0±3,4		25,7±5,4	

Tableau 5. Caractéristiques des programmes de réentraînement proposés dans les études relatives à l'effet du réentraînement à l'effort dans le SAHOS

Études	Description du programme d'activité physique	Niveau de supervision
Kline (2011)	<ul style="list-style-type: none"> • 150 min / semaine d'exercice aérobic (tapis, vélo elliptique, vélo couché) réalisé à 60% de la FC de réserve réparti sur 4 jours par semaine pendant 12 semaines • 2 fois par semaine pendant 12 semaines, exercices de renforcement musculaire en complément incluant 2 séries de 10-12 répétitions de 8 exercices différents. 	Toutes les séances étaient supervisées par une équipe formée en physiologie de l'exercice
Sengul (2011)	<ul style="list-style-type: none"> • Exercices de respiration et posturaux pendant 15 min 3 fois par semaine pendant 12 semaines • Exercice aérobic (tapis ou cycloergomètre) réalisé à 60-70% de la VO_{2pic} pendant 60 min 3 fois par semaine pendant 12 semaines • 15 min de retour au calme avec marche et étirements 	Toutes les séances étaient supervisées par un seul kinésithérapeute
Servantes (2012)	<p>Groupe I : exercice aérobic seulement</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 min d'échauffement suivi de 30-45 min de marche à la fréquence cardiaque correspondant au seuil anaérobic puis 10 min de retour au calme (3 séances / semaine les 2 premiers mois puis 4 séances par semaine le 3^{ème} mois). <p>Groupe II : exercice aérobic + renforcement musculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Même séance aérobic que le groupe I + une série de 12-16 répétitions de 7 exercices de renforcement musculaire différents (3 séances / semaine les 2 premiers mois puis 4 séances par semaine le 3^{ème} mois). 	Les 3 premières sessions étaient encadrées par un kinésithérapeute et un cardiologue puis les 12 semaines suivantes étaient réalisées seul à domicile
Mendelson (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 min de marche 5 fois par semaine pendant 4 semaines à une intensité correspondant à 60% de VO_{2pic}. 	3 séances / semaine en centre de réhabilitation cardiaque et 2 séances / semaine seul à domicile
Norman (2000)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 à 45 min d'exercice aérobic (tapis ou ergocycle) réalisé à 60-85% de la fréquence cardiaque de réserve 3 jours par semaine pendant 24 semaines • Instruction sur différents exercices de renforcement musculaire pouvant être incorporés dans leur programme de réentraînement 	Les 3 séances par semaine étaient supervisées au centre de remise en forme de l'université les 4 premiers mois puis une seule séance par semaine était supervisée au cours des mois 5 et 6.
Ueno (2009)	<ul style="list-style-type: none"> • 3 séances de 60 minutes par semaine incluant 5 minutes d'échauffement articulaire, suivi de 25 min d'ergocycle au seuil anaérobic le 1^{er} mois et jusqu'à 40 min les 3 mois suivants, 10 min de renforcement musculaire et 5 min d'étirements. 	Toutes les séances étaient supervisées
Cavagnoli (2014)	<ul style="list-style-type: none"> • 5 min d'échauffement, suivi de 30 min d'exercice aérobic au seuil ventilatoire sur ergocycle, puis 5 min de retour au calme 	Non précisé

6. Mécanismes physiologiques sous-jacents au bénéfice de l'exercice

Différentes théories ont été avancées ces vingt dernières années pour expliquer le bénéfice de l'exercice. Nous retracerons ici les principaux mécanismes physiologiques sous-jacents.

Dans leurs prémices, les programmes de réentraînement mis en place dans le SAHOS étaient proposés pour lutter contre l'obésité associée à l'apnée du sommeil. Les auteurs faisaient le constat que le SAHOS touchait majoritairement des personnes obèses et que le réentraînement à l'effort, associé à un régime alimentaire, favoriseraient la perte de poids (Norman *et al.*, 2000; Quan *et al.*, 2007). Cependant, d'après ces mêmes auteurs, la perte de poids observée (-5,6%) était trop faible pour expliquer à elle seule la baisse d'IAH (-46%). Depuis, cette théorie a quelque peu été rejetée puisque plusieurs études ont montré un bénéfice certain du réentraînement sur la sévérité de SAHOS en l'absence de perte de poids (Kline *et al.*, 2011; Sengul *et al.*, 2011; Servantes *et al.*, 2012).

Netzer *et al.* font partie des premiers chercheurs à étudier l'effet de l'exercice chez les patients souffrant de SAHOS (Netzer *et al.*, 1997). Ils émettaient alors l'hypothèse que l'exercice permettrait d'améliorer la sensibilité aux chémorécepteurs chez les patients souffrant de SAHOS comme ceci avait déjà été démontré chez des athlètes, et que par voie de conséquence, la respiration s'améliorerait. N'observant pas de modifications de poids corporel significatif avec le réentraînement à l'effort au cours de leur étude, Netzer *et al.* concluaient que la diminution de l'IAH observée résultait vraisemblablement de l'amélioration du tonus musculaire des voies aériennes supérieures ou d'une amélioration de la respiration, bien que non évaluée au cours de leur expérimentation. Cette théorie s'appuyait sur une étude chez des chiens dans les années 80 qui avait révélé une augmentation du tonus du muscle génioglosse lorsque le muscle gastrocnémien et le nerf sciatique étaient stimulés (Haxhiu *et al.*, 1984). En générant des pressions inspiratoires et expiratoires plus importantes, les épisodes d'apnées et d'hypopnées pourraient être diminués par un échange de volumes d'air adéquat, pendant une plus longue période, malgré une obstruction partielle des voies respiratoires. Cette hypothèse fut confirmée par O'Donnell *et al.* qui observèrent une augmentation du tonus de la langue suite aux pressions inspiratoires et expiratoires suivant l'exercice (O'Donnell *et al.*, 2001).

Cette même hypothèse était également soutenue par d'autres auteurs qui se sont intéressés au bénéfice de différentes thérapies myofonctionnelles (Puhan *et al.*, 2006; Guimaraes *et al.*, 2009). Ainsi, Kuo *et al.* retrouvaient une corrélation significative entre le pourcentage de changement d'IAH et de PE_{max} ($r = -0,443$; $p = 0,013$) après un réentraînement

spécifique en force des muscles expiratoires corroborant cette hypothèse (Kuo *et al.*, 2017). Néanmoins, ce mécanisme semble plus discutable avec l'exercice seul. En effet, Sengul *et al.* ne trouvaient aucune amélioration de pression inspiratoire maximale (PI_{max}) et PE_{max} avec l'entraînement (Sengul *et al.*, 2011), alors que Kline *et al.* observaient une amélioration marginale de la force des muscles respiratoires dans le groupe exercice après 3 mois de réentraînement qui n'expliquait pas l'amélioration de l'IAH dans leur modèle (Kline *et al.*, 2011).

Norman *et al.* estimaient pour leur part que l'explication la plus fondamentale serait que la perméabilité des VAS a été augmentée, et que ceci pourrait s'expliquer par une diminution des tissus adipeux autour des VAS. Bien qu'ils n'aient évalué ce paramètre au cours de leur expérimentation, Norman *et al.* retrouvaient une diminution de la circonférence du cou pouvant corroborer leur hypothèse. Il a été démontré que l'exercice entraîne une redistribution du tissu adipeux sans modification de la masse maigre chez les individus normaux (Schwartz, 1988) et sans modification de l'IMC chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Driscoll *et al.*, 2004). Ainsi, il est possible que l'exercice favorise une redistribution de la graisse des régions pharyngées vers d'autres régions. Bien que Kline *et al.* n'ai pas retrouvé pas de corrélation entre les changements de tour de cou et la réduction de l'IAH dans l'étude la plus importante menée à ce jour sur le réentraînement dans le SAHOS (Kline *et al.*, 2011), il paraît nécessaire d'évaluer cette masse grasse pharyngée de manière plus précise pour pouvoir répondre à cette hypothèse.

D'autres auteurs se sont demandés s'il était possible que l'effet bénéfique de l'exercice observé puisse être lié aux effets protecteurs induits par l'exercice sur l'architecture du sommeil (Iftikhar *et al.*, 2014). Iftikhar *et al.* appuyaient leur théorie sur le fait que l'exercice augmente le sommeil lent profond (Ueno *et al.*, 2009), et que le sommeil lent est associé à une diminution de la sévérité du SAHOS (Ratnavadivel *et al.*, 2009). Ceci s'expliquerait par le fait que l'activité des unités motrices du muscle génioglosse est augmentée au cours du sommeil lent profond, rendant les voies respiratoires plus stables et résistantes à l'effondrement des VAS (McSharry *et al.*, 2013). Cependant, Kline *et al.* ne retrouvaient pas de corrélation significative entre les changements d'IAH et les changements de sommeil lent profond (Kline *et al.*, 2011).

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'exercice pouvait induire des modifications du seuil d'éveil (Awad *et al.*, 2012). Cependant, il existe peu de preuves actuelles pour soutenir ces derniers mécanismes potentiels. D'autres travaux sont clairement nécessaires dans ce domaine.

Ces dernières années, une hypothèse métabolique a été évoquée pour expliquer l'effet bénéfique de l'exercice sur le SAHOS. Plus précisément, il a été suggéré qu'un entraînement modéré pouvait diminuer l'inflammation chronique qui accompagne le SAHOS et favorise le collapsus des VAS. Cette hypothèse est justifiée par deux aspects : d'une part, il a été montré que l'exercice augmente de manière transitoire la concentration de cytokines pro-inflammatoires en post-exercice avec surtout une diminution durable quelques heures plus tard (Figure 41); d'autre part, l'exercice favorise la sécrétion directe de cytokines anti-inflammatoires et d'antagonistes des récepteurs aux cytokines pro-inflammatoires (Santos *et al.*, 2007; Barros *et al.*, 2017).

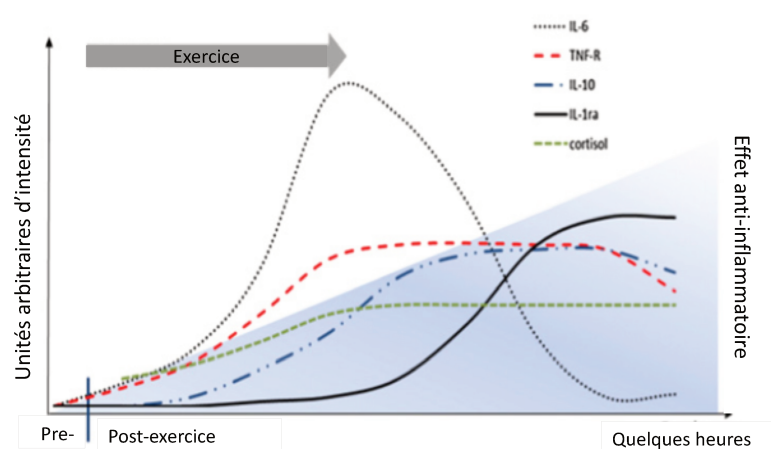


Figure 41. Cinétique de la réponse inflammatoire induite par l'exercice (Petersen et al. 2005)

Plus récemment encore, plusieurs auteurs ont suggéré que le bénéfice de l'exercice pouvait s'expliquer par une redistribution des fluides nocturnes (Redolfi *et al.*, 2015; Mendelson *et al.*, 2016). Cette hypothèse s'appuie sur le fait que les liquides s'accumulent dans les jambes pendant la journée en raison de la gravité et du manque d'activité de la pompe musculo-veineuse des mollets, alors qu'en position couchée la nuit, ce liquide est redistribué par gravité au niveau du haut du corps et plus précisément du cou. Or, plusieurs études ont montré que ce déplacement liquidien rostral nocturne peut jouer un rôle dans la pathogenèse de le SAHOS (Redolfi *et al.*, 2009; Yumino *et al.*, 2010; White *et al.*, 2015b). En effet, la redistribution des liquides dans le cou peut entraîner une augmentation de la pression tissulaire entourant les VAS, réduisant leur taille et augmentant leur collapsibilité, prédisposant ainsi au SAHOS (White & Bradley, 2013). Différentes interventions qui réduisent l'accumulation de liquide dans les jambes et le déplacement liquidien nocturne, comme les diurétiques ou les bas

de compression, ont montré leur efficacité en atténuant la sévérité du SAHOS (Redolfi *et al.*, 2011; Kasai *et al.*, 2014; White *et al.*, 2015a).

Dans le même esprit, l'activité physique pourrait également atténuer la sévérité du SAHOS en activant la pompe musculo-veineuse, contrecarrant ainsi l'accumulation de liquide dans les jambes pendant la journée et sa redistribution pendant la nuit autour du pharynx. Ainsi, Redolfi *et al.* ont montré qu'une semaine de marche, à raison de deux fois 45 minutes de marche par jour, s'accompagnait d'une réduction de 40% des déplacements de fluide nocturne et d'une baisse de 64% de l'élargissement nocturne du cou (Redolfi *et al.*, 2015). Ces modifications entraînaient une augmentation du volume d'air pharyngé en association avec une réduction de 30% de l'IAH (Figure 42). Redolfi *et al.* retrouvaient une forte corrélation entre la réduction de la redistribution de liquide au niveau pharyngé et la réduction de l'IAH obtenue après la simple semaine de marche ($r=0,796$; $p=0,018$), le changement de fluides rostrales expliquant 63% de la variabilité de l'IAH. Ces résultats furent également confirmés chez les patients coronariens (Mendelson *et al.*, 2016).

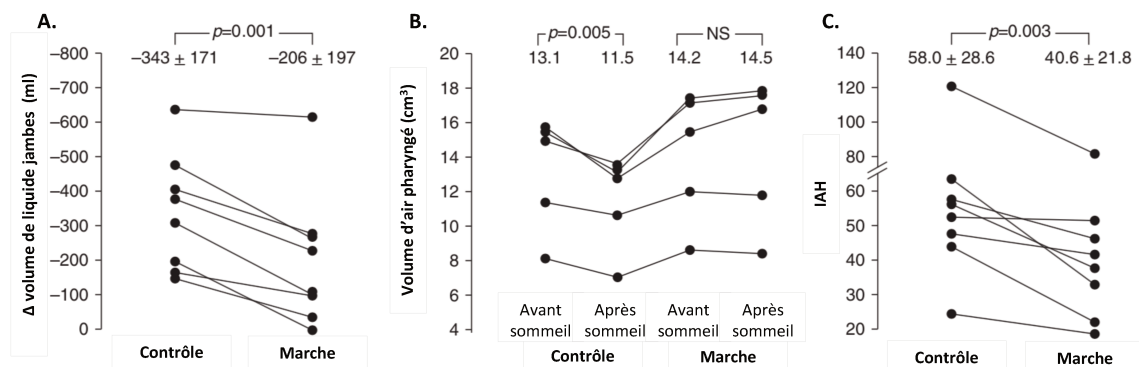


Figure 42. Effet d'une semaine de marche sur : A. Le changement de volume de liquide dans les jambes ; B. le volume d'air pharyngé ; C. l'index d'apnées hypopnées (Redolfi *et al.* 2015)

Certains auteurs estiment que les déplacements de fluides joueraient un rôle plus important dans la pathogénèse du SAHOS pendant le sommeil lent que pendant le sommeil paradoxal puisque les bas de compression ont tendance à diminuer l'IAH pendant le sommeil lent mais pas pendant le sommeil paradoxal (White *et al.*, 2015a). Ceci est probablement dû au fait que, pendant le sommeil paradoxal, la principale cause de SAHOS est la réduction profonde de l'activité des muscles dilatateurs des VAS, de sorte que l'accumulation du liquide cervical n'aura aucun effet supplémentaire sur la collapsibilité des VAS (Sauerland & Harper, 1976). D'autres auteurs ont également montré que les hommes plus âgés sont plus sensibles à la rétention de fluides que les hommes plus jeunes (Yadollahi *et al.*, 2014).

D'une manière générale, les interventions qui ciblent la rétention d'eau et les mouvements de fluides nocturnes induisent des diminutions plus ou moins importantes d'IAH et ceci s'explique par le caractère multifactoriel de la pathogénèse du SAHOS (Eckert *et al.*, 2013). Pour rappel, nous avons pu voir au cours du deuxième chapitre que, chez certains patients, le rétrécissement des VAS qui facilite leur collapsus pendant le sommeil est dû à des facteurs anatomiques tels que le dépôt de graisse dans les tissus mous péri-pharyngés ou l'espace réduit dans l'enveloppe osseuse en raison d'anomalies comme la micrognathie. Chez d'autres patients, la réduction de l'activité des muscles dilatateurs pharyngés pendant le sommeil joue un rôle primordial dans le collapsus pharyngé pendant le sommeil. Or, aucun de ces mécanismes ne serait affecté par les interventions ciblant le déplacement des fluides (White *et al.*, 2015a).

En conclusion, nous pouvons affirmer que le bénéfice du réentraînement à l'effort dans le SAHOS ne dépend pas seulement de modification de poids. Plusieurs mécanismes physiologiques sous-jacents participent à la réduction de l'IAH. On peut citer l'amélioration du tonus musculaire des VAS, la redistribution des tissus adipeux au niveau pharyngé, la réduction de l'inflammation ainsi que la redistribution des fluides nocturnes. D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'influence de chacun de ces mécanismes sous-jacents et identifier quels patients doivent bénéficier d'une approche thérapeutique par l'activité physique.

OBJECTIF PRINCIPAL

La première partie de cette thèse nous a permis de présenter le contexte théorique de nos travaux de recherche. A la lumière des différentes études présentées, nous avons pu constater que le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil était une maladie avec une étiologie multifactorielle et des conséquences systémiques. La pression positive continue et l'orthèse d'avancée mandibulaire apparaissent comme des traitements de référence en France avec une efficacité prouvée. En 2018, on estime que près de 1 million de français sont traités par PPC, représentant plus d'un milliard d'euros par an de frais de santé. Malheureusement, au-delà de l'impact économique, l'acceptation immédiate des traitements de référence ainsi que l'adhérence sur le long terme sont des problèmes majeurs. Dans ce contexte, il est devenu urgent de trouver d'autres leviers dans la prévention et la prise en charge du SAHOS.

L'activité physique est actuellement considérée comme l'un des plus puissants « médicaments » favorisant la santé. Parmi ses 1001 vertus, l'activité physique est notamment associée avec une amélioration subjective et objective du sommeil. Les adultes souffrant de SAHOS sont moins susceptibles d'être actifs que les adultes sans apnée du sommeil et les données longitudinales et transversales suggèrent une prévalence et une incidence réduites du SAHOS chez ceux qui font de l'exercice régulièrement.

L'objectif principal de ce travail de thèse sera donc d'évaluer le bénéfice d'une activité physique régulière sur le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil.

Nos travaux de recherche s'articuleront autour de cinq problématiques :

- 1) Est-ce qu'un programme d'activité physique communautaire peut être envisagé comme une alternative thérapeutique efficace du SAHOS modéré ?
- 2) Quel est le bénéfice cardiovasculaire de ce type de programme ?
- 3) Quel questionnaire utiliser dans le dépistage du SAHOS ?
- 4) Est-ce qu'un programme de réhabilitation cardiaque améliore la sévérité du SAHOS et le SNA chez des patients post-infarctus ?
- 5) Est-ce qu'un renforcement musculaire spécifique des muscles inspiratoires apporte un bénéfice supplémentaire au réentraînement afin de réduire la sévérité du SAHOS ?

CONTEXTE OPÉRATOIRE

Le projet de recherche EXESAS (EXErcice dans le Syndrome d'Apnée du Sommeil), élément fondateur de cette thèse, a été co-écrit avec le Professeur J-C Barthélémy, le Professeur F. Costes et le Professeur F. Roche au cours du premier semestre 2014.

L'objectif initial de ce projet était d'élaborer et d'évaluer de nouveaux programmes d'entraînement en prévention primaire et en prévention secondaire en collaboration avec la Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire (FFEPGV). Ce travail s'inscrivait alors dans les axes du projet Européen Horizon 2020 (H2020) sur les maladies chroniques dans une perspective de Prévention, Participation, Médecine Personnalisée, et Prédiction (Projets 4P).

En Septembre 2014, l'écriture de ce projet aboutit à la signature d'une Convention Industrielle de Formation par le REcherche (CIFRE) pour une durée de 3 ans entre la Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire (FFEPGV), et le laboratoire de recherche Système Nerveux Autonome – Épidémiologie – Physiologie, Ingénierie, Santé (SNA-EPIS).

La première année de ce travail de thèse a consisté à structurer un programme d'activité physique adaptée au sein de la FFEPGV et former des éducateurs sportifs à la prise en charge des patients souffrant d'apnée du sommeil. Ce programme, labellisé *NeuroGyV™*, a été développé en collaboration avec la Direction Technique Nationale (DTN) de la FFEPGV et comporte trois sessions d'une heure d'activités physiques par semaine : de la marche nordique, de l'aquagym et de la gym en salle.

Au cours du premier semestre de l'année 2015, l'étude EXESAS a été soumise au Comité de Protection des Personnes Sud-Est 1 par le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Saint-Etienne. L'étude EXESAS étant monocentrique, ce sont les clubs du Comité Départemental (CODEP) EPGV de la Loire qui ont participé plus spécifiquement à ce projet.

Les premières inclusions de l'étude EXESAS ont commencé en juin 2015. Le nombre de sujets attendu était de 96 personnes âgées de 40 à 80 ans et souffrant d'un SAHOS d'intensité modérée. Pour y parvenir, un important travail de screening a été effectué en amont avec un total de 595 personnes évaluées pour éligibilité sur l'année 2015 et l'année 2016.

L'étude EXESAS s'est clôturée en septembre 2017 et les premiers résultats seront présentés au cours de la partie suivante. Le Figure 43 présentée ci-après reprend les principales étapes de ce travail de recherche.

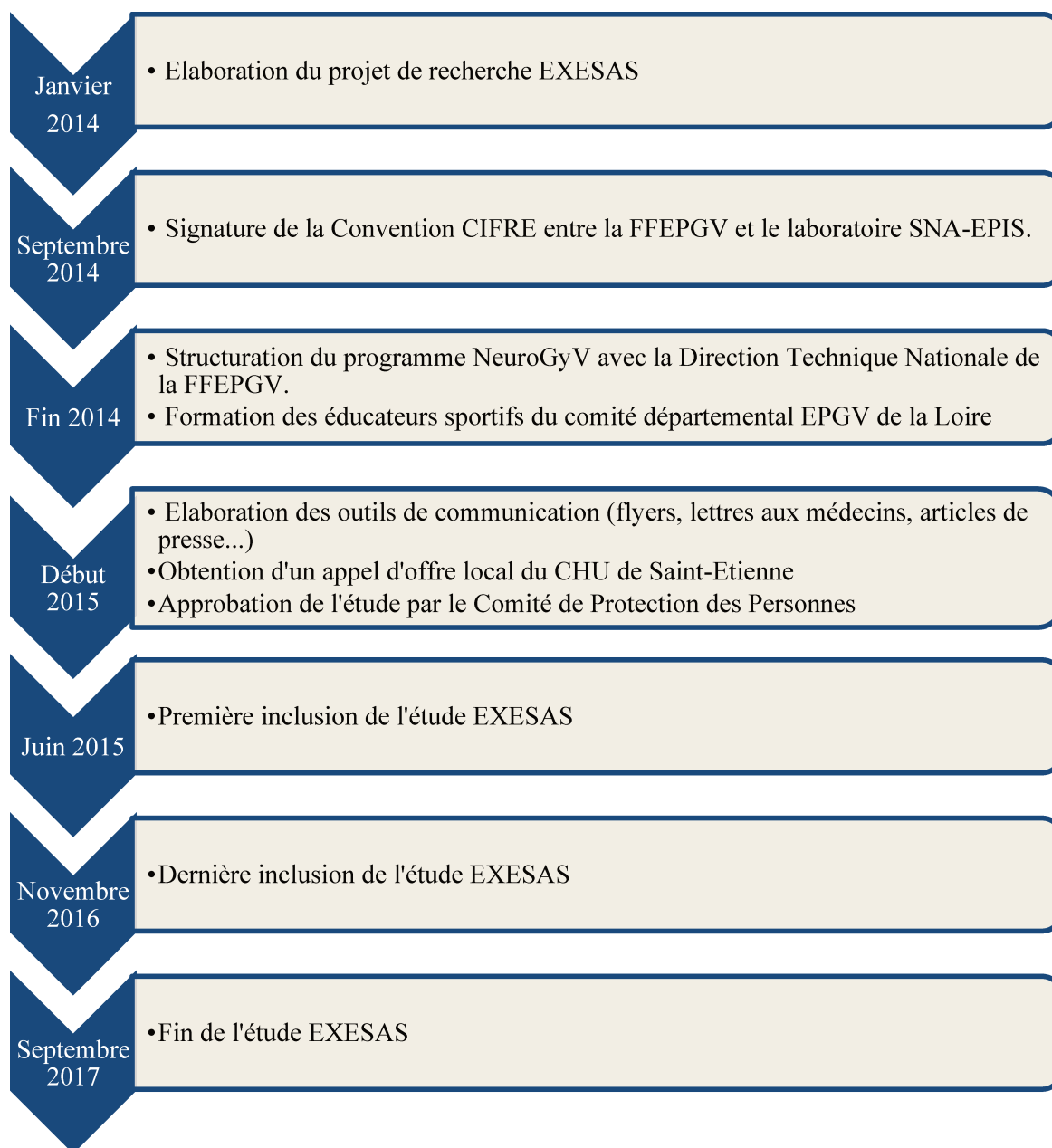


Figure 43. Principales étapes du travail de thèse

RÉSULTATS

1. Étude 1 – Bénéfice d'une activité physique communautaire dans le traitement du SAHOS modéré (étude EXESAS)

Les résultats préliminaires de cette étude ont fait l'objet d'une communication orale lors du congrès de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) en Novembre 2016 et d'un poster lors du congrès Sleep and Breathing en avril 2017.

Les résultats finaux de l'étude ont été soumis à l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine en mars 2018 et feront l'objet d'un poster discussion lors du prochain congrès de l'American Thoracic Society (ATS) en mai 2018.

1.1. Résumé

Rationnel : Le syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) est très fréquent, avec des conséquences cardiovasculaires sévères. Bien que le traitement par pression positive continue soit efficace, l'observance à long terme est faible, ce qui incite à explorer des traitements alternatifs.

Objectif : Évaluer l'efficacité d'un programme d'activité physique de 9 mois comme traitement du SAHOS.

Méthode : Nous avons randomisé 96 patients nouvellement diagnostiqués d'un SAHOS (IAH : $21,8 \pm 7,0$), âgés de 40 à 80 ans, à un groupe exercice ou à un groupe témoin. Le groupe exercice participait à trois séances d'activité physique d'une heure par semaine (marche nordique, aquagym et gymnastique) pendant neuf mois, tandis que les patients contrôles recevaient des recommandations diététiques et en activité physique.

Mesures et principaux résultats : L'objectif principal était de comparer l'efficacité du traitement dans chaque groupe défini par un IAH inférieur à 15 événements par heure de sommeil après 9 mois de suivi. Les objectifs secondaires incluaient les modifications des paramètres du sommeil, de la performance physique, de la composition corporelle et de la qualité de vie. Un total de 88 patients a terminé l'étude. Lors du suivi, une proportion significativement plus élevée de patients du groupe exercice (58%, 25 sur 43) ont atteint un IAH <15 par rapport au groupe contrôle (20%, 9 sur 45) avec une différence entre les groupes de 38% [IC 95% 26-50] ($p < 0,001$). Les patients du groupe exercice ont présenté une diminution significative de l'IAH par rapport à ceux du groupe contrôle ($-4,1 \pm 9,7$ vs $+1,3 \pm 8,2$, $p < 0,01$) et une diminution plus marquée de l'échelle de somnolence d'Epworth ($-1,8 \pm 4,1$ vs $-0,1 \pm 3,2$, $p < 0,05$). De manière similaire, l'augmentation de la consommation maximale d'oxygène était

plus élevée ($2,54 \pm 3,39$ versus $0,37 \pm 2,42$ ml.min⁻¹.kg⁻¹, p <0,001) et la qualité de vie améliorée. Aucune différence significative n'a été observée dans les données anthropométriques. Aucun événement indésirable n'est survenu au cours de l'étude.

Conclusion : L'activité physique supervisée dans la communauté est un traitement efficace en cas de SAHOS modéré et devrait être intégrée dans la prise en charge médicale de manière standardisée.

1.2. Article soumis



Supervised Community Physical Activity for Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial

Journal:	<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	OC - Original Contribution
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Berger, Mathieu; SNA-EPIS Laboratory, EA 4607, University of Lyon; University Hospital of Saint-Etienne, Department of Clinical Physiology and Exercise; French Federation for Physical Education and Voluntary Gymnastics (FFEPGV), IRAPS Barthelemy, Jean-Claude; SNA-EPIS Laboratory, EA 4607, University of Lyon; University Hospital of Saint-Etienne, Department of Clinical Physiology and Exercise Hupin, David; SNA-EPIS Laboratory, EA 4607, University of Lyon; University Hospital of Saint-Etienne, Department of Clinical Physiology and Exercise Raffin, Jérémy; SNA-EPIS Laboratory, EA 4607, University of Lyon; University Hospital of Saint-Etienne, Department of Clinical Physiology and Exercise Dupré, Caroline; SNA-EPIS Laboratory, EA 4607, University of Lyon Labeix, Pierre; SNA-EPIS Laboratory, EA 4607, University of Lyon Costes, Frédéric; Unit of Human Nutrition, INRA UMR 1019, University of Auvergne; University Hospital Gabriel Montpied, Department of Physiology Gaspoz, Jean-Michel; Division of Primary Care Medicine, Department of Community Medicine, Primary Care and Emergency Medicine, Geneva University Hospitals Roche, Frederic; SNA-EPIS Laboratory, EA 4607, University of Lyon; University Hospital of Saint-Etienne, Department of Clinical Physiology and Exercise
Subject Category:	15.08 Sleep Disordered Breathing: Management < SLEEP, 2.03 Health Education/Disease Prevention/Patient Education < BEHAVIORAL SCIENCE, 8.13 Exercise in Health & Disease < INTEGRATIVE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY
Keywords:	Sleep apnea syndromes, Therapeutics, Exercise training, Prevention

**Supervised Community Physical Activity for Obstructive Sleep Apnea:
A Randomized Controlled Trial**

Mathieu Berger,^{1,2,3} Jean-Claude Barthélémy,^{1,2} David Hupin,^{1,2} Jérémy Raffin,^{1,2} Caroline Dupré,¹ Pierre Labeix,^{1,2} Frédéric Costes,^{4,5} Jean-Michel Gaspoz,⁶ Frédéric Roche.^{1,2}

Author affiliations: ¹SNA-EPIS Laboratory, EA 4607, University of Lyon, Saint-Etienne, France; ²Department of Clinical and Exercise Physiology, University Hospital of Saint-Etienne, France; ³IRAPS, French Federation for Physical Education and Voluntary Gymnastics (FFEPGV), Montreuil, France; ⁴Unit of Human Nutrition, INRA UMR 1019, University of Auvergne, Clermont-Ferrand, France; ⁵Department of Physiology, University Hospital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France; ⁶Division of Primary Care Medicine, Department of Community Medicine, Primary Care and Emergency Medicine, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Corresponding author: Mathieu Berger, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, Centre VISAS, 42055 Saint-Etienne Cedex 2, France. Tel +33 477 829 014; fax +33 477 829 110; e-mail: mathieuberger@outlook.com

Authors contributions: MB, JCB, FC and FR designed the study. JCB and DH did the cardiopulmonary exercise test. JR and PL supervised the incremental shuttle walking test. JCB, DH and FR recruited the participants. MB did the sleep studies. MB, PL and JR participated in the data collection. MB and CD did the statistical analysis. MB, JCB, JMG and FR participated in the data interpretation. MB wrote the first draft of the paper and all authors critically reviewed the manuscript.

Supported by grants from the French Minister of Industry (ANRT) and the French Federation for Physical Education and Voluntary Gymnastics (FFEPGV) through the CIFRE Convention

(2014/0391), from the University Hospital of Saint-Etienne (AOL 2015/150833), and from the Adène group. The University Hospital of Saint-Etienne was the sponsor of the study. We thank Resmed, and the Home Care Service Company Vivisol and Vitalaire for the loan of portable sleep monitoring.

Short running title: Exercise in moderate obstructive sleep apnea

Subject Category List: 15.8 Sleep Disordered Breathing: Management

Total word count: 2301

At a Glance Commentary

Scientific Knowledge on the Subject: Though continuous positive airway pressure (CPAP) reduces the cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea (OSA), long-term adherence is a substantial issue. Exercise training has been proposed as an alternative therapy, but this remains poorly investigated. Previous studies had several limitations including adjunction of CPAP or diet interventions, small sample size, specific populations understudied, lack of randomization, and short-term follow-up, while OSA patients need long-term management.

What This Study Adds to the Field: This randomized controlled trial provides the first evidence that community physical activity is an effective therapy in moderate OSA. Interestingly, we included normal-weighted and overweighted patients, while exercise mainly addressed obese patients. In addition, we included older patients in contrast to previous studies which included patients under 60 years of age. Lastly, the strength of this trial lay in the 9-month real-world supervised community setting compared to other studies that have usually been performed in highly controlled settings and on shorter periods.

This article has an online data supplement, which is accessible from this issue's table of content online at www.atsjournals.org

ABSTRACT

Rationale: Obstructive sleep apnea (OSA) is highly prevalent, with severe cardiovascular consequences. Though continuous positive airway pressure is effective, long-term adherence remains poor, prompting research for alternative treatments.

Objectives: To assess the effectiveness of a 9-month physical activity program as a treatment of OSA.

Methods: We randomly assigned 96 newly diagnosed OSA patients, aged 40-80 years, either to an exercise or a control group. Exercise included one-hour exercise sessions three times a week (Nordic walking, aquagym and gymnastics) for 9 months. Controls received diet and exercise recommendations.

Measurements and Main Results: The primary outcome was to compare the treatment effectiveness in each group as defined by an apnea-hypopnea index (AHI) <15 at 9 months. Secondary outcomes included changes in sleep parameters, exercise performance, body composition and quality of life. A total of 88 patients completed the study. At follow-up, a significantly higher proportion of patients in the exercise group (58%, 25 of 43) reached an AHI <15 compared to the control group (20%, 9 of 45; difference between groups 38%, 95% CI 26-50; $p<0.001$). Compared to controls, the exercise group demonstrated a significant decrease in AHI (-4.1 ± 9.7 vs. $+1.3\pm 8.2$, $p<0.01$) and a sharper decrease in the Epworth Sleepiness Scale (-1.8 ± 4.1 vs. -0.1 ± 3.2 , $p<0.05$). Similarly, maximal oxygen uptake increase was higher (2.54 ± 3.39 vs. 0.37 ± 2.42 ml.min⁻¹.kg⁻¹, $p<0.001$) and quality of life improved. No significant difference was observed in anthropometric data. No adverse events occurred.

Conclusion: Supervised community physical activity is an effective treatment in moderate OSA and should be integrated into standard medical care.

Keywords: Sleep Apnea Syndromes, Exercise, Therapeutics

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic disorder characterized by repetitive episodes of partial or complete airway obstruction occurring during sleep (Sleep-related breathing disorders in adults : American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999). Considered as a relatively rare disorder 25 years ago (Young *et al.*, 1993), recent data suggest that moderate to severe OSA is highly prevalent in the middle aged population, affecting up to 50% of men and 25% of women (Heinzer *et al.*, 2015). Untreated OSA is associated with various and frequent cardiovascular consequences including hypertension, cardiac arrhythmias, coronary artery disease, heart failure, stroke and sudden death (Somers *et al.*, 2008; Javaheri *et al.*, 2017). Continuous positive airway pressure (CPAP) is the gold standard treatment with proven efficacy in reducing cardiovascular morbidity and mortality (Marin *et al.*, 2005; Martinez-Garcia *et al.*, 2012). However, daily use of CPAP remains cumbersome and immediate acceptance as well as long-term adherence are major issues (Sawyer *et al.*, 2011), particularly in moderate and in nonsleepiness OSA patients (Pelletier-Fleury *et al.*, 2001), while the cardiovascular risk remains high (Marin *et al.*, 2005; Gottlieb *et al.*, 2010). A mandibular advancement device is recommended for patients intolerant to CPAP (Ramar *et al.*, 2015), but this treatment leads to failure rates similar to CPAP and appears unsuccessful in some patients, is more unstable over time and may induce dental side effects (Doff *et al.*, 2013).

Therefore, search for alternative therapy is needed. Exercise has recently gained attention by improving apnea-hypopnea index (AHI), daytime sleepiness, sleep quality and quality of life (Kline *et al.*, 2011; Sengul *et al.*, 2011; Servantes *et al.*, 2012; Desplan *et al.*, 2014; Mendelson *et al.*, 2016). However, previous studies had several drawbacks including small sample size, too specific populations, lack of randomization and short-term follow-up, while OSA patients need long-term management.

In the present randomized trial, we assessed the effectiveness of a 9-month physical activity program as a treatment for moderate OSA in a noncompetitive sport community setting, compared to a control group receiving only advice on diet and physical activity.

METHODS

Subjects

Participants were recruited from the general population and from the Sleep Laboratory of the University Hospital of Saint-Etienne, France. Eligible criteria were patients with an AHI from 15-30 and aged between 40-80 years. Exclusion criteria were the following: being already treated for OSA; cardiovascular or respiratory comorbidities and/or Epworth Sleepiness Scale

(ESS) score >10 justifying an immediate initiation of CPAP; respiratory or heart disease discovered during stress testing contraindicating exercise; and Parkinson's disease. All participants provided written informed consent. Detailed methods are presented in the Supplementary Material section.

Study design and randomization

This randomized controlled trial was approved by an institutional review board. Eligible patients were randomly assigned in a 1:1 allocation to the exercise group or to the control group using a secure web application (Harris *et al.*, 2009).

Interventions

Exercise group. The physical activity program (NeuroGyV™) was performed in clubs of a noncompetitive sports federation, the French Federation for Physical Education and Voluntary Gymnastics (FFEPGV). This supervised program combined one-hour of exercises three times per week (Nordic walking, aquagym and gymnastic) for 9 months. Participants completed an exercise diary to assess adherence.

Control group. Participants attended two early group educational sessions, one about healthy diet (ANSES, 2017) and the other about physical activity recommendations (ANSES, 2016b).

Outcome assessments

The primary outcome, treatment efficacy, was evaluated with a polygraphic recording (Nox-T3, Nox Medical, Reykjavik, Iceland). All examinations were manually scored (Berry *et al.*, 2012) by a single scorer (F.R.) blinded to treatment assignment.

Current medication use was recorded according to medical prescription. Anthropometric measures were recorded using standardized procedures as recommended by the World Health Organization.

A cardiopulmonary exercise test was performed on a cycloergometer to assess aerobic capacity (American Thoracic & American College of Chest, 2003). An incremental shuttle walking test (ISWT) was also performed (Singh *et al.*, 1992). Level of daily physical activity was evaluated with the Population Physical Activity Questionnaire (POPAQ) (Garet *et al.*, 2004b).

Subjective daytime sleepiness was assessed using ESS score (Johns, 1991); subjective sleep quality was assessed with the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse *et al.*, 1989); quality of life was assessed by physical and mental component subscales of the SF-36 (Ware & Sherbourne, 1992); and anxiety and depression were evaluated by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983).

Statistical analysis

The estimated sample size reached 48 participants per group to detect a treatment efficacy of 30% in the exercise group and 5% in the control group.

All analyses were conducted with intention-to-treat using IBM SPSS Statistics 24.0 (Armonk, N.Y., USA). The primary outcome was compared between groups with chi-square test at 9 months. A logistic regression was then performed to adjust results for age, sex, baseline body mass index (BMI), baseline AHI and moderate to vigorous physical activity (MVPA). Longitudinal changes in secondary outcomes between groups were tested with independent *t*-tests or Mann-Whitney U test as appropriate. Multivariate ANOVA was then performed to adjust results for covariates. Paired *t*-tests or Wilcoxon signed-rank test were used to examine within-group changes from baseline to 9 months as appropriate. Exploratory subgroup analysis was done to investigate the effect of age, BMI and gender on change in AHI.

RESULTS

Baseline characteristics

Between June 8, 2015 and Sept 4, 2017, a total of 595 participants were screened for eligibility; 499 were excluded and 96 underwent randomization (Figure 1). Five participants in the exercise group and three in the control group were lost during follow-up. As a result, 88 (92%) patients completed follow-up visits at 9 months and were included in the intention-to-treat analysis.

No significant differences between control and exercise groups were observed for any of the baseline characteristics (Table 1). Two participants had been previously treated for OSA (one with CPAP and the other used an oral appliance) but had since willingly withdrew treatment. No significant differences in baseline characteristics were found between patients dropouts and those who completed the study, except for an anxiety score which was higher in dropouts (11.7 ± 4.5 vs. 7.3 ± 3.4 ; $p < 0.01$). No adverse events in either group were reported.

Attendance

The average attendance in the 9-month trial was 61 out of the 88 prescribed sessions (median, 76%; interquartile range, 63-88) for the exercise group. A total of 35 participants in the exercise group (73%) attended two-thirds or more of prescribed exercise sessions (≥ 59 sessions). With regard to the control group, 87% of them attended the group educational session about healthy diet and 90% attended the group educational session about physical activity recommendations.

Primary outcome

A significantly higher proportion of patients in the exercise group (25 of 43, 58%, 95% CI 43–74) had an AHI<15 after 9 months of intervention compared to the control group (9 of 45, 20%, 95% CI 8-32). The mean difference between groups was 38% (95% CI 26-50; $p<0.0001$; Table 2 and Figure 2). The significant effect of exercise remained after adjustment for age, sex, baseline BMI, AHI and MVPA ($p<0.0001$).

Sleep parameters

Compared to controls, the exercise group demonstrated a significant decrease in AHI (-18% vs. +6%; $p=0.007$; Table 2). The percentage change in AHI for each patient in the two groups is shown in Figure 3. The exercise group also had significantly decreased obstructive apnea, hypopnea index and oxygen desaturation index; though these differences were not significantly different compared to control. In the control group, mean oxygen saturation decreased ($p=0.003$) and the percentage of sleep time spent with oxygen saturation below 90% increased ($p=0.002$). With regard to subjective sleep, the exercise group showed a significant drop in ESS and PSQI scores compared to the control group in which sleep quality worsened. No significant differences were observed in subgroup analysis according to gender and older age (>65 years) for change in AHI. The intervention effect was significantly greater in obese patients compared to patients with a BMI below 30, after adjustment for initial AHI ($p=0.037$; Figure 4).

Exercise response

The exercise group showed a significant increase in maximal exercise capacity as reflected by a higher peak oxygen consumption compared to the control group (+10% vs. -2%, respectively; $p=0.001$) on cardiopulmonary exercise test (CPET) (Table 3). Likewise, oxygen consumption at anaerobic threshold, peak minute ventilation and peak oxygen pulse were significantly improved in the exercise group compared to control group. Resting systolic and diastolic blood pressure fell significantly in both groups. No other between-group differences were observed in CPET.

Regarding ISWT performance, both groups showed a significant improvement at follow-up. However, the improvement was significantly higher in the exercise group compared to control (+11.9% vs. +5.4%; $p=0.017$).

For daily physical activity, both MVPA and total daily energy expenditure increased significantly in the exercise group. No other significant differences were observed in sedentary lifestyle and light physical activity.

Anthropometric measures and quality of life

Although no significant differences were observed in weight and BMI in both groups, waist circumference increased only in the control group (Δ : 1.4, SD 3.4; $p=0.003$) (Table 4). The waist-to-hip ratio significantly decreased only in the exercise group (Δ : -0.01, SD 0.03; $p=0.007$). Furthermore, neck circumference grew only in the control group (Δ : 1.0, SD 1.3; $p<0.0001$).

The physical activity program improved mood and quality of life as reflected by lower HADS anxiety and depression scores and higher SF-36 mental health component at follow-up.

All secondary outcomes remained significant after adjustment for age, sex, baseline BMI, AHI and MVPA.

DISCUSSION

This randomized controlled trial demonstrated that a 9-month supervised community physical activity program was an effective therapy in patients with moderate OSA, since an AHI <15 occurred in more than half of patients in the exercise group at follow-up. AHI decreased without significant change in BMI, while exercise capacity increased. The absence of adverse events underlines the safety of this lifestyle program.

Clinically, this physical activity program showed significant improvement in subjective sleep quality, mood and quality of life, as shown in previous studies (Sengul *et al.*, 2011; Kline *et al.*, 2012; Desplan *et al.*, 2014). A significant reduction was also reported in daytime sleepiness, as was shown in a recent meta-analysis (Iftikhar *et al.*, 2017). Exercise acceptance was high with only five dropouts (10%) and adherence to the three sessions per week was hopeful.

On the one hand, OSA naturally increased in controls, as evidenced by a higher percentage of sleep time with oxygen desaturation below 90% and lower mean oxygen saturation after 9 months of trial, two independent predictors of sudden cardiac death (Gami *et al.*, 2013). On the other hand, exercise induced a 4.1 absolute reduction in AHI with an associated decrease in oxygen desaturation index. This improvement, albeit modest, was consistent with results from previous meta-analyses (Iftikhar *et al.*, 2014; Iftikhar *et al.*, 2017), even if some of the previous studies reached a higher decrease in AHI. This may be explained by more severe OSA in other trials (Desplan *et al.*, 2014), major obesity, or younger age (Kline *et al.*, 2011); some trials included dietary interventions in the exercise groups as well (Tuomilehto *et al.*, 2009), which may catalyze the favourable effect of exercise training. Interestingly, we included normal-

weighted and overweighted patients in this trial, while such exercise programs usually address obese patients. The strength of our trial lay also in the 9-month management in a community setting as compared to other interventional studies usually performed in highly controlled settings and designed on shorter periods (Kline *et al.*, 2011; Sengul *et al.*, 2011; Desplan *et al.*, 2014). It is worth noting that the improvement in maximal oxygen uptake suggests benefits in cardiovascular risk reduction (Myers *et al.*, 2002; Mora *et al.*, 2007; Dobrosielski *et al.*, 2017) and life expectancy improvement (Myers *et al.*, 2002; Nisar *et al.*, 2014), whereas recent studies revealed that CPAP therapy alone does not prevent cardiovascular diseases (McEvoy *et al.*, 2016).

Our study has some limitations. First, the choice of ambulatory ventilatory polygraphy instead of in-hospital polysomnography may be questioned; however, a recent study supports manually scored portable monitoring in clinical practice (Chai-Coetzer *et al.*, 2017). Second, OSA severity was assessed on a single night upon inclusion and at follow-up, which may have introduced additional variability (Levendowski *et al.*, 2009), even though it remains the gold standard. Third, participants were aware of their intervention assignments and some patients randomized in the control group may have trained independently which, however, would have reduced the magnitude of the effects of the program we observed.

The mechanisms by which exercise training leads to OSA improvement are poorly understood. Some authors advocated a possible increase in upper airway muscles strength through regular exercise (Norman *et al.*, 2000), while others did not find any change in both inspiratory and expiratory muscle strength (Kline *et al.*, 2011; Sengul *et al.*, 2011). Two recent trials reported significant reductions in overnight fluid shift from the leg to the neck in healthy patients as well as in patients with coronary artery disease and OSA following a walking program, even though these potential effects may be more acute than chronic (Redolfi *et al.*, 2015; Mendelson *et al.*, 2016).

Our results confirmed that the beneficial effect of exercise is independent of body weight reduction. However, the exploratory analyses showed the exercise effect was greater in obese patients (Norman *et al.*, 2000), suggesting a potential role of change in fat mass distribution through exercise training which may contribute to reduce OSA severity in obese patients, although this was not assessed in the present study.

Further research should focus on specific underlying mechanisms, including upper airway size and collapsibility as well as pharyngeal muscle activity, in order to determine which patients would most benefit from this alternative therapy.

In conclusion, a community-based physical activity program appears to be an effective therapy in moderate OSA. General information on diet and physical activity are not sufficient. Regular physical activity ought to be part of baseline care and long-term management of mild and moderate OSA, particularly in obese patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the participants for their commitment and their willingness, Arnaud Garcin for study coordination, Mathilde Donnat and Hayet Iddir for their involvement in the data collection, and Audrey Laligant for the diet educational group sessions. We are grateful for the implication of the FFEPGV Loire clubs' leaders and sports instructors which made the study possible.

REFERENCES

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
3. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3: 310-318.
4. 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. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52: 686-717.
5. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY, Redline S, Somers VK. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 69: 841-858.
6. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
7. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, Soler-Cataluna JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Moron I, Duran-Cantolla J, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 909-916.
8. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 343-356.
9. Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D, Fleury B. The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med* 2001; 2: 225-232.
10. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352-360.
11. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, Chervin RD. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2015; 11: 773-827.
12. Doff MH, Hoekema A, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Huddleston Slater JJ, de Bont LG, Stegenga B. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up. *Sleep* 2013; 36: 1289-1296.
13. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, Youngstedt SD. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep* 2011; 34: 1631-1640.
14. Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O, Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath* 2011; 15: 49-56.
15. Desplan M, Mercier J, Sabate M, Ninot G, Prefaut C, Dauvilliers Y. A comprehensive rehabilitation program improves disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a pilot randomized controlled study. *Sleep Med* 2014; 15: 906-912.

16. Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A, Inami T, Oh P, Bradley TD. Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial. *Eur Respir J* 2016; 48: 142-150.
17. Servantes DM, Pelcerman A, Salvetti XM, Salles AF, de Albuquerque PF, de Salles FCA, Lopes C, de Mello MT, Almeida DR, Filho JAO. Effects of home-based exercise training for patients with chronic heart failure and sleep apnoea: a randomized comparison of two different programmes. *Clinical rehabilitation* 2012; 26: 45-57.
18. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; 42: 377-381.
19. ANSES. ANSES's OPINION and REPORT on the updating of the PNNS guidelines: revision of the food-based dietary guidelines. Maisons-Alfort: ANSES; 2017.
20. ANSES. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) on the "updating of the PNNS guidelines: Revision of the guidelines relating to physical activity and sedentarity". Maisons-Alfort, France; 2016.
21. 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. 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. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2012; 8: 597-619.
22. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-277.
23. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47: 1019-1024.
24. Garet M, Degache F, Costes F, Da-Costa A, Lacour, Jr., Barthelemy J, Roche F. DAQIHF: methodology and validation of a daily activity questionnaire in heart failure. *Medicine and science in sports and exercise* 2004; 36: 1275-1282.
25. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
26. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* 1989; 28: 193-213.
27. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
28. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370.
29. Kline CE, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, Youngstedt SD. Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2012; 8: 357-365.
30. Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, Ayas N, Cistulli P, Schwab R, Durkin MW, Magalang UJ. Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. *Sleep Med* 2017; 30: 7-14.
31. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62: 610-616.
32. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung* 2014; 192: 175-184.
33. Tuomilehto HP, Seppa JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M, Kuopio Sleep Apnea G. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 320-327.

34. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England journal of medicine* 2002; 346: 793-801.
35. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007; 116: 2110-2118.
36. Dobrosielski DA, Papandreou C, Patil SP, Salas-Salvado J. Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk. *Eur Respir Rev* 2017; 26.
37. Nisar SA, Muppidi R, Duggal S, Hernandez AV, Kalahasti V, Jaber W, Minai OA. Impaired functional capacity predicts mortality in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1056-1063.
38. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS, Investigators S, Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919-931.
39. Chai-Coetzer CL, Antic NA, Hamilton GS, McArdle N, Wong K, Yee BJ, Yeo A, Ratnavadivel R, Naughton MT, Roebuck T, Woodman R, McEvoy RD. Physician Decision Making and Clinical Outcomes With Laboratory Polysomnography or Limited-Channel Sleep Studies for Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2017; 166: 332-340.
40. Levendowski DJ, Zack N, Rao S, Wong K, Gendreau M, Kranzler J, Zavora T, Westbrook PR. Assessment of the test-retest reliability of laboratory polysomnography. *Sleep Breath* 2009; 13: 163-167.
41. Norman JF, Von Essen SG, Fuchs RH, McElligott M. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep research online : SRO* 2000; 3: 121-129.
42. Redolfi S, Bettinzoli M, Venturoli N, Ravanelli M, Pedroni L, Taranto-Montemurro L, Arnulf I, Similowski T, Tantucci C. Attenuation of obstructive sleep apnea and overnight rostral fluid shift by physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 856-858.

Figure 1. CONSORT diagram of the study participants

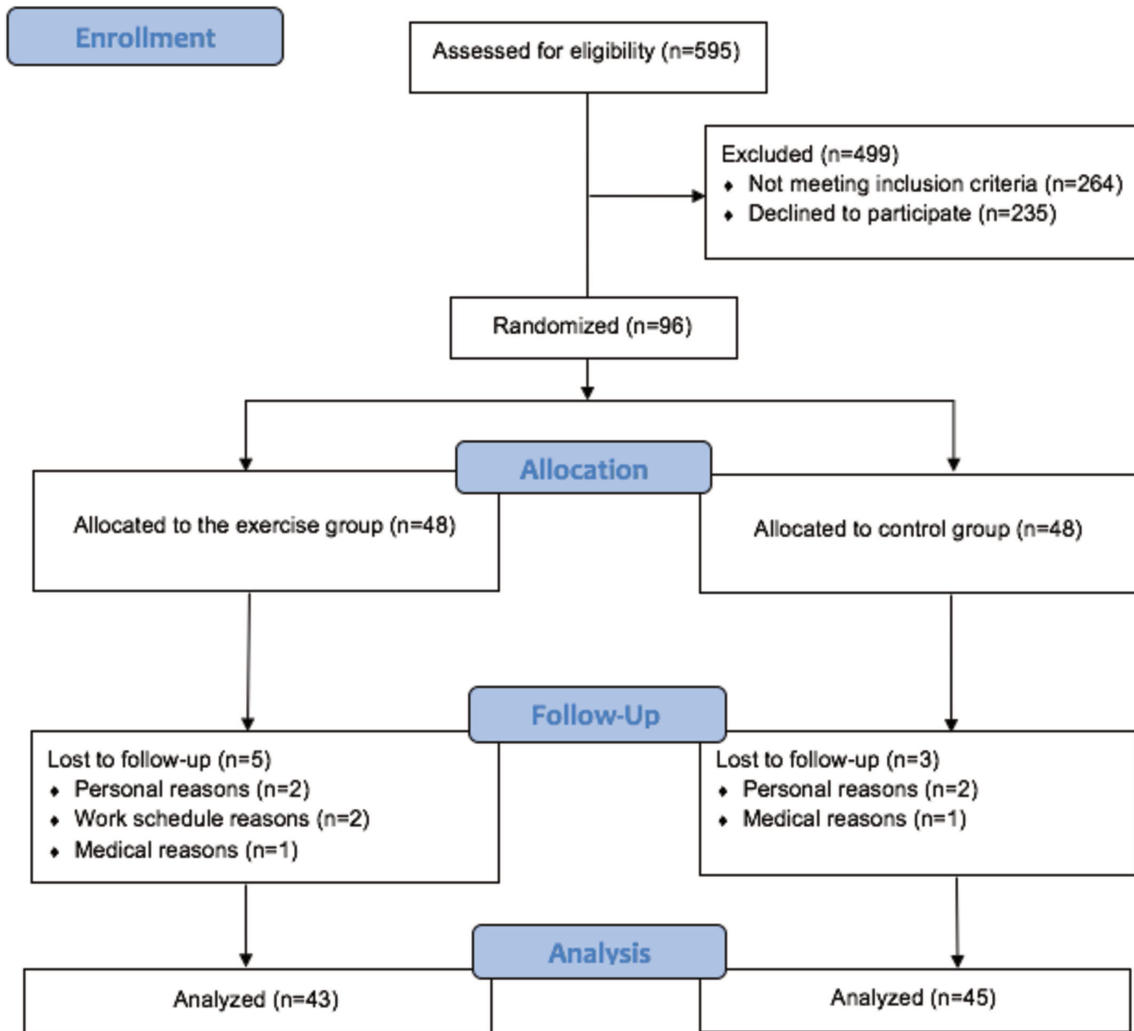
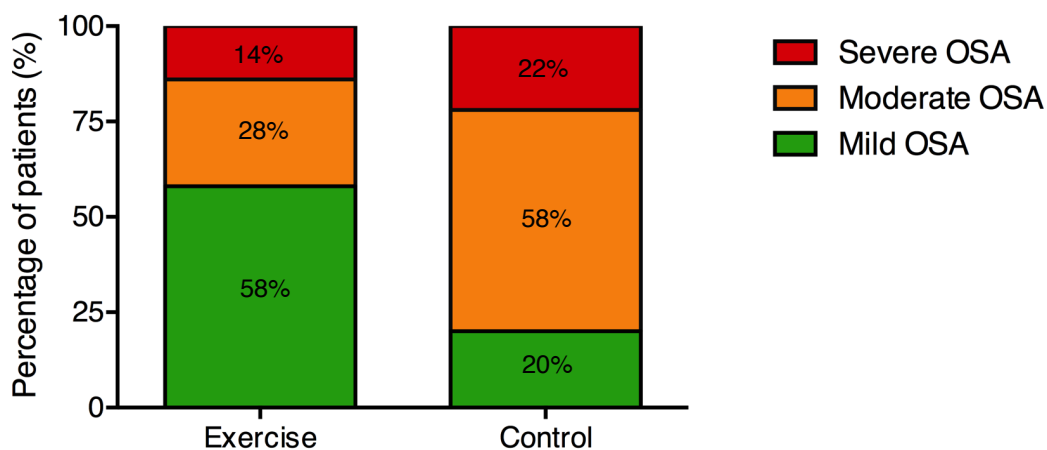
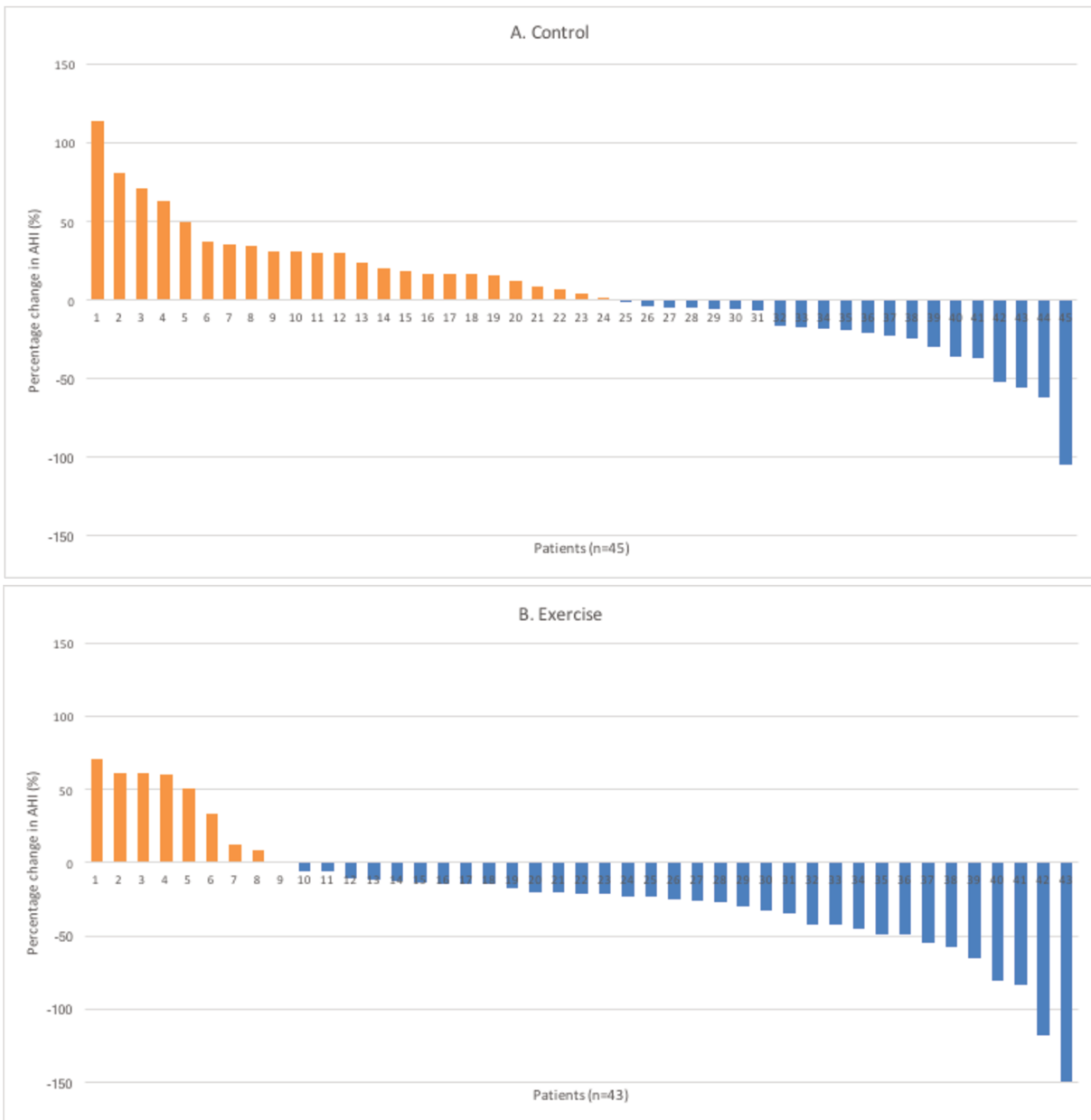


Figure 2. Proportion of mild, moderate and severe obstructive sleep apnea patients in exercise and control groups after 9 months of intervention



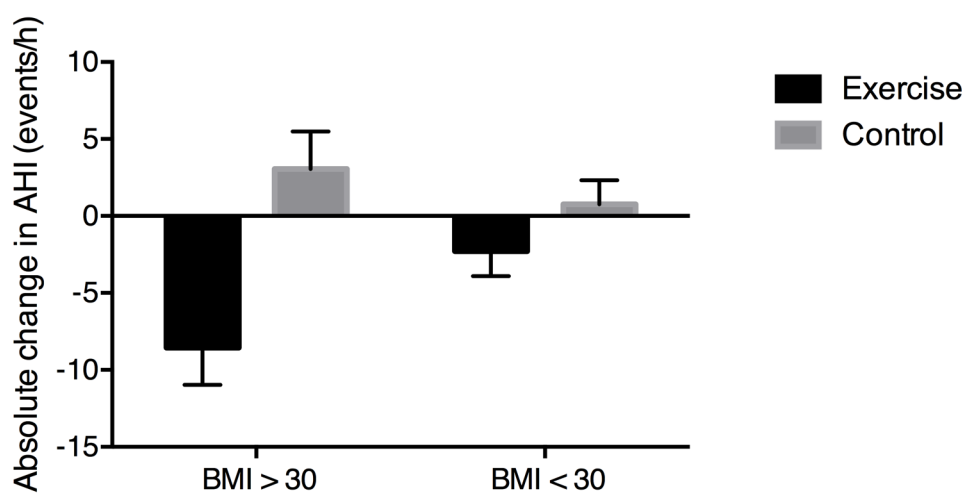
All participants had moderate obstructive sleep apnea (OSA) at baseline. At follow-up, each intervention group was divided into 3 groups: mild OSA (apnea hypopnea index (AHI) <15), moderate OSA as a $15 \leq \text{AHI} < 30$, and severe OSA as an $\text{AHI} \geq 30$. A significant difference was observed in the proportion of patients with mild OSA after interventions between the exercise and control groups ($p < 0.0001$). This significant difference was confirmed after adjustment for age, sex, baseline body-mass index, baseline AHI and moderate to vigorous physical activity (MVPA) ($p < 0.0001$).

Figure 3. Individual percentage change in AHI at 9 months' follow-up compared to baseline.



AHI: apnea-hypopnea index

Figure 4. Absolute change in AHI in obese patients compared to non-obese patients



Significant differences were observed in subgroup analysis according to obesity (BMI >30) after adjustment for baseline AHI (p=0.037). BMI means body-mass index and AHI means apnea-hypopnea index.

Table 1. Baseline characteristics

	Controls (N = 48)	Exercise (N = 48)
Age, yr	63 ± 8	63 ± 6
Male sex	28 (58)	31 (65)
Anthropometric data		
Weight, kg	80.6 ± 15.1	83.8 ± 13.1
Body-mass-index, kg.m ⁻²	28.2 ± 4.3	28.9 ± 4.1
Waist circumference, cm	97.9 ± 12.0	101.6 ± 11.5
Waist-to-hip ratio	0.94 ± 0.08	0.97 ± 0.08
Neck circumference, cm	37.7 ± 3.6	38.7 ± 3.4
Apnea-hypopnea index, events per h	21.1 ± 4.8	21.5 ± 5.2
Peak VO ₂ , ml/min/kg	22.8 ± 5.6	23.3 ± 5.8
Cardiovascular history	11 (23)	11 (23)
Hypertension	34 (71)	34 (71)
Diabetes mellitus	7 (15)	11 (23)
Smoking status		
Previous	28 (58)	29 (60)
Current	6 (12)	9 (19)
Alcohol use	4 (8)	3 (6)
Current medication		
β-blocker	7 (15)	9 (19)
Others antihypertensive agent	21 (44)	28 ()
Antithrombotic agent	12 (25)	7 (15)
Lipid-lowering agent	16 (33)	18 (37)
Antidiabetic oral medication or insulin	4 (8)	7 (15)
Psychotropic agent	8 (17)	11 (23)
Hypothyroidism agent	2 (4)	6 (12)
Hypouricemic agent	0	2 (4)

Data are presented as mean ± SD or n (%). No significant differences between treatment arms were observed at baseline ($P > 0.05$).

Table 2. Group comparisons of sleep parameters at baseline and change at nine months.

	Controls (N=45)		Exercise (N=43)		Between-group difference	P value
	Baseline	Change at 9 months	Baseline	Change at 9 months		
Apnea index, events/h						
AHI	20.7 ± 6.1	1.2 ± 8.0	23.1 ± 8.0	-4.1 ± 9.7 ^{††}	-5.3 ± 8.8	0.007 ‡
Obstructive	5.8 ± 4.2	1.4 ± 5.5	7.8 ± 6.4	-1.4 ± 6.4 [†]	-2.8 ± 5.9	0.016 §
Central	1.1 ± 1.9	0.1 ± 1.9	1.2 ± 2.4	0.2 ± 1.9	0.1 ± 1.9	0.990 §
Hypopnea	13.9 ± 5.3	-0.3 ± 5.5	13.9 ± 4.3	-2.7 ± 6.3 ^{**}	-2.4 ± 5.9	0.064 ‡
Supine AHI	43.5 ± 22.1	1.4 ± 18.7	41.4 ± 18.3	-0.6 ± 20.7	-2.0 ± 19.7	0.657 ‡
ODI	21.6 ± 7.3	0.8 ± 8.2	22.7 ± 8.4	-2.2 ± 9.1 [†]	-3.0 ± 8.6	0.116 ‡
Oxygen saturation, %						
Mean	92.4 ± 1.7	-0.6 ± 1.2 ^{††}	92.1 ± 1.3	-0.3 ± 1.2	0.3 ± 1.2	0.342 ‡
Nadir	80.0 ± 5.2	-1.3 ± 5.1	81.1 ± 4.8	0.4 ± 3.9	1.7 ± 4.5	0.088 §
Time SpO ₂ <90%	11.6 ± 17.5	4.5 ± 18.4 ^{††}	10.5 ± 11.4	1.0 ± 14.5	-3.5 ± 16.5	0.036 §
Sleep Questionnaires						
ESS score	7.4 ± 4.3	-0.1 ± 3.2	8.4 ± 4.4	-1.8 ± 4.1 ^{††}	-1.7 ± 3.6	0.042 ‡
PSQI score	7.0 ± 3.3	0.8 ± 2.4 [*]	7.4 ± 3.7	-0.6 ± 2.8	-1.4 ± 2.6	0.015 ‡

Definition of abbreviations: AHI = apnea-hypopnea index; ESS = Epworth Sleepiness Scale; ODI = oxygen desaturation index; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; SpO₂ = pulse oxygen saturation.

Data are mean ± SD. Significant changes from baseline values to 9 months within groups: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 for paired *t*-test; †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 for Wilcoxon signed-rank test.

‡ p value from independent Student's *t* test for difference in change from baseline between groups. § p value from Mann-Whitney U test for difference in change from baseline between groups. Significant between-group differences are highlighted in bold.

Table 3. Group comparisons of exercise parameters at baseline and change at nine months.

	Controls (N=45)		Exercise (N=43)		Between-group difference	P value
	Baseline	Change at 9 months	Baseline	Change at 9 months		
CPET						
Work rate, W	140 ± 40	147 ± 45	-7.1 ± 31.3	6.7 ± 37.2	13.8 ± 34.2	0.035 §
Peak VO ₂ , ml/min/kg	22.8 ± 5.7	23.6 ± 6.0	0.3 ± 2.4	2.3 ± 3.1 ^{†††}	2.0 ± 2.7	0.001 ‡
VO ₂ at VT, ml/min/kg	17.4 ± 4.1	18.2 ± 5.0	-0.4 ± 3.6	1.8 ± 4.2 ^{**}	2.4 ± 3.9	0.001 ‡
Peak HR, bpm	145 ± 23	144 ± 23	-2.7 ± 15.0	1.4 ± 11.6	4.1 ± 13.3	0.261 §
% Peak HR predicted	90 ± 15	90 ± 14	1.0 ± 9.5	2.2 ± 8.5	1.2 ± 9.0	0.265 §
VE peak, l/min	72.7 ± 19.9	75.6 ± 19.9	1.0 ± 13.6	11.0 ± 13.9 ^{***}	10.0 ± 13.7	0.001 ‡
O ₂ pulse, ml/bpm	12.7 ± 3.1	13.4 ± 3.3	0.5 ± 1.5	1.4 ± 1.7 ^{†††}	0.9 ± 1.6	0.031 §
Resting SBP, mm Hg	134 ± 17	133 ± 16	-8.1 ± 14.7	-5.4 ± 13.8 [†]	2.7 ± 14.3	0.337 §
Resting DBP, mm Hg	82 ± 10	83 ± 9	-4.3 ± 8.7	-3.3 ± 7.5 ^{**}	1.0 ± 8.1	0.584 §
Peak SBP, mm Hg	205 ± 29	205 ± 27	2.5 ± 25.0	2.6 ± 22.9	0.1 ± 24.0	0.699 §
Peak DBP, mm Hg	89 ± 11	92 ± 15	-7.2 ± 13.2	-4.9 ± 16.9	2.3 ± 15.0	0.364 ‡
ISWT						
Distance, m	544 ± 147	32 ± 73 ^{**}	592 ± 155	76 ± 88 ^{***}	44 ± 80	0.012 ‡
% distance predicted	81 ± 17	5.4 ± 11.8 ^{**}	86 ± 19	11.9 ± 13.4 ^{***}	6.5 ± 12.6	0.017 ‡
Physical activity level						
Sedentary, min/day	489 ± 168	-2 ± 158	497 ± 220	-11 ± 131	-9 ± 145	0.758 ‡
Light PA, min/day	261 ± 118	-4 ± 123	238 ± 109	-3 ± 64	1 ± 94	0.667 §
MVPA, MET-min/week	2898 ± 2087	79 (1109)	3295 ± 2326	795 ± 1841 ^{†††}	716 ± 1467	0.002 §
DEE, KJ/24h	11556 ± 1699	-25 ± 846	11676 ± 2008	273 ± 963 ^{††}	298 ± 903	0.047 §

Definition of abbreviations: CPET = cardiopulmonary exercise test; DEE = daily energy expenditure; DPB = diastolic blood pressure; HR = heart rate; ISWT = incremental shuttle walking test; O₂ = oxygen; MET = Metabolic Equivalent of Task; MVPA = moderate to vigorous physical activity; PA = physical activity; SPB = systolic blood pressure; VE = minute ventilation; VO₂ = oxygen consumption; VT = ventilatory threshold.

Data are mean ± SD. Significant changes from baseline values to 9 months within groups: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 for paired *t*-test; †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 for Wilcoxon signed-rank test.

‡ p value from independent Student's *t* test for difference in change from baseline between groups. § p value from Mann-Whitney U test for difference in change from baseline between groups. Significant between-group differences are highlighted in bold.

Table 4. Group comparisons of anthropometrics, mood and quality of life at baseline and change at nine months.

	Controls (N=45)		Exercise (N=43)		Between-group difference	P value
	Baseline	Change at 9 months	Baseline	Change at 9 months		
Anthropometric measures						
Weight, kg	80.7 ± 14.9	82.9 ± 13.3	0.5 ± 2.7	-0.4 ± 2.7	0.9 ± 2.7	0.263 §
Body mass index, kg/m ²	28.3 ± 4.3	28.5 ± 4.1	0.1 ± 0.9	-0.1 ± 0.9	0.2 ± 0.9	0.422 §
Waist circumference, cm	97.9 ± 12.0	100.7 ± 12.6	1.4 ± 3.1**	0.1 ± 2.9	-1.3 ± 3.0	0.060 §
Waist to hip ratio	0.94 ± 0.08	0.97 ± 0.08	0.001 ± 0.046	-0.015 ± 0.034**	-0.01 ± 0.04	0.067 ‡
Neck circumference, cm	37.7 ± 3.6	38.8 ± 3.3	0.8 ± 1.1†††	0.3 ± 1.2	-0.5 ± 1.1	0.028 §
Mood and Quality of life						
Anxiety score HADS	7.3 ± 3.5	7.4 ± 3.4	-0.2 ± 2.6	-1.4 ± 2.9**	-1.2 ± 2.8	0.040 §
Depression score HADS	4.6 ± 2.9	5.6 ± 3.8	-0.1 ± 3.7	-1.0 ± 2.9†	-0.9 ± 3.3	0.059 §
Mental-Health SF-36	44.1 ± 9.2	44.9 ± 11.4	2.1 ± 8.6	3.6 ± 7.2††	1.5 ± 7.9	0.392 ‡
Physical-Health SF-36	47.2 ± 8.6	47.3 ± 5.9	-0.8 ± 8.3	-0.4 ± 6.9	0.4 ± 7.6	0.465 §

Definition of abbreviations: HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; SF-36 = Medical Outcome Study Short Form-36.

Data are mean ± SD. Significant changes from baseline values to 9 months within groups: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 for paired *t*-test; †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 for Wilcoxon signed-rank test.

‡ p value from independent Student's *t* test for difference in change from baseline between groups. § p value from Mann-Whitney U test for difference in change from baseline between groups. Significant between-group differences are highlighted in bold.

2. Étude 2 – Amélioration de la variabilité de fréquence cardiaque par l'activité physique chez les patients souffrant de SAHOS

La mesure de la variabilité de fréquence cardiaque chez les sujets de l'étude EXESAS a permis de réaliser un article sur les modifications de VFC avec l'entraînement chez les sujets souffrant de SAHOS.

Les résultats de cette étude ont été soumis à *Medicine & Science in Sports & Exercise* en mars 2018. Un abstract a également été soumis pour le congrès de l'European Society of Cardiology (ESC) 2018.

2.1. Résumé

Objectif : Alors que le SAHOS augmente l'activité chémoréflexe, conduisant à un dysfonctionnement autonome sur le long terme, aucune étude n'a encore évalué le bénéfice potentiel de l'exercice sur l'activité autonome cardiaque chez ces patients. Le but de cette étude était donc d'évaluer l'amélioration potentielle de la fonction cardiaque autonome à travers la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC), après un programme d'activité physique de 9 mois, chez les patients atteints de SAHOS modéré.

Méthodes : Quatre-vingt-seize patients souffrant de SAHOS nouvellement diagnostiqués et non traités, âgés de 40 à 80 ans ont été assignés au hasard à un groupe d'exercices ou à un groupe témoin. Le programme d'activité physique comprenait 3 séances d'une heure par semaine (marche nordique, aquagym et gymnastique) pendant 9 mois alors que le groupe contrôle recevait des conseils diététiques et des recommandations en AP. Les paramètres de VFC linéaires et non linéaires ont été calculés à partir d'un enregistrement d'ECG nocturne avant et après les interventions.

Conclusion : L'activité physique pratiquée dans la communauté a préservé la VFC chez les patients avec un SAHOS modéré alors que les contrôles ont montré une diminution marquée de l'activité globale de la VFC après neuf mois de suivi. Ainsi, au-delà de l'amélioration de l'IAH, l'exercice peut avoir une implication pronostique dans la prise en charge de l'AOS modérée, suggérant une protection du risque cardiovasculaire par l'amélioration de la consommation d'oxygène et la préservation du VRC.

2.2. Article soumis

Exercise Preserved Cardiac Autonomic Function in Moderate Obstructive Sleep Apnea

Berger M,^{1,2,3} Raffin J,^{1,2} Pichot V,^{1,2} Hupin D,^{1,2} Garet M,^{1,2} Labeix P,^{1,2} Costes F,⁴ Barthélémy J-C,^{1,2} Roche F.^{1,2}

¹SNA-EPIS Laboratory, EA 4607, University of Lyon, Saint-Etienne, France; ²Department of Clinical and Exercise Physiology, University Hospital of Saint-Etienne, France; ³IRAPS, French Federation for Physical Education and Voluntary Gymnastics (FFEPGV), Montreuil, France; ⁴Department of Physiology, University Hospital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France.

Corresponding author: Mathieu Berger, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, Centre VISAS, 42055 Saint-Etienne Cedex 2, France.

Tel +33 477 829 014; fax +33 477 829 110; e-mail: mathieuberger@outlook.com

ABSTRACT

Purpose. While obstructive sleep apnea (OSA) increases chemoreflex, leading to an autonomic dysfunction on the long-term, no studies yet assessed the potential benefit of exercise on cardiac autonomic activity in these patients. The aim of this study was to evaluate potential improvement in cardiac autonomic function through heart rate variability (HRV), after a 9-month physical activity program, in patients with moderate OSA.

Methods. Ninety-six newly diagnosed and untreated OSA patients (AHI: 21.8 ± 7.0), aged 40-80 years (63.2 ± 7.3) were randomly assigned to an exercise group or a control group. Exercise consisted in 3 one-hour sessions a week (nordic walking, aquagym and gymnastics) for 9 months while controls received diet and exercise advices. Linear and non-linear HRV parameters were calculated from a night ECG recording before and after interventions.

Results. HRV did not change in the exercise group ($n=37$) after training while controls ($n=38$) decreased global (SDNN, TP, SD₂), and sympathetic (LF) indices of HRV (all $p < 0.05$). Significant correlations with moderate effect size were found between changes in oxygen parameters and changes in TP and moderate to vigorous physical activity ($p < 0.05$).

Conclusion. Community physical activity preserved HRV in moderate OSA while controls presented a marked decrease in global HRV activity after nine months of follow-up. Thus, beyond AHI improvement, exercise may have prognosis implication in the management of moderate OSA, suggesting a cardiovascular risk protection through both oxygen consumption improvement and cardiac autonomic function preservation.

Keywords. obstructive sleep apnea; exercise training; physical activity; randomized controlled trial; heart rate variability; autonomic nervous system.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a highly prevalent sleep-related breathing disorders characterized by repetitive episodes of partial or complete airway obstruction (Sleep-related breathing disorders in adults : American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999; Heinzer *et al.*, 2015). Untreated OSA is associated with an increase in severe cerebrovascular and cardiovascular events, including myocardial infarction, heart failure, stroke and sudden cardiac death (Javaheri *et al.*, 2017). Among the potential mechanisms, there is substantial evidence that repeated episodes of hypoxemia and fragmented sleep induced by each obstruction leads to a deleterious reciprocal dysautonomia on long-term through repeated excessive chemoreflex stimulations (Lusina *et al.*, 2006; Abboud, 2010).

In that view, heart rate variability (HRV) represents one of the most readily available marker of this autonomic imbalance and, a reduce HRV is considered as a powerful predictor of cerebrovascular and cardiovascular events as well as of overall mortality in clinically disease-free individuals (Tsuji *et al.*, 1994; Heart rate variability: Task Force, 1996; Dekker *et al.*, 1997). Several studies have shown that patients with moderate to severe OSA suffered from impaired HRV compared to healthy controls due to an excessive chemoreflex stimulation (Somers *et al.*, 1995; Narkiewicz *et al.*, 1998a; Narkiewicz *et al.*, 1998b). Continuous positive airway pressure (CPAP), which is considered as the reference treatment, reduces both the excessive sympathetic tone (Roche *et al.*, 1999) and the cardiovascular risk (Marin *et al.*, 2005) when mean duration of use is greater than four hours per night. Unfortunately, CPAP adherence is poor, limiting *de facto* its overall benefits (Sawyer *et al.*, 2011).

In the last decade, exercise gained some attention in the management of obstructive sleep apnea. Several randomized controlled trials demonstrated its benefits in lowering apnea hypopnea index (AHI) and daytime sleepiness, and in improving exercise capacity, sleep quality as well as quality of life (Kline *et al.*, 2011; Mendelson *et al.*, 2016). Interestingly, regular exercise may prevent or even improve the age-related cardiac autonomic decrease in healthy subjects (Levy *et al.*, 1998; Pichot *et al.*, 2005; Albinet *et al.*, 2010), and thereby may contribute to reduce the cardiovascular risk. However, no studies have yet evaluated the benefit of exercise training on HRV parameters in an OSA population.

Thus, the aim of our study was to assess the effectiveness of a 9-month physical activity program on HRV parameters compared to a control group receiving only advices on diet and physical activity.

METHODS

Subjects

This randomized controlled trial was conducted at the University Hospital of Saint-Etienne between June 2015 and September 2017. The present study is an ancillary study of the EXESAS study (Clinical Trial registration: NCT02463890), whose the main purpose of the EXESAS was to assess the effects of exercise on OSA severity. Results of this study have been submitted elsewhere.

An institutional review board (CPP Sud-Est I, France) approved this trial and all participants signed written informed consent.

Eligibility criteria were moderate OSA defined by an AHI from 15 to 30 and an age range from 40 to 80. Exclusion criteria were patients already treated for sleep apnea or clinical status (cardiovascular comorbidities and/or ESS score >10) justifying an immediate initiation of CPAP, known respiratory or heart disease (or discovered during stress test) contraindicating exercise training, and patients suffering Parkinson's disease.

Interventions

Participants in the exercise group attended a community supervised physical activity program (NeuroGyV), performed in clubs of a non-competitive Sports Federation, the French Federation for Physical Education and Voluntary Gymnastics (FFEPGV). The NeuroGyV program combined three different supervised exercise sessions a week during nine consecutive months: nordic walking, aquagym and gymnastic sessions. Each session lasted 60 minutes, split into 10 minutes of warm-up, followed by 40 minutes of aerobic exercises at the dyspnea threshold corresponding approximately to the anaerobic threshold, and 10 minutes of cool-down with stretching exercises. Each session was supervised by sports instructors. Adherence to the program was calculated as the percentage of sessions completed, and reported in a diary, among the 88 exercise sessions expected over the 9-month period.

Participants in the control group attended one early group educational session focused on healthful diet follow by a session dealing with physical activity recommendations (American College of Sports Medicine *et al.*, 2009).

Randomization

Eligible patients were randomly assigned in a 1:1 allocation to the exercise group or the control group once baseline assessments were completed and eligibility confirmed. An independent

statistician performed the randomization list by computer using random permuted blocks to reduce bias and achieve balance in the allocation of participants to each treatment arm.

Clinical assessment

Based on medical prescription, current medications use was classified as follow: β -blocker, other antihypertensive, anticoagulant, antidiabetic, thyroid treatment as well as psychotropic therapy (hypnotic, anxiolytic, or antidepressant). Hypertension was defined as either systolic or diastolic blood pressure reaching 140 and 90 mmHg or higher, respectively, or current use of antihypertensive drugs.

At-home sleep recording

Patients underwent a full night sleep recording at baseline and after 9 months of follow-up, using a portable monitoring (Nox T3, Nox Medical, Reykjavik, Iceland). Respiratory events and desaturation were manually scored according to the 2012 AASM criteria (Berry *et al.*, 2012) by an expert sleep physician (FR), blinded to treatment assignment. The AHI was calculated as the number of apneas and hypopneas events per hour of sleep.

Exercise assessment

At baseline and at follow-up, a maximal symptom-limited cardiopulmonary exercise test (CPET) was performed on a cycloergometer including breath-by-breath respiratory gas exchange measurements (Jaeger Vyntus CPX, CareFusion, Hoechberg, Germany) and peak oxygen consumption (VO_{2peak}) was defined as the highest 15-s VO_2 value measured.

The POPulation Physical Activity Questionnaire (POPAQ) was used to assess daily physical activity (Garet *et al.*, 2004b). A set of 82 items investigated all components of physical activity over the previous week and allow to calculate the quantity of moderate to vigorous physical activity (MPVA).

Heart rate variability measurement

Each patient underwent a nocturnal ECG-Holter recording (Vista Novacor, Rueil-Malmaison, France) at a sampling rate of 200 Hz. R peaks were detected and labelled from ECG signals in Holtersoft Ultima version 2.6.0. Patients with frequent ectopic beats ($>0.7\%$) were excluded for the present study as recommended (Kamath & Fallen, 1995). Raw RR series were then exported to the *HRVanalysis* software (Pichot *et al.*, 2016) and an accurate preprocessing was performed using a spline cubic interpolation to correct for non-sinusal beats, including ectopic beats and artifacts, as suggested in the HRV guidelines (Heart rate variability: Task Force,

1996). HRV analysis included standard time-domain, frequency-domain, and Poincaré plot measures (Heart rate variability: Task Force, 1996).

Time-Domain Analysis

Time-domain analysis was applied on night recording and calculations were performed on normal-to-normal (N-N) intervals. Average heart rate and the following time-domain indices were reported: R-R (average peak-to-peak R), SDNN (standard deviation of N-Ns), which represents the overall cardiac autonomic modulation; rMSSD (root mean square successive difference of N-Ns), which quantify high frequency variations arising from parasympathetic activity.

Frequency-Domain Analysis

The power spectral density defined using fast Fourier transform was calculated on 5-min epochs according to standard criteria. The total power of the spectrum (TP) indicates the global cardiac autonomic status; the very low frequency (VLF) is notably an index of the regulation of the renin-angiotensin system, thermoregulation, and parasympathetic activity; the high frequency of the spectrum expressed in absolute (HF) and in normalized value [$HFnu = 100 \times HF / (TP - VLF)$] represents the vagal activity; the low frequency expressed in absolute (LF) and in normalized value [$LFnu = 100 \times LF / (TP - VLF)$] contains both sympathetic and parasympathetic activities; and the LF/HF is considered as a marker of the sympathetic/parasympathetic balance.

Poincaré plot Analysis

The Poincaré plot analysis is a non-linear method which consists of plotting each R-R interval as a function of the previous interval, allowing calculation of changes in heart dynamics with trends (Kamen *et al.*, 1996). This method permits immediate recognition of ectopic beats or artifacts which may otherwise be unobserved with linear HRV analysis (Myers *et al.*, 1992).

A quantitative analysis of the Poincaré plot was performed on the R-R interval time series and the following parameters were calculated: SD1 (standard deviation of the instantaneous beat-to-beat variability of the data), an indicator of parasympathetic activity; SD2 (standard deviation of the continuous long term R-R intervals), an indicator of global cardiac modulation; and SD1/SD2 ratio which represents a marker of autonomic balance (Tulppo *et al.*, 1996).

Statistical analysis

Study data were collected and managed using REDCap (Harris *et al.*, 2009). All analyses were conducted in an intention-to-treat. Data are presented as mean \pm standard deviation for continuous variables and as frequencies for categorical variables. Power spectral indices were transformed into logarithm to correct the skewed distribution. Baseline characteristics were compared with the use of independent *t*-tests for continuous variables and chi-square test for categorical variables. Longitudinal changes in HRV outcomes between groups were tested with the use of independent *t*-tests. Multivariate ANOVA was then performed to adjust results for baseline value. Paired *t*-tests were used to examine within-group changes from baseline to 9 months. Pearson's correlations were used to test the associations among change in apnea severity, oxygen saturation, aerobic capacity and HRV parameters. Analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 24.0 for Macintosh (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). All tests were 2-tailed, with an alpha level set at 0.05.

RESULTS

Ninety-six patients were randomized in the trial and 88 completed the study. Thirteen patients were excluded from HRV analysis due to frequent ectopic beats and the final analysis was conducted on the remaining 75 patients. No significant differences between control and exercise groups were observed for any of the baseline characteristics (Table 1). The average attendance to the NeuroGyV program was 68 out of the 88 expected sessions in the 37 patients of the exercise group included in the final analysis (median, 81%; interquartile range, 69-93).

Effect of exercise on night-time HRV

The nocturnal HRV indices at baseline and change from baseline are presented in Table 2. No significant difference was observed in baseline values except for mean RR which was lower in controls compared to the exercise group ($p < 0.05$).

In time-domain analysis, the control group demonstrated a significant decrease in SDNN at follow-up (from 82.0 ± 22.3 to 73.3 ± 21.2 ; $p < 0.05$) while no significant differences were observed between groups. The rMSSD value tended to increase in the exercise group ($p = 0.064$).

In frequency-domain analysis, significant differences in changes from baseline to 9 months were observed between groups in TP, LF and HF indices. These differences remained significant after adjustment for baseline values ($p < 0.05$). In the control group only, we found significantly lower TP, VLF and LH indices at nine months compared to baseline. HF indices

tended to decrease ($p = 0.07$) in the control group while it tended to increase in the exercise group ($p = 0.09$).

In Poincaré analysis, significant differences in changes from baseline were observed between groups for SD_1 ($\Delta: +4,7 \pm 7.9$; $p < 0.05$) and for the SD_1/SD_2 ratio ($p < 0.05$). Only the change in SD_1 remained significant after adjustment for baseline values. The control group demonstrated a significant decrease in SD_2 (-10.8% ; $p < 0.01$) after nine months of trial (Figure 2) while the exercise group showed a significant increase in SD_1/SD_2 ratio increased and a trend toward increasing in SD_1 ($p=0.051$).

Globally, HRV was preserved in the exercise group after nine months of follow-up while global ($SDNN$, TP , SD_2) and sympathetic (LF) indices of HRV significantly decreased in the control group.

Effect of exercise on apnea severity and VO_{2peak} .

Compared to controls, the exercise group demonstrated a significant decrease in AHI associated with an increase in VO_{2peak} and MVPA (Table 3). Although change from baseline were not different between groups, the control group showed a significant decrease in mean SpO_2 and a sleep time spent with $SpO_2 < 90\%$ increased.

Correlations between changes in exercise marker, HRV indices and OSA severity

Results presented in the table 4 did not show any significant correlation between change in VO_{2peak} and change in nocturnal HRV indices except for $LFnu$ with a small effect size. Whereas no significant correlations were found between change in VO_{2peak} and change in OSA severity, the increase in MVPA was correlated with two nocturnal oxygen desaturation parameters (mean SpO_2 and time spent with $SpO_2 < 90\%$) with a medium effect size. In addition, the change in mean RR was significantly correlated with all OSA severity indices with a medium effect size ($p < 0.05$).

At last, we showed a positive correlation between changes in mean SpO_2 and TP ($r = 0.35$; 95% CI: 0.14–0.60; $p < 0.01$) as well as a negative correlation between changes in sleep time spent with $SpO_2 < 90\%$ and TP ($r = -0.34$; 95% CI: 0.13–0.58; $p < 0.01$).

DISCUSSION

The present trial demonstrated that patients with moderate OSA included in a 9-month community physical activity program preserved nocturnal HRV compared to patients receiving standard health advices in which HRV worsened, as reflected by a drop in global (SDNN, TP, SD₂) and sympathetic (LF) indices of HRV. This HRV impairment was associated with an increase in hypoxemic parameters in the control group while the exercise group showed improvement in AHI and VO_{2peak}.

The present results emphasize an unexpected marked decline in cardiac autonomic activity in controls after nine months of follow-up. This may partly be explained by the progressive age-related cardiac autonomic decline observed in healthy older (Stein *et al.*, 2009). However, previous longitudinal cohorts estimated that the mean annual decrease in SDNN reach -0.6 to -1.3 ms (Schroeder *et al.*, 2003; Jandackova *et al.*, 2016). In the present study, we observed a sizable 8.8 ms mean SDNN decrease in controls after nine months of follow-up, suggesting that beyond the age-related HRV decline, OSA *per se* may insidiously accelerate HRV decline. By contrast, the exercise group reported a non-significant -2.3 ms mean SDNN decrease, suggesting that exercise cannot fully reverse the aging process but may preserve the deleterious effect of OSA on HRV (Schroeder *et al.*, 2003; Jandackova *et al.*, 2016).

This is the first study, to our knowledge, which analyzed the longitudinal effect of exercise training on HRV in OSA patients. Contrary to previous studies (Levy *et al.*, 1998; Stein *et al.*, 1999; Pichot *et al.*, 2005) and meta-analysis (Sandercock *et al.*, 2005) published in healthy subjects, parasympathetic tone did not increase in the exercise group after nine months of follow-up, despite a trend toward increasing in rMSSD, HF, and SD₁. This lower response may be explained by the fact that HRV was recorded during the night in the present trial while some authors reported that OSA may disturb the power spectrum analysis on nocturnal HRV (Yamaguchi *et al.*, 2014). However, others demonstrated that the HF band is not altered during the night in OSA patients (Vanninen *et al.*, 1996). Another explanation may be that the physical activity intensity was below a threshold from which no improvement in autonomic regulations appears (Pardo *et al.*, 2000; Pichot *et al.*, 2005), although still clinically significant. Indeed, Pardo *et al.* found a significant increase in HRV after cardiac rehabilitation particularly in patients who achieve a threshold of > 1.5 training METS increase while we found only a 0.7 rise in the present trial (Pardo *et al.*, 2000). Anyway, the significant difference observed between groups in TP, LF, and HF changes suggest that, even if community physical activity does not improve HRV in OSA patients, it may still prevent the marked impairment observed in controls.

Although the increase in exercise capacity did not correlate with OSA severity reduction, the enhancement in daily physical activity was correlated with improvement in nocturnal oxygen parameters. These results suggest that increasing daily MVPA should be more important than enhancing VO_{2peak} to reduce OSA severity. Moreover, significant correlations with medium effect sizes were found between changes in oxygen parameters and changes in TP indices, suggesting that hypoxemia may play a higher part in the HRV impairment than AHI (Sawatari *et al.*, 2016). Lastly, significant correlations were found between changes in all OSA severity parameters and mean RR, confirming that OSA puts the cardiovascular system under stress (Somers *et al.*, 2008).

Our study had some limitations. First, we assessed several HRV indices, which increase the possibility of chance findings. However, most of our results are consistent within the different methods of HRV analysis. Second, we may discuss the nocturnal ECG-Holter recording we used to analyze HRV in our trial while other trials usually preferred short-term (5-min) or long-term (24-hour) recordings. However, previous studies showed that night recordings enhance the reliability of the measurements by ensuring independence from environmental factors and allows better sensitivity in the changes of autonomic nervous system (Pichot *et al.*, 2000).

Third, we excluded 13 patients from our final analysis. However, Stein *et al.* reported that sometimes, higher HRV values does not mean better heart rate variability, particularly in elderly, due to cardiac erratic rhythm (Stein *et al.*, 2005). This was confirmed in the present trial since the excluded patients, with more than 0.7% premature beats (Kamath & Fallen, 1995), had abnormal HRV indices despite a preprocessing which corrected for non-sinusal beats. Furthermore, these exclusions avoided artificially increased HRV.

In conclusion, the results of this study showed that, community physical activity prevents the OSA-related cardiac autonomic decrease observed in patients with moderate OSA.

Thus, beyond AHI improvement, exercise may have prognosis implication in the management of moderate OSA, through a cardiovascular risk protection brought by oxygen consumption rise and cardiac autonomic function preservation. Further studies are needed to compare the effectiveness of exercise training versus CPAP or MAD on HRV parameters and long-term cardiovascular outcomes.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the participants for their commitment and their willingness, Arnaud Garcin for study coordination, Mathilde Donnat and Hayet Iddir for their involvement in the data management, and Audrey Laligant for the diet educational group sessions. We are grateful for the implication of the FFEPGV Loire clubs' leaders and sports instructors which made the study possible. We thank Resmed, and the Home Care Service Company Vivisol and Vitalaire for the loan of portable sleep monitoring.

SOURCES OF FUNDING

This project was funded by a joint grant from the French Minister of Industry (ANRT) and the non-profit French Federation for Physical Education and Voluntary Gymnastics (FFEPGV) through the CIFRE Convention #2014/0391, a grant from the University Hospital of Saint-Etienne and a grant from the Adène group.

CONFLICT OF INTEREST

We declare no competing interests for this study. The funders of the study had no role in the study design, data management, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit publication. Results of this study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine. The results of the present study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation.

REFERENCES

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2015;3(4):310-8.
3. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(7):841-58.
4. Lusina SJ, Kennedy PM, Inglis JT, McKenzie DC, Ayas NT, Sheel AW. Long-term intermittent hypoxia increases sympathetic activity and chemosensitivity during acute hypoxia in humans. *J Physiol*. 2006;575(Pt 3):961-70.
5. Abboud FM. The Walter B. Cannon Memorial Award Lecture, 2009. Physiology in perspective: The wisdom of the body. In search of autonomic balance: the good, the bad, and the ugly. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2010;298(6):R1449-67.
6. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(2):878-83.
7. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
8. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *American journal of epidemiology*. 1997;145(10):899-908.
9. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.
10. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;97(10):943-5.
11. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98(11):1071-7.
12. Roche F, Court-Fortune I, Pichot V et al. Reduced cardiac sympathetic autonomic tone after long-term nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol*. 1999;19(2):127-34.
13. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
14. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev*. 2011;15(6):343-56.
15. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2011;34(12):1631-40.
16. Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A, Inami T, Oh P, Bradley TD. Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial. *Eur Respir J*. 2016;48(1):142-50.
17. Pichot V, Roche F, Denis C et al. Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2005;15(2):107-15.

18. Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD et al. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *The American journal of cardiology*. 1998;82(10):1236-41.
19. Albinet CT, Boucard G, Bouquet CA, Audiffren M. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *European journal of applied physiology*. 2010;109(4):617-24.
20. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(7):1510-30.
21. 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. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(5):597-619.
22. Garet M, Degache F, Costes F et al. DAQIHF: methodology and validation of a daily activity questionnaire in heart failure. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(8):1275-82.
23. Kamath VM, Fallen EL. Correction of the heart rate variability signal for ectopics and missing beats. In: M Malik, Camm AJ editor. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc. ; 1995, pp. 75-85.
24. Pichot V, Roche F, Celle S, Barthelemy JC, Chouchou F. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol*. 2016;7:557.
25. Kamen PW, Krum H, Tonkin AM. Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clinical science*. 1996;91(2):201-8.
26. Myers G, Workman M, Birkett C, Ferguson D, Kienzle M. Problems in measuring heart rate variability of patients with congestive heart failure. *Journal of electrocardiology*. 1992;25 Suppl:214-9.
27. Tulppo MP, Makikallio TH, Takala TE, Seppanen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *The American journal of physiology*. 1996;271(1 Pt 2):H244-52.
28. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
29. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, Domitrovich PP, Gottdiener JS. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age and ageing*. 2009;38(2):212-8.
30. Jandackova VK, Scholes S, Britton A, Steptoe A. Are Changes in Heart Rate Variability in Middle-Aged and Older People Normative or Caused by Pathological Conditions? Findings From a Large Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2).
31. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*. 2003;42(6):1106-11.
32. Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP, Kleiger RE, Rottman JN. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *American heart journal*. 1999;138(3 Pt 1):567-76.
33. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005;37(3):433-9.
34. Yamaguchi K, Ohki N, Kobayashi M et al. Estimation of parasympathetic nerve function during sleep in patients with obstructive sleep apnea by instantaneous time-frequency analysis. *Sleep Med*. 2014;15(1):33-41.
35. Vanninen E, Tuunainen A, Kansanen M, Uusitupa M, Lansimies E. Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes. *Clin Physiol*. 1996;16(3):209-16.

36. Pardo Y, Merz CN, Velasquez I, Paul-Labrador M, Agarwala A, Peter CT. Exercise conditioning and heart rate variability: evidence of a threshold effect. *Clin Cardiol.* 2000;23(8):615-20.
37. Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M et al. Cumulative Hypoxemia During Sleep Predicts Vascular Endothelial Dysfunction in Patients With Sleep-Disordered Breathing. *Am J Hypertens.* 2016;29(4):458-63.
38. Somers VK, White DP, Amin R et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;52(8):686-717.
39. Pichot V, Roche F, Gaspoz JM et al. Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Medicine and science in sports and exercise.* 2000;32(10):1729-36.
40. Stein PK, Domitrovich PP, Hui N, Rautaharju P, Gottdiener J. Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2005;16(9):954-9.

Figure 1. Screening, randomization, follow-up and analysis.

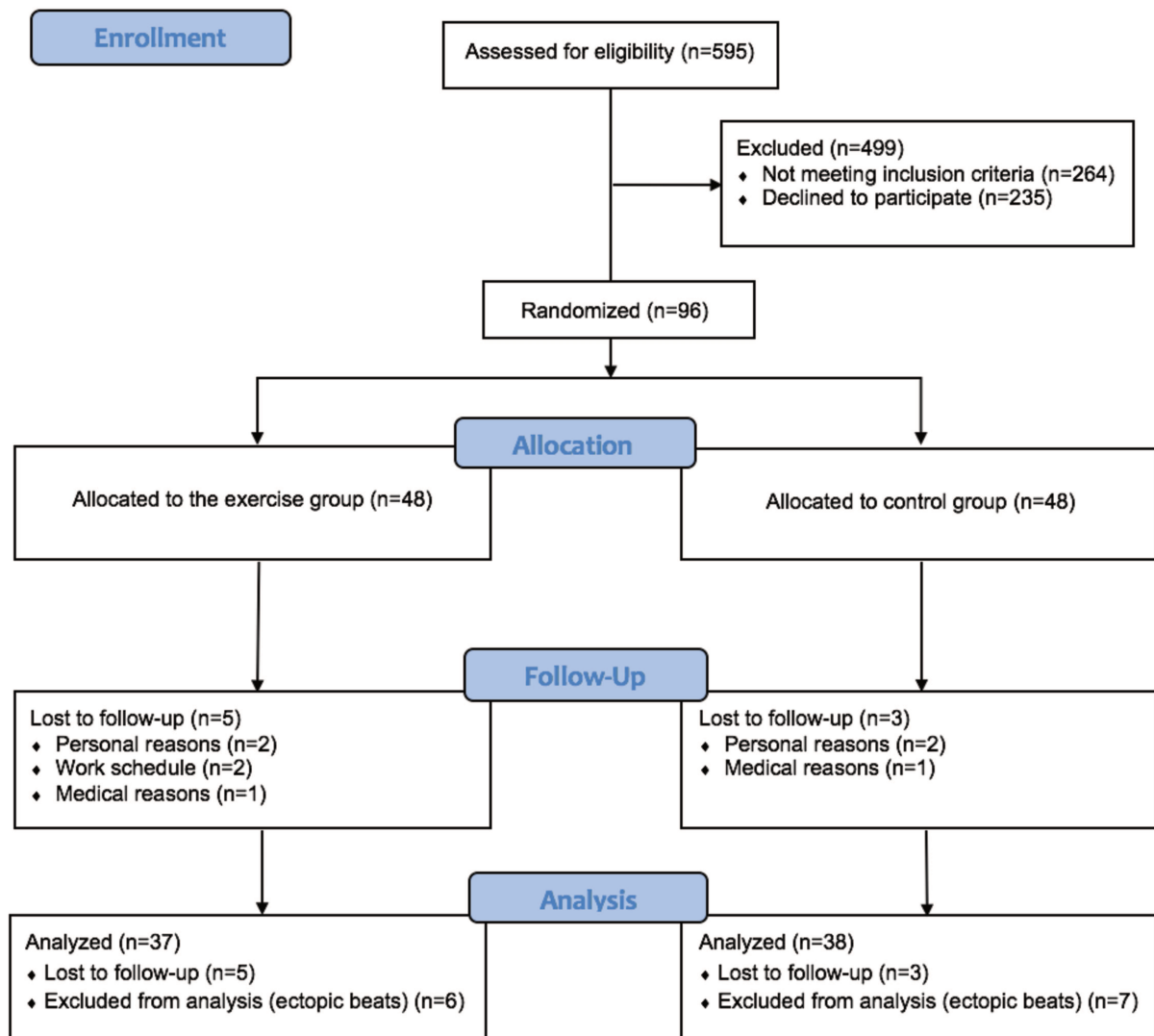
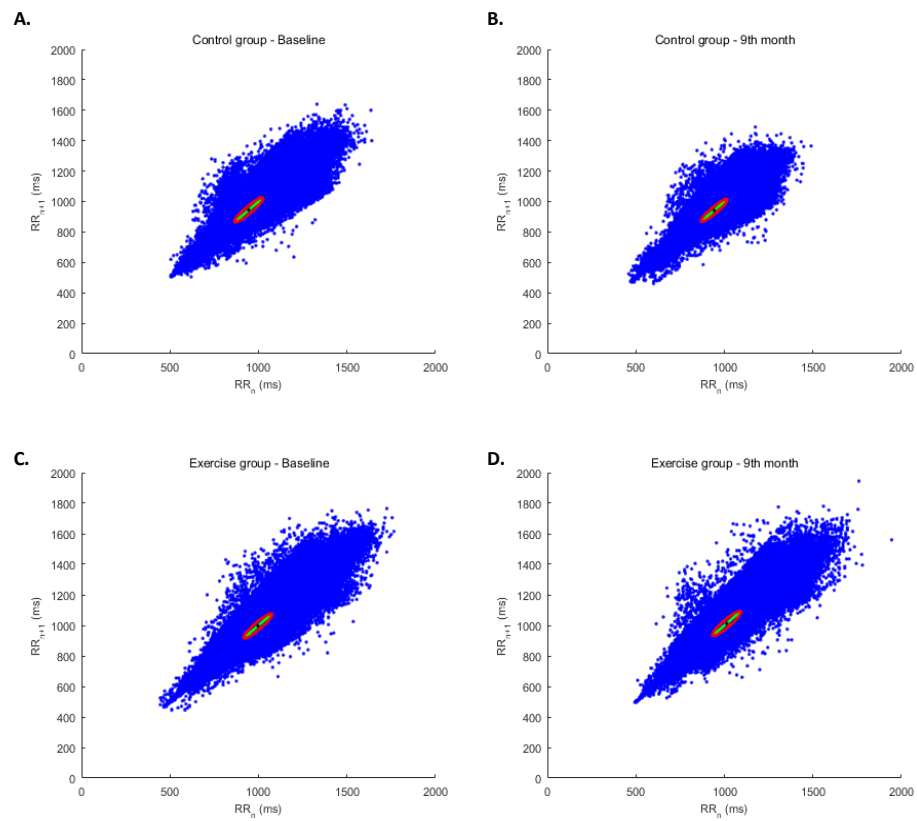


Figure 2. Poincaré plot before and after 9 months of follow-up in exercise and control group.



Each RR interval is plotted as a function of the previous interval, allowing calculation of changes in heart dynamics trends. Each plot summarizes the data for: the control group (n=38) at baseline (A) and at follow-up (B); the exercise group (n=37) at baseline (C) and at follow-up (D). Higher dispersion represents a better cardiac autonomic function which is calculated through SD_1 and SD_2 indices.

Table 1. Baseline participant characteristics.

Characteristics	Controls (N = 38)	Exercise (N = 37)
Age, years	62 ± 7	62 ± 6
Sex – men, %	20 (53%)	26 (70%)
Body-mass-index, kg.m ⁻²	28.6 ± 4.5	28.9 ± 3.7
Apnea-hypopnea index	21.0 ± 6.3	23.6 ± 8.3
VO _{2max} , % predicted	102 ± 18	102 ± 18
Cardiovascular history, %	9 (24%)	7 (19%)
Hypertension, %	26 (68%)	27 (73%)
Diabetes mellitus, %	6 (16%)	9 (24%)
Current smoker, %	6 (16%)	5 (13%)
Alcohol use, %	4 (10%)	3 (8%)
Current medication, %		
β-blocker	5 (13%)	4 (11%)
Other antihypertensive agent	17 (45%)	21 (57%)
Antithrombotic agent	10 (26%)	4 (11%)
Lipid-lowering agent	12 (32%)	13 (35%)
Insulin or Antidiabetic oral medication	3 (8%)	5 (14%)
Psychotropic agent	7 (18%)	8 (22%)
Hypothyroidism agent	1 (3%)	5 (13%)

Values are means ±SD (continuous variables) or percentage (categorical variables).

There were no significant differences between groups for baseline characteristics.

Alcohol use was defined by more than 2 drinks per day for women and more than 3 drinks for men.

VO_{2max}: maximal oxygen consumption.

Table 2. Nighttime heart rate variability in controls and exercise groups at baseline and follow-up.

	Controls (N=38)		Exercise (N=37)		P value	Adjusted P Value
	Baseline	Change at 9 months	Baseline	Change at 9 months		
Time-domain indices						
RR, ms	922 ± 101	11.4 ± 75.9	999 ± 131 ^{##}	9.0 ± 105.2	0.910 ‡	0.217
SDNN, ms	82.1 ± 20.8	-8.8 ± 18.8 ^{**}	82.3 ± 25.3	-2.5 ± 20.3	0.169 ‡	0.115
rMSSD, ms	29.4 ± 13.8	-2.0 ± 10.5	28.0 ± 14.7	2.4 ± 9.9	0.064 ‡	0.064
Frequency-domain indices						
TP, ln ms ²	7.78 ± 0.69	-0.19 ± 0.44 [*]	7.72 ± 0.72	0.06 ± 0.46	0.023 ‡	0.026
VLF, ln ms ²	7.28 ± 0.69	-0.16 ± 0.44 [*]	7.31 ± 0.70	0.03 ± 0.51	0.086 ‡	0.077
LF, ln ms ²	6.07 ± 0.98	-0.20 ± 0.54 [*]	6.20 ± 0.97	0.11 ± 0.50	0.011 ‡	0.015
HF, ln ms ²	5.08 ± 0.97	-0.21 ± 0.71	4.76 ± 0.98	0.15 ± 0.53	0.013 ‡	0.020
LFnu, ln %	4.23 ± 0.23	0.01 ± 0.15	4.29 ± 0.14	-0.02 ± 0.08	0.553 §	0.640
HFnu, ln %	3.26 ± 0.54	0.02 ± 0.39	3.17 ± 0.44	0.01 ± 0.22	0.938 §	0.783
LF/HF ratio, ln	1.42 ± 0.79	0 ± 0.49	1.59 ± 0.64	-0.04 ± 0.29	0.711 §	0.894
Poincaré indices						
SD ₁ , ms	21.2 ± 9.9	-2.7 ± 8.7	19.4 ± 10.4	2.3 ± 7.1	0.011 ‡	0.014
SD ₂ , ms	114 ± 28	-12.3 ± 27.5 ^{**}	113 ± 36	-1.5 ± 32.6	0.131 ‡	0.109
SD ₁ /SD ₂ ratio	0.19 ± 0.08	0 ± 0.08	0.17 ± 0.06	0.02 ± 0.05 ^{††}	0.040 §	0.124

Values are presented as mean ± SD and median (IQR). All Power spectral indices were transformed into natural logarithm (ln). ^{##} p<0.01 between groups at baseline.

Significant changes from baseline values to 9 months within groups: *p<0.05; **p<0.01 for paired *t*-test; ^{††}p<0.01 for Wilcoxon signed-rank test.

‡ P value from independent Student's *t* test for difference in change from baseline between groups. § p value from Mann-Whitney U test for difference in change from baseline between groups. Significant between-group differences are highlighted in bold.

P value were also adjusted for baseline value.

Table 3. Sleep and VO₂peak characteristics of the control and the exercise group at baseline and follow-up.

	Control group (N=38)		Exercise group (N=37)		P value
	Baseline	Change at 9 months	Baseline	Change at 9 months	
BMI, kg/m ²	28.6 ± 4.5	0.3 ± 1.0	28.9 ± 3.7	-0.1 ± 0.9	0.257 §
AHI, events / hr	21.0 ± 6.3	0.1 ± 7.2	23.6 ± 8.3	-3.5 ± 9.6 ^{††}	0.011 §
ODI, events / hr	22.0 ± 7.6	-0.1 ± 7.8	23.2 ± 8.6	-1.6 ± 8.6	0.170 §
Mean SpO ₂ , %	92.4 ± 1.5	-0.6 ± 1.3 ^{††}	92.0 ± 1.3	-0.3 ± 1.2	0.438 §
Min SpO ₂ , %	80.4 ± 5.0	-1.4 ± 5.0	81.3 ± 4.8	0 ± 3.2	0.106 §
SpO ₂ <90%, %	11.5 ± 18.3	4.3 ± 19.7 ^{††}	11.2 ± 12.0	1.4 ± 15.8	0.078 §
VO ₂ peak, mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹	22.7 ± 5.7	0.2 ± 2.5	23.9 ± 6.3	2.4 ± 2.9 ^{***}	0.001 ‡
MVPA, MET-min/week	3043 ± 2194	202 ± 1115	3475 ± 2424	831 ± 1968 ^{**}	0.025 §

BMI, body mass index; AHI, apnea hypopnea index; ODI, oxygen desaturation index; SpO₂, pulse oxygen saturation; VO₂peak, peak oxygen consumption.

Data are mean ± SD. Significant changes from baseline values to 9 months within groups: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 for paired *t*-test; †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 for Wilcoxon signed-rank test.

‡ p value from independent Student's *t* test for difference in change from baseline between groups. § p value from Mann-Whitney U test for difference in change from baseline between groups. Significant between-group differences are highlighted in bold.

Table 4. Correlations between change in exercise capacity, heart rate variability indices and OSA severity

	ΔVO_{2peak}	$\Delta MVPA$	ΔRR	$\Delta SDNN$	$\Delta rMSSD$	ΔTP	ΔHF	$\Delta LFnu$	$\Delta HFnu$	$\Delta LF/HF$	ΔSD_1	ΔSD_2
ΔVO_{2peak}		0.028	0.009	0.176	0.138	0.103	0.198	-0.236	0.215	-0.201	0.118	0.126
$\Delta MVPA$			0.082	-0.029	0.024	0.158	0.057	-0.007	0.041	-0.116	0.067	0.014
ΔAHI	-0.153	-0.004	-0.290	0.137	0.048	0.039	0.079	0.063	0.003	0.073	-0.041	0.097
ΔODI	-0.199	0.008	-0.296	0.167	0.109	0.075	0.148	0.024	0.048	0.083	0.083	0.127
ΔSpO_{2mean}	0.091	0.241	0.386	0.133	0.014	0.352	0.066	0.110	-0.105	0.027	0.046	0.208
$\Delta \% SpO_2 < 90\%$	-0.159	-0.316	-0.361	-0.105	-0.007	-0.344	-0.097	-0.029	0.073	0.042	-0.034	-0.161

Significant correlations were in bold: $p < 0.05$.

3. Étude 3 – Questionnaire de BERLIN versus STOP-BANG dans le dépistage clinique du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (Abstract)

Cette étude a fait l'objet d'une communication affichée lors du congrès de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) en Novembre 2015.

Les données de ce travail de recherche ont été acquises au cours de la première année d'évaluation pour éligibilité de l'étude EXESAS.

Berger M, Labeix P, Hupin D, Barthélémy J-C, Sforza E, Roche F. Questionnaire de Berlin versus STOP-BANG dans le dépistage clinique du syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Médecine du Sommeil : 41 13(1):46 March 2016.

3.1. Résumé

Objectif : Le but de cette étude était de déterminer le questionnaire le plus pertinent (Berlin ou STOP-BANG) afin de dépister le Syndrome d'Apnée Hypopnée Obstructive du Sommeil (SAHOS) dans une population française se plaignant de troubles du sommeil.

Méthode : Les données ont été collectées auprès de 111 personnes âgées de 40 à 80 ans (âge moyen : 62 ± 7 ans) ayant réalisé une polygraphie ventilatoire au sein du CHU de Saint-Etienne en 2015. Tous les patients ont complété le questionnaire de Berlin et 54 personnes ont également complété le questionnaire STOP-BANG. Le risque estimé par ces deux questionnaires a été comparé au diagnostic de SAHOS établi à partir de la polygraphie ventilatoire réalisée en ambulatoire.

Résultats : Au sein de la population étudiée, 99 sujets (86,1%) avaient un index d'apnées hypopnées (IAH) ≥ 5 , 69 (60,1%) un IAH ≥ 15 et pour 27 d'entre eux (23,5%) l'IAH était ≥ 30 . L'IAH moyen était de $22,1 \pm 18,4$ avec un index de désaturation en oxygène moyen à $19,3 \pm 16,7$. Le questionnaire de STOP-BANG présentait une bonne sensibilité (94,4%) mais une spécificité très faible (17,6%) pour un IAH ≥ 15 . En revanche, le questionnaire de Berlin présentait une sensibilité plus faible (71,4%) et une spécificité un peu plus élevée (31,1%).

Conclusion : Le questionnaire STOP-BANG devrait être privilégié en dépistage clinique par rapport au questionnaire de Berlin mais sa spécificité reste très faible. Il paraît important de trouver d'autres outils cliniques afin de dépister le SAHOS dans la population générale.

3.2. Poster congrès SFRMS 2015

QUESTIONNAIRE DE BERLIN VERSUS STOP-BANG DANS LE DEPISTAGE CLINIQUE DU SYNDROME D'APNÉE OBSTRUCTIVE DU SOMMEIL

M. BERGER^{1,2,4}, MSc, P. LABEIX^{1,3}, MSc, D. HUPIN^{1,2}, MD, MSc, J-C BARTHÉLÉMY^{1,2,4}, MD, PhD, E. SFORZA^{1,2}, MD, PhD, F ROCHE^{1,2}, MD, PhD

1. Centre VISAS, Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice, CHU Saint Etienne, France
2. SNA-EPIS, EA 4607, CHU de Saint-Etienne, Université Jean Monnet, COMUE Lyon, France
3. Laboratoire de Physiologie de l'Exercice, EA 4338, UJM, COMUE Lyon, France
4. Fédération Française d'Education Physique et de Gymnastique Volontaire

Contact : Mathieu BERGER, CHU Nord Saint-Etienne, Centre VISAS, 42055 Saint-Etienne Cedex 2. mathieu.berger@univ-st-etienne.fr



OBJECTIF

Le Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil (SAOS) touche jusqu'à 5% de la population générale mais reste largement sous-diagnostiqué. Ainsi, **85% des patients avec des signes cliniques de SAOS significatifs restent non-diagnostiqués.**

Le but de cette étude était de **déterminer le questionnaire le plus pertinent** (Berlin ou STOP-BANG) afin de dépister plus facilement le SAOS dans une population française se plaignant de troubles respiratoires du sommeil.

MÉTHODE

Les données ont été collectées auprès de 111 personnes âgées de 40 à 76 ans ayant réalisé une polygraphie ventilatoire au sein du CHU de Saint-Etienne en 2015 dans le cadre d'une étude sur le bénéfice d'un programme d'activité physique FFEPGV sur l'apnée du sommeil.

Tous les patients ont complété :

- ❖ le questionnaire de Berlin
- ❖ le questionnaire STOP-BANG

Le risque estimé par ces deux questionnaires a été comparé au diagnostic de SAOS établi à partir de la polygraphie ventilatoire réalisée en ambulatoire :

- Un score ≥ 2 au Berlin a été défini comme positif
- Un score ≥ 3 au STOP-BANG a été défini comme positif

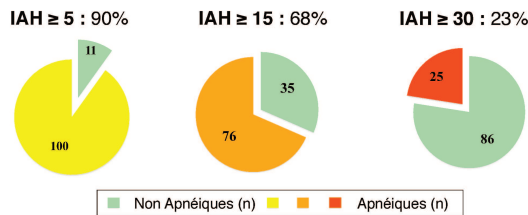
1. Caractéristiques des patients (m \pm ET)

	Tous	IAH < 15	IAH ≥ 15
N (M)	111 (69)	35 (18)	76 (51)
Age	61,4 \pm 7,5	59,3 \pm 7,6	62,3 \pm 7,3*
IMC (kg.m ⁻²)	28,4 \pm 4,8	27,9 \pm 4,9	28,6 \pm 4,8
IAH	23,5 \pm 17,6	7,3 \pm 3,8	30,9 \pm 16,4***
IDO	22,2 \pm 16,2	9,1 \pm 7,6	28,0 \pm 16,5***
Epworth	8,6 \pm 4,1	8,6 \pm 3,8	8,7 \pm 4,3
ISI	12,5 \pm 5,7	11,9 \pm 5,9	12,7 \pm 5,6
Berlin	1,9 \pm 0,8	1,8 \pm 0,8	1,9 \pm 0,8
STOP-BANG	4,3 \pm 1,5	3,6 \pm 1,5	4,7 \pm 1,4***

ISI : Index de sévérité d'insomnie ; * p < 0,05 ; *** p < 0,001

RÉSULTATS

2. Proportion d'apnéiques dans la population étudiée.



3. Paramètres de prédiction pour les questionnaires de Berlin et STOP-BANG.

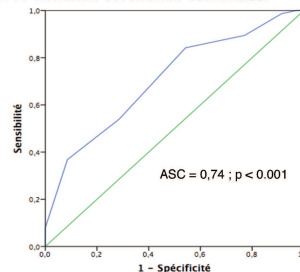
	BERLIN		STOP-BANG	
AHI ≥ 15 (%)				
Toute la population				
Sensibilité	68,4	89,5		
Spécificité	28,6	22,9	Exactitude	68,5
VPP	67,5	55,9	71,6	
VPN	29,4	50,0		
AHI ≥ 30 (%)				
Toute la population				
Sensibilité	64,0	100		
Spécificité	29,1	18,6	Exactitude	36,9
VPP	20,8	36,9	26,3	
VPN	73,5	100		

4. Comparaison des paramètres de prédiction en fonction du sexe

AHI ≥ 15 (%)	BERLIN		STOP-BANG #	
	♂	♀	♂	♀
Sensibilité	64,7	76,0	94,1	80,0
Spécificité	22,2	35,3	27,8	58,3
VPP	70,2	63,3	78,7	66,7
VPN	18,2	50,0	62,5	58,3
Exactitude	53,6	59,5	76,8	64,3

score de 4 pour les hommes et 3 pour les femmes

5. Courbe ROC pour le questionnaire STOP-BANG et un seuil d'IAH ≥ 15 hommes et femmes confondus.



ASC : aire sous la courbe

CONCLUSION

Le questionnaire STOP-BANG devrait être privilégié en dépistage clinique par rapport au questionnaire de BERLIN mais sa spécificité reste faible, notamment chez les hommes.

Il paraît important de trouver d'autres outils cliniques afin de dépister le SAOS dans la population générale.

4. Étude 4 – Bénéfice de la réhabilitation cardiaque sur le SAHOS et l'activité du SNA chez des patients post-infarctus

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans *Journal of Clinical Sleep Medicine* en mars 2018 (in press).

4.1. Résumé

Contexte : Alors que le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est amélioré par l'activité physique dans la population générale, aucune étude ne l'a démontré chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde (IDM).

Objectif : Nous avons cherché à déterminer si la réhabilitation cardiaque peut être bénéfique pour les patients ayant subi un IDM en termes de sévérité du SAHOS et d'activité du système nerveux autonome (SNA).

Méthode : Les patients issus du programme ambulatoire de réhabilitation cardiaque du CHU de St-Etienne ont été inclus de manière consécutive. L'index d'apnées-hypopnées calculé à partir de la respiration dérivée de l'ECG (IAH_{EDR}) a été obtenu à partir d'un enregistrement Holter ECG nocturne. À partir de l'IAH_{EDR}, les patients étaient classés comme normal ou souffrant d'un SAHOS léger, modéré ou sévère (<5, 5–14, 15–29, ≥ 30, respectivement). Une épreuve d'effort cardio-respiratoire et une mesure du baroréflexe spontané (BRS) étaient réalisées en début et en fin de réadaptation cardiaque et évaluaient respectivement la $\dot{V}O_{2max}$ et le SNA.

Résultats : Parmi les 105 patients coronariens et apnéiques inclus (95 hommes, 55 ± 12 ans), 100 avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire (98%) et 51% présentaient un dysfonctionnement du SNA. Étonnamment, 65% de ces patients SAHOS étaient exempts de symptômes diurnes classiques généralement associés au SAHOS. En réponse à la réhabilitation cardiaque, l'IAH_{EDR} a diminué significativement seulement chez les patients atteints de SAHOS sévère (-9,3 ± 9,5 ; p < 0,0001). La diminution était encore plus importante lorsque le BRS et la $\dot{V}O_{2max}$ augmentait de plus de 20% par rapport aux valeurs basales (-11,6 ± 9,1 ; p < 0,001).

Conclusion : Chez des patients post-IDM, le SAHOS sévère est significativement amélioré après deux mois de réhabilitation cardiaque. Raviver l'activité du SNA par l'activité physique pourrait être une des clés de réponse à la recherche d'une alternative aux dispositifs thérapeutiques actuels du SAHOS.

4.2. Article publié

Journal of Clinical Sleep Medicine Obstructive sleep apnea syndrome in cardiac rehabilitation patients --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JC-17-00387R2
Full Title:	Obstructive sleep apnea syndrome in cardiac rehabilitation patients
Short Title:	Obstructive sleep apnea syndrome in cardiac rehabilitation patients
Article Type:	Original Articles
Keywords:	Obstructive sleep apnea syndrome; Coronary artery disease; Physical Activity; Cardiac rehabilitation; Autonomic Nervous System
Corresponding Author:	David Hupin, MD PhD University hospital of Saint-Etienne Saint-Etienne, Rhône-Alpes FRANCE
Corresponding Author's Institution:	University hospital of Saint-Etienne
First Author:	David HUPIN, MD, PhD
Order of Authors:	David HUPIN, MD, PhD Vincent Pichot, PhD Mathieu Berger, MSc Emilia Sforza, MD, PhD Jérémy Raffin, MSc Cécile Lietar Erkan Poyraz Delpine Maudoux Jean-Claude Barthélémy, MD, PhD Frédéric Roche, MD, PhD
Manuscript Region of Origin:	FRANCE
Abstract:	<p>Background: While regular physical activity improves obstructive sleep apnea (OSA) syndrome in the general population, this was not assessed in post-myocardial infarction (MI) patients in a rehabilitation setting (coronary artery disease, CAD).</p> <p>Objective: We aimed to determine if cardiac rehabilitation may benefit post-MI patients in terms of OSA disease and associated autonomic nervous system (ANS) activity.</p> <p>Methods: Consecutive post-MI patients participating in the ambulatory cardiac rehabilitation program of St-Etienne University Hospital were included in this study. The apnea-hypopnea index calculated from ECG-derived respiration (AHIEDR) was obtained through nocturnal Holter ECG recordings. According to AHIEDR, patients were classified as normal, mild, moderate or severe OSA (<5, 5-14, 15-29, ≥30, respectively). Physiological performance (peak VO₂) was established through cardiopulmonary exercise testing. ANS activity was evaluated through spontaneous baroreflex sensibility as well as heart rate variability analysis.</p> <p>Results: Out of the 105 CAD patients suffering OSA included (95 men, 55.2±12.4 years), 100 had at least one cardiovascular risk factor (98%) and 51% had an ANS dysfunction. Surprisingly, 65% of these OSA patients were free of classical diurnal symptoms usually associated with sleep apnea. In response to cardiac rehabilitation, AHIEDR decreased significantly (-9.3±9.5, p<0.0001) only in severe OSA patients, and the decrease was even greater when peak VO₂ and baroreflex sensibility improved beyond 20% compared to basal values (-11.6 ±9.1, p<0.001).</p> <p>Conclusion: Severe OSA in CAD patients is significantly improved after 2 months of cardiopulmonary rehabilitation. Reviving ANS activity through physical activity might be a target for complementary therapy of OSA in CAD patients.</p>
Suggested Reviewers:	Jari Antero Laukkanen, MD, PhD

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	<p>University of Eastern Finland jariantero.laukkanen@uef.fi International expert about autonomic nervous system and cardiac rehabilitation</p>
	<p>Marie-Christine Iliou, MD Corentin Celton Hopital, Paris marie-christine.iliou@ccl.aphp.fr International expert on cardiac rehabilitation. French leader of the work group about cardiac rehabilitation optimization.</p>
	<p>Virend Somers, MD, PhD Mayo Clinic Minnesota somers.virend@mayo.edu International expert on sleep apnea</p>
Opposed Reviewers:	
Response to Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Can you confirm that the manuscript has been submitted solely to this journal and is not published, in press, or submitted elsewhere?	Yes
Can you confirm that all the research meets the ethical guidelines, including adherence to the legal requirements of the study country?	Yes
Is the corresponding author a member of the AASM?	No
If the corresponding author is a member of the AASM, please provide your membership number (if known).	
Has this manuscript been previously submitted to JCSM?	No
Each issue of JCSM contains two continuing medical education (CME) articles. If a manuscript is selected for CME, the corresponding author will be notified 2-3 months prior to the issue being published and must provide a one-sentence educational objective, 5 multiple-choice questions and a Conflict of Interest form for each author. Should your manuscript be accepted, do you want it to be considered for CME?	Yes

Obstructive sleep apnea syndrome in cardiac rehabilitation patients

David HUPIN, *MD, PhD*^{a,b}, Vincent PICHOT, *PhD*^{a,b}, Mathieu BERGER, *MSc*^b, Emilia SFORZA, *MD, PhD*^{a,b}, Jérémy RAFFIN, *MSc*^b, Cécile LIETAR^c, Erkan POYRAZ^c, Delphine MAUDOUX^{a,b}, Jean-Claude BARTHELEMY, *MD, PhD*^{a,b}, Frédéric ROCHE, *MD, PhD*^{a,b}

Author affiliations:

^a EA SNA EPIS 4607, Autonomic Nervous System, University of Lyon, University Jean Monnet, Saint-Etienne, France

^b Department of Clinical and Exercise Physiology, University Hospital of Saint-Etienne, France

^c Jacques Lisfranc Medical Faculty, University of Lyon, University Jean Monnet, Saint-Etienne, France

Correspondence author:

Dr David Hupin

CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord

Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice

Centre VISAS

42055 Saint-Etienne Cedex 2

France

E-mail: d.hupin@orange.fr

All authors have seen and approved the manuscript.

Funding

None

Conflict of interest

None

Ethical approval: Participants gave informed consent before taking part. The French ethics committee (*IRBN362016/CHUSTE*) and the national commission for informatics and liberties (*CNIL1827279*) approved the study.

Word count (not including references, table and figure legends): 2610

Abstract word count: 250

Table: 2

Figures: 2

Abstract

Background: While regular physical activity improves obstructive sleep apnea (OSA) syndrome in the general population, this was not assessed in post-myocardial infarction (MI) patients in a rehabilitation setting (coronary artery disease, CAD).

Objective: We aimed to determine if cardiac rehabilitation may benefit post-MI patients in terms of OSA disease and associated autonomic nervous system (ANS) activity.

Methods: Consecutive post-MI patients participating in the ambulatory cardiac rehabilitation program of St-Etienne University Hospital were included in this study. The apnea-hypopnea index calculated from ECG-derived respiration (AHI_{EDR}) was obtained through nocturnal Holter ECG recordings. According to AHI_{EDR}, patients were classified as normal, mild, moderate or severe OSA (<5, 5-14, 15-29, ≥30, respectively). Physiological performance (peak VO₂) was established through cardiopulmonary exercise testing. ANS activity was evaluated through spontaneous baroreflex sensibility as well as heart rate variability analysis.

Results: Out of the 105 CAD patients suffering OSA included (95 men, 55.2±12.4 years), 100 had at least one cardiovascular risk factor (98%) and 51% had an ANS dysfunction. Surprisingly, 65% of these OSA patients were free of classical diurnal symptoms usually associated with sleep apnea. In response to cardiac rehabilitation, AHI_{EDR} decreased significantly (-9.3±9.5, $p<0.0001$) only in severe OSA patients, and the decrease was even greater when peak VO₂ and baroreflex sensibility improved beyond 20% compared to basal values (-11.6 ±9.1, $p<0.001$).

Conclusion: Severe OSA in CAD patients is significantly improved after 2 months of cardiopulmonary rehabilitation. Reviving ANS activity through physical activity might be a target for complementary therapy of OSA in CAD patients.

Keywords

Obstructive sleep apnea syndrome; Coronary artery disease; Physical activity; Cardiac rehabilitation; Autonomic nervous system

1 Introduction

Almost one in two CAD patients may suffer OSA,¹ and more than one million new myocardial infarctions occur each year in Europe and USA combined, with a yearly incidence rate of approximately 200 cases per 100,000 people.²

OSA is not an isolated disease. On the contrary, it is associated with as much as 87% of cases with metabolic syndrome,³ hypertension, obesity and diabetes. Interestingly, after adjustment for the five criteria of metabolic syndrome, OSA appears as the main risk factor (RR=9.1 [IC 95%: 2.6-31.2]) of cardiac morbidity and mortality.³

Surprisingly, while noncoronary patients most often display clear OSA symptoms, coronary patients do not present such strong clinical evidence. So it should be challenged systematically in that population in spite of the lack of clear symptoms such as ronchopathy or diurnal drowsiness. This failure to express symptoms is not clearly understood. The lack of symptoms does not prevent OSA from being a strong risk factor, but it may limit the ability to convince patients to obtain long-term CPAP treatment.^{1,3,4-6} For those who agree, adherence is poor.⁷ To protect the patient, while presenting some relief for moderate obstructive OSA, mandibular advancement devices can be proposed however without full health benefits. Alternative therapeutic approaches to CPAP still need to be elaborated.

Physical activity (PA) appears to be such an alternative.⁸ It was demonstrated to be efficient in a small sample size in the general population with an AHI decreased almost 24% (from 32.2 to 24.6).⁹ However, such an approach was never evaluated in post-myocardial infarction (MI) patients.

Associated benefits may also reflect the positive effect of PA on autonomic nervous system (ANS) activity, an established strong predictor of cardiac morbidity and mortality,^{10,11} particularly through its parasympathetic side as assessed by heart rate variability (HRV) and baroreflex sensitivity (BRS). PA may also help equilibrate ANS activity by an antioxidant effect in decreasing reactive oxygen species (ROS).¹² In this view, ROS have been demonstrated to increase sympathetic outflow from sympathetic ganglia¹³ as well as through an increase in central action of angiotensin at the level of the rostral ventrolateral medulla.¹⁴ Globally, PA acts in fuelling a virtuous circle including clinical and biological substrates, while OSA induces a vicious circle by decreasing parasympathetic activity and increasing sympathetic nerve activity and associated ROS.¹⁵

2 Materials and methods

2.1. Population

The population consisted of post-MI patients referred between January 2014 and December 2015 and between 7 to 21 days following the MI event to the cardiac rehabilitation clinic run by the Clinical Physiology Exercise Department of the University Hospital.¹⁶ The local ethics committee (*IRBN362016/CHUSTE*) and the National Commission for Information Technology and Civil Liberties (*CNIL1827279*) approved the study. All patients gave their informed consent to participate in the study.

2.2. Cardiac rehabilitation

Performance was measured through an initial and final incremental symptom-limited cardiopulmonary exercise test (CPET) performed on a cycloergometer to describe the profile of physiological variables, including maximal oxygen consumption (peak VO_2), and to assess the metabolic threshold. The criteria for maximal exercise intensity were a respiratory exchange ratio of more than 1.1 and a final blood lactic acid level of more than 8 mmol/l. Between these two CPETs, the patients benefited from a two-month multimodal supervised training session, three times per week, including physical training, PA teaching, and nutrition counselling.¹⁶ Physical training itself combined endurance and dynamic exercises. Endurance training was obtained through a 45-min exercise session on a cycloergometer, preceded by a 5-min warm-up and followed by a 5-min recovery. If maximal CPET power output was less than 60 W, the warm-up was administered carefully without any resistance; otherwise it was set at 30% maximal power output. Through the sessions, training intensity was progressively increased, adding 10 W every 5 sessions, according to clinical tolerance in order to reach the metabolic threshold. If the metabolic threshold was not reached during the initial CPET, maximal training intensity was set to 50% of the CPET maximal power output. Dynamic resistance training was performed using wrist weights elastic bands and a weight bench, with 10-15 repetitions of 10 types of movements at low intensity, and at around 40% of maximal strength. Equilibrium, flexibility and relaxation were included in the programme.

2.3. OSA measurement using ECG-derived respiration (EDR)

OSA was measured through EDR computed from the analysis of an ECG Holter recording done over the night. This was measured before entering and after leaving the rehabilitation programme. EDR allows to assess apnea and hypopnea, identifying variations in ECG morphology induced by OSA, mainly the height and width of the QRS wave.¹⁷ This did not

allow classification between central or obstructive apnoea, but rather it gives a combined number of central and obstructive apnea and hypopnea. The methodology was previously validated in a cohort of cardiac heart failure (CHF) patients studied with polysomnography.¹⁷

2.4. BRS as a measure of cardiac parasympathetic activity

We measured spontaneous relative variations in blood pressure and R-R interval length to assess the response of the parasympathetic arm of the ANS by measuring simultaneously ECG and a plethysmographic value of blood pressure.^{10,15,18} The data were recorded over a 15-min period on a subject lying at rest. The slope of each continuous ascending blood pressure lasting at least 3 beats against the change in R-R interval length gave the slope change in R-R per mm Hg. The slopes were averaged to give a representative slope considered as the spontaneous baroreflex measurement.¹⁹ The number of sequences, in itself a marker of BRS activity, was also calculated. The cut-off point for BRS slope (ms/mmHg) was set to reference values from the literature: ≥ 7 ms/mmHg for healthy adults and ≥ 3 ms/mmHg for CHF patients.²⁰

2.5. HRV analysis

HRV indices were measured from 24-h ECG Holter recordings (Vista, Novacor, Rueil-Malmaison, France) using HRVanalysis free software.²¹ Each R-R interval was visually validated, and isolated artefacts and extrasystoles were interpolated using a spline cubic method. Indices extracted were mean R-R, mean heart rate, time and frequency domain indices. Time-domain indices were calculated as SDNN (ms, standard deviation of normal R-R intervals), SDANN (ms, standard deviation of the mean of all normal R-R intervals for 5-min segments), SDNNIDX (ms, mean of the standard deviation of all normal R-R intervals for all 5-min segments), RMSSD (ms, square root of the mean squared differences of successive R-R intervals), and pNN50 (percentage of differences between adjacent normal R-R intervals more than 50 ms).²² For Fourier analysis, the R-R signal was previously resampled at 4 Hz. Fourier indices were calculated as ultra-low frequency (ms^2 , <0.0033 Hz), very-low frequency (ms^2 , between 0.0033 and 0.04 Hz), low frequency (LF; ms^2 , from 0.04 to 0.15 Hz), high frequency (HF; ms^2 , from 0.15 to 0.40 Hz), and total power (TP; up to 0.40 Hz).

2.6. Statistical analysis

Descriptive statistics of patients' characteristics are shown as mean \pm standard deviation (mean \pm SD). Chi-square was used for qualitative variables and Students *t*-test, or Wilcoxon test, for quantitative variables as appropriate. Statistics were performed on R (R development Core

Team, 2016). Comparison of intragroup data before and after the rehabilitation period were analysed using *t*-test, OSA intergroup analysis was performed using Mann-Whitney test. The significance value was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Patients' characteristics

A cohort of consecutive 105 post-MI patients, 55.2 (12.4, 29-81) years old and 96 (91%) males, were included in the study (Table 1). They suffered from 1-vessel ($n=68$; 65%), 2-vessels ($n=24$; 23%), or 3-vessels ($n=13$; 12%) disease. Most, 93 (88%), had benefited from a coronary revascularisation through percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting. The remaining 12 (12%) patients had coronary artery bypass graft. One hundred (98%) had at least one cardiovascular risk factor, and 59 (56%) were overweight ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$). OSA was abnormal in all the patients ($AHI_{EDR} > 5$): 16 were mild (15%), 52 were moderate (50%) and 37 were severe (35%). As many as 68 (65%) of the 105 OSA patients were asymptomatic, not complaining about snoring, diurnal drowsiness, nocturia, morning headache, or low libido. Weights of the 3 groups were not statistically different between the beginning and the end of the cardiac rehabilitation: -0.1 kg in the mild, -0.5 kg in the moderate and -0.1 kg in the severe OSA group. Peak VO_2 was improved by 15.4% in mild ($+3.3 \pm 6.4 \text{ ml/min/kg}$, $p=0.01$), 16.8% in moderate ($+3.4 \pm 6.4 \text{ ml/min/kg}$, $p < 0.0001$) and 24.9% in severe OSA patients ($+5 \pm 7 \text{ ml/min/kg}$, $p < 0.000001$) at the end of the training cardiac rehabilitation programme. There was no significant difference between groups ($p > 0.05$).

- Please insert Table 1 -

3.2. Effects of PA on OSA

Few subjects (23%) were engaged in a regular sport and there was an inverse relationship between sport practice and OSA severity. Mild and moderate OSA patients were more likely to practice a sport than severe OSA patients. Sport concerned 25%, 17.3% and 2.7% of mild, moderate and severe OSA patients, respectively, at the inclusion in the study (Table 1). The training rehabilitation programme resulted in a significant reduction in AHI_{EDR} (-9.26 ± 9.5 , $p < 0.00001$) only for severe OSA patients presenting with an initial $AHI_{EDR} \geq 30$ (Table 2 and Figure 1). In these 37 patients, the decrease correlated with adherence to the rehabilitation programme, with a mean AHI_{EDR} decrease reaching -11.55 ± 9.1 ($p < 0.001$) when they practiced 20 sessions. There was no significant decrease in AHI_{EDR} for mild ($+0.3 \pm 5.4$, $p=0.5$) and moderate OSA patients (-0.9 ± 6.9 , $p=0.3$).

- Please insert Table 2 and Figure 1 -

3.3. Effects of PA on ANS

BRS was less than 7 ms/mmHg and 3 ms/mmHg in 52 (50%) and 13 (12%) patients, respectively, at the inclusion of the study. They were 37 (35%) and 9 (9%) at the end of the study. Thirteen (76%) out of 17 CHD patients had an ANS major dysfunction (SBR<3 ms/mmHg) before cardiac rehabilitation and they were 9 (53%) at the end of the rehabilitation. The training rehabilitation programme showed a significant increase in BRS slope ($+3.3\pm 7.4$, $p=0.004$) only for severe OSA patients presenting with an initial $AHI_{EDR} \geq 30$ (Table 2 and Figure 2). This increase was still correlated with adherence to the rehabilitation programme, with a mean BRS slope increase reaching $+3.8\pm 4.9$ ($p<0.001$) when they practiced 20 sessions. There was no significant increase of BRS for mild ($+0.3\pm 4.6$, $p=0.5$) and moderate ($+1\pm 7.5$, $p=0.09$) OSA patients. ANS indices (SDNN, RMSSD and LF/HF) did not improve at the end of the rehabilitation, even for the severe OSA group ($p>0.05$).

- Please insert Table 2 and Figure 2 -

4. Discussion

In post-MI patients, eight weeks of monitored physical training appears to be a powerful tool to decrease SRBD severity of severe OSA patients. Improved ANS equilibrium may be the cornerstone of the obtained AHI reduction. By improving AHI, physical training may thus be appropriate to reduce the impact of SRBD and its subsequent complications in CAD patients.

4.1. Relationship between OSA and ANS

From the Framingham^{23,24} and Zutphen²⁵ cohort studies, ANS activity has been established as an important predictor of cerebrovascular and cardiovascular risk factors. Low SBR was also a predictor of post-MI mortality in a follow-up study.¹⁰ OSA is strongly related to ANS parasympathetic activity impairment as demonstrated in the PROOF cohort,^{26,27} with a strong association with diurnal spontaneous SBR (OR: 0.94, 95 % CI: 0.90–0.98, $p<0.01$).²⁸ This means that the nocturnal excess of sympathetic activity associated with the apnea-hyponea event measured through arterial stiffness²⁹ or HRV disturbances during the event³⁰ is reflected in ANS daily values.^{28,31} Also associated with OSA, spectral analysis of R-R variability showed an increase in both LF normalised units and in the ratio of low to high frequency.³² In this way,

nocturnal ventilatory alterations may contribute to the increased incidence of cardiovascular complications in sleep disorders.

Thus, ANS rebalancing may be a mighty actor in cerebrovascular and cardiovascular improvement in OSA. As a matter of fact, parasympathetic activity is a potent regulator of established cardiovascular risk factors, such as hypertension,^{31,33} dyslipidemia,³⁴ excess weight,³⁵ insulin,³⁶ and systemic low grade inflammation.³⁷ The role of exercise³⁸ as well as of chronic subclinical inflammation³⁹ on insulin needs to be also reported. The parasympathetic increase in response to physical training is well established in sports,^{40,41} in the general population,⁴² and in animal models⁴³ where it was shown to be a potent protector against sudden cardiac death.

In post-MI myocardial disease, an elevated BRS value, a strong indicator of parasympathetic activity and a potent predictor of survival, even compensated for the risk associated with a severely decreased left ventricular ejection fraction.^{12,14} Interestingly, the cardiac rehabilitation programme very significantly improved BRS in our post-MI patients and ANS activity increases through training is known to improve definitively survival after MI, particularly concerning sudden cardiac death.

4.2. Exercise and OSA

Exercise has a direct effect on OSA. In patients aged 35-70 years old, however free of known CAD, a 4-week rehabilitation programme displayed a sharp AHI decrease ($p < 0.001$) from 40.6 (19.4) to 28.0 (19.3).⁴⁴ As in our study, there was also an increase in peak VO_2 , although less pronounced, from 21.3 (5.6) to 22.9 (5.6) ml/min/kg ($p < 0.05$).

Prolonging the cardiac rehabilitation training period may bring further benefits since a 12-week training period demonstrated a beneficial AHI decrease even in those suffering only mild to moderate OSA (from 15.2 ± 5.4 to 11.0 ± 5.3 , $p = 0.02$).⁴⁵ However, while this last study did not concern coronary patients, it may address an interest in duration and eventually in the externalisation of rehabilitation programmes.

4.3. Perspective: clinical implications of EDR as a screening tool for EDRS in cardiac rehabilitation

The ease of use of EDR reinforces the yield of this study since it may be applicable as a screening tool for large CAD populations without the burden of polysomnography. EDR may be integrated into an ECG Holter system such that this screening could become part of the classical risk factor evaluation in cardiac rehabilitation.

4.4. Limitations

The gold standard for sleep analysis is polysomnography or more commonly polygraphy. EDR has not been systematically separately validated in CAD patients,¹⁷ while its validation in a population of CHF patients makes us confident in its predictive value in our setting.

While the study was not randomised, all included patients were consecutive and underwent the same cardiac rehabilitation programme. We could not exclude a spontaneous decrease in the OSA severity following such MI events. Fluctuation of AHI along time has been frequently described in CHF patients in response to variations in stroke volume or pulmonary capillary pressure.

EDR introduced several positive mild OSA diagnoses. It is known that some high AHI_{EDR} values are not annotated as OSA and consequently result in false positive detections as also reflected in the tendency for AHI overestimation. However, previous studies validated these methodologies⁴⁶⁻⁴⁸ and they showed that the computed EDRs closely resemble the real respiratory signals.⁴⁹

It is of note that although the decrease in AHI is highly significant after training in the severe OSA group, most of patients of this subgroup suffered still moderate to severe OSA according the classical definition and the impact of a complementary CPAP treatment had to be questioned (on the ANS equilibrium as well as their peak VO_2).

On the whole, an 8-week endurance training improves ANS activity notably, up to 30%. This alleviates deeply the reciprocal dysautonomia associated with OSA and its clinical and biological consequences.¹⁵ While it should be interesting to explore the continuation of AHI_{EDR} benefits beyond the end of the rehabilitation programme, this was not assessed in this study.

5. Conclusion

Severe OSA is significantly improved by cardiac rehabilitation in post-MI patients. PA may thus benefit through a direct effect on ANS regulation as well an indirect benefit by decreasing OSA severity. Externalisation of programmed PA may be needed in order to reach benefits for moderate to light OSA, which needs prolongation of PA usually beyond hospital management procedures.

Contributors

DH had full access to all data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. FR and DH had the idea for and designed the study. All authors had a substantial contribution to the conception and design. DH, CL, EP and DM were responsible for collection and analysis of data. DH and VP provided statistical expertise. DH, VP, JCB and FR were responsible for interpretation of data. DH and JCB drafted the manuscript and submitted the paper for publication. JCB, VP, MB, ES, JR and FR critically revised the manuscript for important intellectual content. All authors approved the final version

6. Abbreviations

AHI_{EDR}: apnea-hypopnea index calculated from ECG-derived respiration

ANS: autonomic nervous system

BMI: body mass index

BRS: baroreflex sensitivity

CABG: coronary artery bypass graft

CAD: coronary artery disease

CHF: cardiac heart failure

CPAP: continuous positive airway pressure

CPET: cardiopulmonary exercise test

EDR: ECG derived respiration

HR: heart rate

LF/HF: low frequency/high frequency (=sympathetic/parasympathetic).

LVEF: left ventricular ejection function

MI: post-myocardial infarction

OSA: Obstructive sleep apnea

PA: physical activity

PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty

RMSSD: square root of the mean squared differences of successive R-R intervals

ROS: reactive oxygen species

SDNN: standard deviation of normal R-R intervals

SRBD: sleep related breathing disorder

7. References

1. Mehra R, Rodriguez K, Kirchner HL et al. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med* 2006; 7: 521-528.
2. Ben Ahmed H, Boussaid H, Hamdi I et al. Prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. *Ann Cardiol Angeiol* 2014; 63: 65-70.
3. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-741.
4. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
5. Sin DD, Mayers I, Man GCW et al. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: A population-based study. *Chest* 2002; 121: 430-435.
6. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82-93.
7. Roche F, Sforza E, Hupin D. CPAP for excessive sleepiness in elderly patients. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 778-779.
8. Awad KM, Malhotra A, Barnet JH et al. Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing. *Am J Med* 2012; 125: 485-490.
9. Kline CE, Ewing GB, Burch JB et al. Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8: 357-365.
10. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
11. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M et al. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 945-949.
12. Desplan M, Brun J-F, Pillard F et al. Decreased fat oxidation during exercise in severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes Metab* 2012; 38: 236-242.
13. Ma X, Zhang HJ, Whiteis CA et al. Oxidative Stress in Sympathetic Ganglia: A Possible Mechanism of Increased Sympathetic Nerve Activity and Impaired Baroreflex Sensitivity in Atherosclerosis. *Hypertension* 2004; 44: 523.
14. Gao L, Wang W, Li Y-L et al. Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2271-2279.
15. Abboud FM. The Walter B. Cannon Memorial Award Lecture, 2009. Physiology in perspective: The wisdom of the body. In search of autonomic balance: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R1449-1467.
16. Pavy B, Iliou M-C, Vergès-Patois B et al. French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105: 309-328.
17. Pichot V, Chouchou F, Pepin J-L et al. ECG-derived respiration: A promising tool for sleep-disordered breathing diagnosis in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2015; 186: 7-9.
18. Somers VK, Dyken ME, Mark AL et al. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnea in hypertension. *Clin Auto Res*. 1992; 2: 171-176.
19. Parlow J, Viale JP, Annat G et al. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension* 1995; 25: 1058-1068.
20. Tank J, Baeviski RM, Fender A et al. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *AJH* 2000; 13: 268-275.

21. Pichot V, Roche F, Celle S et al. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol.* 2016; 7: 557.
22. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
23. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878-883.
24. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-2855.
25. Bijnen FC, Feskens EJ, Caspersen CJ et al. Baseline and previous physical in relation to mortality in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1289-1296.
26. Barthélémy J-C, Pichot V, Dauphinot V et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the “PROOF” Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the “SYNAPSE” Study. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 18-28.
27. Hupin D, Edouard P, Gremeaux V et al. Physical activity to reduce mortality risk. *Eur Heart J* 2017; 38: 1534-1537.
28. Achour E, Roche F, Pichot V et al. Sleep-related autonomic overactivity in a general elderly population and its relationship to cardiovascular regulation. *Heart Vessels* 2016; 31: 46-51.
29. Chouchou F, Pichot V, Celle S et al. Sleep disruptions increase arterial stiffness. *Int J Cardiol.* 2016; 203: 744-745.
30. Chouchou F, Pichot V, Barthelemy JC et al. Cardiac sympathetic modulation in response to apneas/hypopnoeas through heart rate variability analysis. *PLoS One* 2014; 9: e86434.
31. Chouchou F, Pichot V, Pepin JL et al. Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood pressure in healthy elderly subjects: the PROOF-SYNAPSE study. *Eur Heart J* 2013; 34: 2122-2131.
32. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998; 32: 1039-1043.
33. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 530-536.
34. Gil K, Bugajski A, Kurnik M et al. Chronic vagus nerve stimulation reduces body fat, blood cholesterol and triglyceride levels in rats fed a high-fat diet. *Folia Med Cracov.* 2012; 52: 79-96.
35. Burneo JG, Faught R, Knowlton R et al. Weight loss associated with vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59: 463-464.
36. Meyers EE, Kronemberger A, Lira V. Contrasting effects of afferent and efferent vagal nerve stimulation on insulin secretion and blood glucose regulation. *Physiol Rep.* 2016; 4: e12718.
37. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med* 2007; 13: 178-184.
38. DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y et al. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest* 1981; 68: 1468-1474.
39. Festa A, D'Agostino R, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
40. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H et al. Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *Eur J Appl Physiol* 2007; 101: 743-751.
41. Pichot V, Bourin E, Roche F et al. Quantification of cumulated physical fatigue at the workplace. *Pflugers Arch* 2002; 445: 267-272.

42. Pichot V, Roche F, Denis C et al. Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clinical Autonomic Research* 2005; 15: 107-115.
43. Hull SS, Vanoli E, Adamson PB et al. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994; 89: 548-552.
44. Desplan M, Mercier J, Sabaté M et al. A comprehensive rehabilitation program improves disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a pilot randomized controlled study. *Sleep Med* 2014; 15: 906–912.
45. Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I et al. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath* 2011; 15: 49–56.
46. Rachim VP, Li G, Chung W-Y. Sleep apnea classification using ECG-signal wavelet-PCA features. *Biomed Mater Eng.* 2014; 24: 2875–2882.
47. Varon C, Caicedo A, Testelmans D, Buyse B, Van Huffel S. A Novel Algorithm for the Automatic Detection of Sleep Apnea From Single-Lead ECG. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015; 62: 2269–2278
48. Maier C, Dickhaus H. Extraction of respiratory myogram interference from the ECG and its application to characterize sleep-related breathing disorders in atrial fibrillation. *J Electrocardiol.* 2014; 47: 826–830.
49. Roebuck A, Monasterio V, Geder E, Osipov M, Behar J, Malhotra A, et al. A review of signals used in sleep analysis. *Physiol Meas.* 2014; 35: R1-57.

Table 1. Description of the population (*mean and SD*)

Variables	OSA severity (AHI)			
	Total	Mild (5-14)	Moderate (15-29)	Severe (≥30)
	N=105	N=16 (15%)	N=52 (50%)	N=37 (35%)
Population and risk factors				
Men, n (%)	96 (91)	13(90)	48 (87)	35 (95)
Age (SD)	55.2 (12.4)	54.4 (11.0)	56.1 (12.6)	54.4 (12.9)
PTCA, n (%)	92 (87.6)	13 (81.2))	46 (88.5)	33 (89.2)
CABG, n (%)	13 (12.4)	3 (18.8)	6 (11.5)	4 (10.8)
BMI (kg/m ²), (SD)	27.3 (4.6)	27.2 (4.7)	27.2 (4.6)	26.7 (4.6)
BMI (kg/m ²), >25, n (%)	59 (56.2)	9 (56.3)	30 (57.7)	20 (54.1)
Tobacco, n (%)	38 (36.2)	7 (44)	16 (30.8)	14 (37.8)
Hypertension, n (%)	40 (38.0)	5 (31.2)	16 (30.8)	14 (37.8)
Dyslipidemia, n (%)	49 (46.7)	6 (37.5)	15 (28.8)	22 (59.5)
Type 2 diabetes, n (%)	17 (16.2)	3 (18.8)	7 (13.5)	6 (16.2)
Family history, n (%)	31 (29.5)	8 (56.3)	10 (19.2)	11 (27.7)
Left ventricular function				
LVEF (%) (SD)	59.3 (11.9)	63 (10.8)	57.1 (10.9)	56.5 (11.0)
LVEF<50%, n (%)	17 (16.2)	4 (25.0)	4 (7.7)	9 (24.3)
Daily physical activity before MI				
Sport practice, n (%)	23 (21.9)	4 (25)	9 (17.3)	10 (2.7)
OSA symptoms				
Drowsiness, n (%)	21 (20.0)	4 (25.0)	8 (15.4)	9 (24.3)
Ronchopathy, n (%)	27 (25.7)	7 (43.8)	10 (19.2)	10 (27.0)
Nycturia, n (%)	34 (32.4)	7 (43.8)	11 (21.2)	16 (43.2)
Morning headache, n (%)	8 (7.6)	1 (6.3)	4 (7.7)	3 (8.1)
Reduced libido, n (%)	4 (3.8)	1 (6.3)	3 (5.8)	0 (0)

* $p < 0.05$ between groups.

OSA: obstructive sleep apnea

AHI: apnea hypopnea index

PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty

CABG: coronary artery bypass graft

BMI: body mass index

LVEF: left ventricular ejection function

MI: myocardial infarction

Table 2. Variables before and after cardiac rehabilitation sessions (mean and SD)

Variable	Mild OSA group (n=16)		P
	Before	After	
AHI _{EDR} , /h	12.0 (4.1)	12.8 (5.4)	0.5
Weight, kg	78.7 (16.6)	78.6 (16.0)	0.9
Resting HR, bpm	56 (9.0)	55 (8.0)	0.5
Peak VO ₂ , ml/min/kg	21.4 (5.5)	24.7 (7.0)	0.01*
BRS, ms/mmHg	8.4 (4.8)	8.7 (4.5)	0.6
SDNN, ms	90.0 (26.2)	92 (24.6)	0.4
RMSSD, ms	30.3 (14.5)	29.25 (9.3)	0.8
LF/HF	1.3 (0.6)	3.3 (2.6)	0.7

Variable	Moderate OSA group (n=52)		P
	Before	After	
AHI _{EDR} , /h	22.8 (4.5)	21.9 (7.0)	0.3
Weight, kg	81.1 (16.9)	81.6 (16.8)	0.07
Resting HR, bpm	54 (8.0)	52 (8.0)	0.2
Peak VO ₂ , ml/min/kg	20.2 (5.9)	23.6 (6.6)	<0.0001*
BRS, ms/mmHg	8.7 (8.0)	9.7 (7.3)	0.09
SDNN, ms	96.6 (34.4)	97.0 (28.7)	0.3
RMSSD, ms	30.6 (17.3)	34.8 (21.9)	0.2
LF/HF	3.1 (1.8)	4 (2.9)	0.09

Variable	Severe OSA group (n=37)		P
	Before	After	
AHI _{EDR} , /h	37.7 (7.1)	28.4 (10.0)	<0.00001*
Weight, kg	79.7 (15.0)	79.8 (14.9)	0.6
Resting HR, bpm	54 (8.0)	51 (7.0)	0.3
Peak VO ₂ , ml/min/kg	20.1 (6.4)	25.1 (7.0)	<0.000001*
BRS, ms/mmHg	7.7 (4.9)	11.0 (9.1)	0.004*
SDNN, ms	85.7 (29.0)	97.6 (28.7)	0.1
RMSSD, ms	27.7 (12.9)	33.5 (16.2)	0.4
LF/HF	5.3 (4.3)	6 (4.4)	0.4

* $p < 0.05$, Students *t*-test or Wilcoxon test

OSA: obstructive sleep apnea

AHI_{EDR}: apnea hypopnea index - ECG derived respiration

HR: heart rate

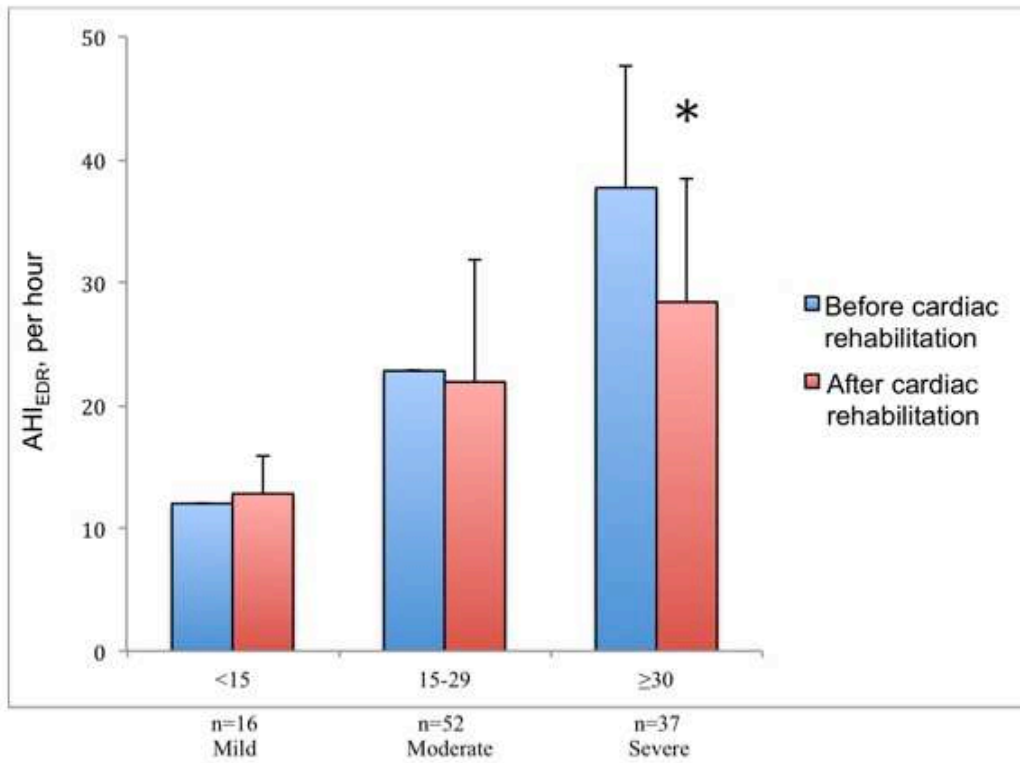
SDNN: standard deviation of normal R-R intervals

RMSSD: square root of the mean squared differences of successive R-R intervals

BRS: baroreflex sensitivity

LF/HF: low frequency/high frequency (=sympathetic/parasympathetic).

Figure 1. Evolution of AHI_{EDR} before and after cardiac rehabilitation, according to the initial severity of OSA (mild, moderate or severe).

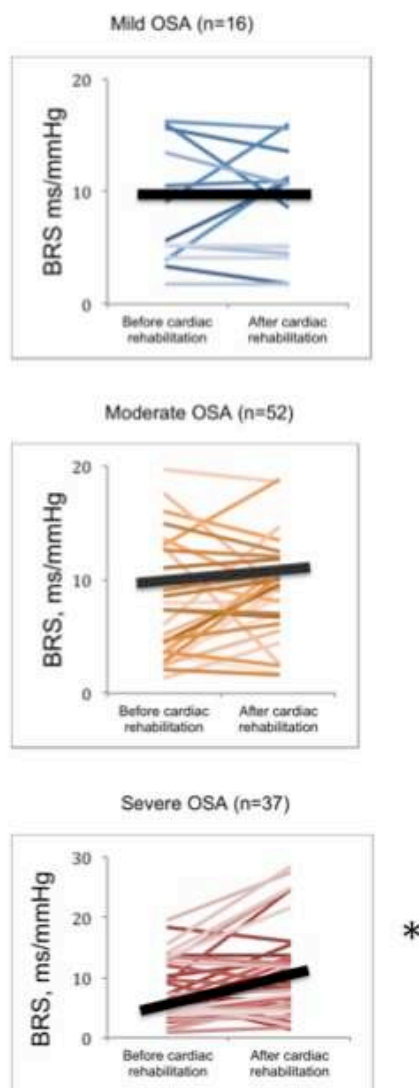


* $p < 0.05$

OSA: obstructive sleep apnea

AHI_{EDR} : apnea hypopnea index – ECG-derived respiration

Figure 2. Evolution of baroreflex sensitivity, a representative of parasympathetic activity, before and after cardiac rehabilitation, according to the initial severity of OSA (mild, moderate or severe).



* $p < 0.05$

BRS: baroreflex sensitivity

OSA: obstructive sleep apnea

5. Étude 5 – Impact du renforcement des muscles inspiratoires du patient coronarien sur le SAHOS (Abstract – étude RICAOS)

Les résultats préliminaires de l'étude RICAOS (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02494648) ont été présentés aux Journées Nationales du Groupe Exercice Réadaptation et Sport (GERS) en septembre 2017.

5.1. Résumé

▪ Introduction

Le SAHOS du patient coronarien se caractérise par une relative pauvreté sémiologique. De plus, si l'intérêt du traitement par PPC chez le sujet non coronarien symptomatique (somnolence diurne et/ou 2 signes cliniques avec Index d'Apnée Hypopnée (IAH) ≥ 20) paraît acquis, le traitement par PPC d'un patient coronarien asymptomatique peut parfois poser question. Il n'est alors pas rare que la PPC soit refusée par ce dernier dont l'argument peut être l'absence de retentissement clinique. Il paraît alors nécessaire de proposer d'autres modalités de traitement aux coronariens présentant un SAHOS modéré et/ou peu symptomatiques.

Parmi les principales causes phénotypiques du SAHOS, Eckert *et al.* décrivent une faiblesse de la réactivité des muscles dilateurs du pharynx (Eckert *et al.*, 2013). En conséquence, différentes études ont exploré le bénéfice d'exercices spécifiques ciblant la cavité buccale et les structures oropharyngées afin de traiter le SAHOS (Valbuza *et al.*, 2010). Cependant, aucune étude n'a évalué la pertinence d'un renforcement des muscles inspiratoires sur la réduction de l'IAH.

▪ Objectif

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer le bénéfice d'un renforcement des muscles inspiratoires sur l'IAH dans une étude contrôlée randomisée chez des patients coronariens souffrant d'un SAHOS modéré (IAH entre 15 et 30) et déjà engagés dans un programme de réhabilitation cardiaque après syndrome coronarien aigu.

▪ Méthode

Les patients sont randomisés dans deux groupes : un groupe contrôle bénéficiant d'un réentraînement classique (REE) et un groupe réentraînement bénéficiant en plus d'un réentraînement spécifique des muscles inspiratoires (REE+IMT).

Le réentraînement classique inclut 24 séances de 60 minutes d'exercice, à raison de 3 séances par semaine pendant 8 semaines. Chaque séance comprend 10 minutes d'échauffement, suivies de 45 minutes d'exercice aérobie au seuil ventilatoire et de 5 minutes de récupération.

Pour le groupe REE+IMT, le dispositif de renforcement des muscles inspiratoires est un petit appareil doté d'un embout buccal et d'une valve qui ne laisse passer l'air à l'inspiration qu'en réponse à un certain degré de force (POWERbreathe®, Warwickshire, UK). La première séance sert d'apprentissage et de calibration de l'appareil. Pour le réglage initial, le patient inspire dans l'appareil à une résistance égale à 50% de sa P_Imax (mesuré lors de l'Exploration Fonctionnelle Respiratoire initiale), puis la résistance est augmentée progressivement jusqu'à obtenir la résistance maximale (RM) pour laquelle la valve ne s'ouvre plus. Pendant le protocole de renforcement, le patient réalise deux séries de 30 inspirations à une résistance égale à 70% de RM, 6 jours par semaine, durant toute la durée de sa période de réhabilitation cardiaque, soit 48 séances d'IMT. Les jours où il est présent en réhabilitation cardiaque, il lui est demandé d'effectuer, sous supervision, sa séance de réentraînement respiratoire. Après 3 et 6 semaines, une réévaluation de la résistance maximale est effectuée dans les mêmes conditions que la première séance afin de prendre en compte le bénéfice du réentraînement et conserver une résistance à 70% de RM. Les séances étant en partie réalisées à domicile, il est demandé aux patients de tenir un cahier de réentraînement inspiratoire avec indication de la date et de la difficulté à réaliser la séance.

L'IAH était quant à lui calculé à partir d'une polygraphie ventilatoire à l'inclusion et reproduite à la fin du protocole.

▪ Résultats

Nous avons inclus à ce jour 18 patients (âge médian : 60 ans [IQR : 49–67], IMC moyen : $26,7 \pm 2,9$ kg/m²) présentant un SAHOS modéré (Table 1). Huit patients ont été randomisés dans le groupe REE et 10 autres dans le groupe REE+IMT.

Après la réhabilitation cardiaque, l'IAH a diminué significativement dans l'ensemble de la population (de $21,3 \pm 5,1$ à $15,2 \pm 6,8$; $p = 0,002$) (Figure 1). Malgré une hausse de la P_Imax dans le groupe REE+IMT seulement ($p < 0,05$), nous n'avons pas observé de différence significative en termes de delta IAH entre les deux groupes (Table 2). L'IAH, l'IDO, l'index d'hypopnées et la $\dot{V}O_{2\max}$ diminuaient de manière similaire dans les deux groupes. Aucune différence significative n'a été observée concernant les données anthropométriques.

Table 1. Caractéristiques des patients

	REE (N = 8)	REE+IMT (N = 10)
Age, ans	58 ± 9	60 ± 10
Sexe – Homme, %	8 (100%)	8 (80%)
IMC, kg.m ⁻²	26.9 ± 3.1	26.6 ± 2.8
Tour de cou, cm	39 ± 4	40 ± 2
VEMS, %	97 ± 12	107 ± 13
VEMS/CVF, %	77,6 ± 8,3	78,9 ± 8,4

Les données sont présentées sous la forme de moyenne et écart-type ou n (%).
Aucune différence significative n'a été observée à l'inclusion.

Table 2. Sleep and exercise characteristics of exercise and controls at baseline and follow-up.

	REE (N=8)		REE + IMT (N=10)		P value
	Inclusion	Changement à 9 mois	Inclusion	Changement à 9 mois	
Index d'apnées hypopnées	21,4 ± 5,5	-6,8 ± 8,6*	21,4 ± 5,0	-5,6 ± 6,0*	0,727
Index d'apnées obstructives	6,7 ± 3,1	-1,8 ± 2,9	4,8 ± 4,2	-1,1 ± 3,1	0,625
Index d'apnées centrales	1,8 ± 3,1	-1,6 ± 2,8	3,3 ± 3,7	-1,7 ± 3,8	0,929
Index d'hypopnées	13,9 ± 6,4	-4,8 ± 7,4*	13,9 ± 3,1	-4,0 ± 5,3*	0,790
Index de désaturation en O ₂	21,0 ± 7,5	-6,1 ± 8,0*	24,1 ± 6,5	-8,0 ± 7,2*	0,642
SpO ₂ moyenne, %	92,7 ± 1,7	-0,2 ± 1,8	93,7 ± 2,1	-0,4 ± 1,9	0,799
SpO ₂ min, %	84,0 ± 2,7	-2,0 ± 2,7	85,5 ± 2,5	1,1 ± 4,6	0,178
SpO ₂ <90%, %	8,4 ± 9,6	-1,6 ± 8,6	6,6 ± 10,5	-1,1 ± 6,8	0,896
PI _{max} , % théorique	80,0 ± 18,5	-4,2 ± 8,7	100,0 ± 36,6	32,8 ± 23,5*	0,012
PE _{max} , % théorique	75,1 ± 13,1	1,9 ± 16,2	95,7 ± 23,8	7,8 ± 11,8	0,432
VO _{2peak} , mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹	20,5 ± 3,9	5,3 ± 5,2*	22,3 ± 3,0	4,3 ± 4,0*	0,669

Différence significative par rapport à l'inclusion : * p < 0,05.

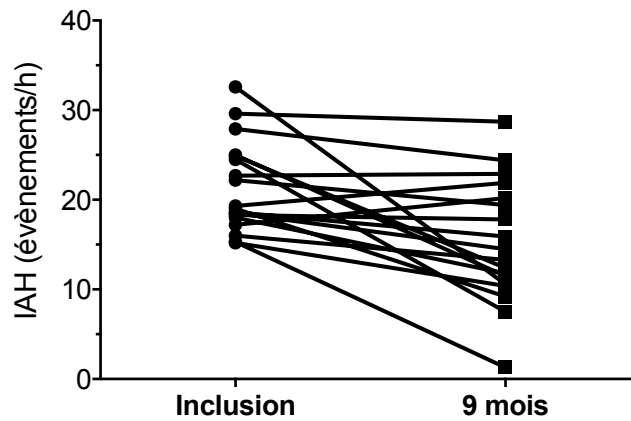


Figure 1. Évolution de l'index d'apnées hypopnées (IAH) avant et après entraînement pour chaque patient inclus dans l'étude RICAOS indépendamment du groupe.

▪ **Conclusion**

Aucun avantage supplémentaire n'a été observé avec l'entraînement des muscles inspiratoires par rapport à l'entraînement physique conventionnel lors de l'analyse préliminaire. Des recherches futures sont nécessaires pour déterminer quels patients bénéficieraient le plus de cette thérapie alternative.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Au cours de ce travail de thèse, nous avons cherché à clarifier la place de l'activité physique dans la prise en charge du syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil.

Le projet initial était d'évaluer l'effet d'un programme d'activité physique proposé au sein de la Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire (NeuroGyV™, FFEPGV) sur les apnées du sommeil. Pour ce faire, nous avons réalisé un essai contrôlé randomisé incluant 96 volontaires âgées de 40 à 80 ans et présentant un SAHOS d'intensité modéré. L'objectif principal de cet essai était de comparer le nombre de personnes considérées comme « guéries » (IAH < 15) dans un groupe participant au programme NeuroGyV™ pendant neuf mois au sein de la FFEPGV par rapport à un groupe contrôle recevant seulement des conseils diététiques et des recommandations de bonnes pratiques en activité physique au début de l'étude.

Les inclusions dans cette étude ont commencé en juin 2015 et le screening de l'étude a nécessité d'activer plusieurs bases de données de sujets et de patients.

En premier lieu, nous avons relancé 860 personnes habitants la Loire qui avaient remplis des questionnaires de sommeil par le biais de leur Mutuelle de Santé et qui étaient suspectes de présenter des apnées du sommeil. De cette population, 5 patients seulement ont intégré l'étude.

Parallèlement, nous avons relancé les patients qui avaient réalisé un examen du sommeil au sein du laboratoire du sommeil du CHU de Saint-Etienne entre 2010 et 2015 et qui correspondaient à des formes modérées d'apnées du sommeil non encore traitées. De cette population, 80 patients ont été relancés, 30 polygraphies ont été réalisées et 7 personnes ont pu être inclus dans l'étude.

Enfin, nous avons informatisé quatre questionnaires de dépistage des troubles du sommeil (Epworth, STOP-BANG, Berlin, Index de sévérité d'insomnie) sur le site Web du CHU de Saint-Etienne et nous avons fait un appel à volontaires par le biais des médias locaux. Après un premier tri téléphonique, 565 personnes ont rempli les questionnaires du sommeil sur la plateforme et 261 personnes présentant une suspicion de SAHOS sur les questionnaires de Berlin et STOP-BANG ont acceptées d'effectuer une polygraphie ventilatoire du sommeil. Ceci permis d'inclure 85 nouveaux participants dans l'étude EXESAS.

Afin de cibler de manière efficace les personnes souffrant potentiellement de SAHOS, nous nous sommes demandés :

1) Quel(s) questionnaire(s) utiliser dans le dépistage du SAHOS ?

L'exploitation des données de la première année de screening dans la population générale a permis de montrer que le questionnaire de STOP-BANG présentait une sensibilité supérieure au questionnaire de Berlin pour dépister le SAHOS dans une population française se plaignant de troubles du sommeil possiblement d'origine respiratoire, en raison d'une sensibilité plus élevée. Cependant sa spécificité était plus faible. Une analyse en sous-groupe en fonction du sexe a permis de montrer que l'utilisation d'un score de 4 chez l'homme et de 3 chez la femme permettait d'augmenter la spécificité du questionnaire STOP-BANG.

Pour rappel ce questionnaire a initialement été développé pour évaluer le risque de SAHOS en pré-anesthésie (Chung *et al.*, 2008; Chung *et al.*, 2012) alors que nos résultats démontrent son utilisation potentielle dans un tout autre domaine d'application, la population générale. Les résultats de ce travail présentés au congrès SFRMS 2015 ont présenté un vif intérêt de la part des cliniciens qui recherchent un outil efficace et rapide pour cibler les personnes les plus à risque de SAHOS.

La deuxième problématique posée au cours de ce travail de thèse était :

2) Est-ce qu'un programme d'activité physique communautaire peut être envisagé comme une alternative thérapeutique efficace du SAHOS modéré ?

Les résultats de l'étude EXESAS ont montré qu'un programme d'activité physique d'une durée de 9 mois réalisé dans un cadre associatif était un traitement efficace chez les patients présentant une SAHOS modérée étant donné qu'un IAH <15 survenait chez plus de la moitié des patients du groupe d'exercices après 9 mois de suivi.

L'absence d'événement indésirable grave au cours de l'étude souligne la sûreté de ce programme dans cette population à haut risque cardiovasculaire et l'amélioration de la capacité d'exercice suggère une réduction de ce risque cardiovasculaire.

L'analyse exploratoire a révélé que l'effet de l'exercice sur le SAHOS était plus important chez les sujets obèses que chez les personnes normo-pondérées ou en surpoids. En outre, bien que le résultat ne soit pas significatif, les femmes semblent être plus sensibles au bénéfice de l'activité physique sur le SAHOS modéré que les hommes. De manière similaire, les sujets de moins de 65 ans semblent être de meilleurs répondeurs que les sujets de plus de 65

ans. Néanmoins, notre étude incluait trop peu de femmes et de personnes de moins de 65 ans pour obtenir des résultats significatifs.

Finalement, cette étude souligne que les conseils sur l'alimentation et l'activité physique ne sont pas suffisants pour changer les comportements, même chez des sujets motivés et investis dans un protocole de recherche. Face à la prévalence croissante du SAHOS, une activité physique régulière devrait faire partie des soins de base et de la prise en charge à long terme du SAHOS léger et modéré, en particulier chez les patients obèses.

Avec l'essor du « Sport sur Ordonnance », des programmes d'activités physiques validés comme *NeuroGyV* pourraient être des relais de choix pour les médecins généralistes qui jouent un rôle clé afin de renforcer l'observance de l'activité physique de leurs patients.

Alors que la réduction de la sévérité du SAHOS par l'activité physique était attendue,

3) Quel est le bénéfice cardiovasculaire de ce type de programme ?

Pour beaucoup, l'activité du système nerveux autonome évaluée par la variabilité de fréquence cardiaque est considérée comme l'un des prédicteurs les plus puissants de morbi-mortalité cardiovasculaire. Cependant, aucune étude n'avait jusqu'à présent mesuré la VFC de manière longitudinale chez des patients souffrant de SAHOS jusqu'à présent.

La mesure de la VFC au cours de l'étude EXESAS a permis de montrer que l'activité physique régulière permettait de préserver l'activité autonome globale alors que le groupe contrôle présentait une réduction significative de l'activité autonome globale sur cette courte période. En outre, le groupe exercice tendait à améliorer l'activité parasympathique du SNA bien que la différence n'était pas significative. Nos résultats n'ont pas mis en évidence de corrélation entre l'amélioration de la $\dot{V}O_{2max}$ et l'amélioration du SAHOS. En revanche, l'augmentation de l'activité physique modérée à vigoureuse quotidienne était corrélée avec la réduction de la charge hypoxique nocturne, soulignant l'importance d'une pratique régulière.

L'augmentation de la charge hypoxémique et l'altération de la VFC dans le groupe contrôle confirment que le SAHOS s'aggrave spontanément en l'absence de traitement. A l'inverse, l'exercice a sans doute un rôle préventif dans la prise en charge du SAHOS modéré, au-delà d'une réduction de l'IAH. En effet, l'amélioration de la $\dot{V}O_{2max}$, associée à la préservation de la VFC, suggèrent une réduction du risque cardiovasculaire.

Alors que le réentraînement à l'effort améliore le SAHOS chez le sujet sain,

4) Est-ce que la réhabilitation cardiaque améliorerait la sévérité du SAHOS et le SNA chez des patients post-infarctus ?

Les résultats de notre étude ont montré que huit semaines d'entraînement monitoré amélioreraient le SAHOS sévère et permettaient de rééquilibrer le SNA chez des patients post-infarctus. En améliorant l'IAH_{EDR}, la réhabilitation cardiaque pourrait être appropriée pour réduire l'impact du SAHOS et ses complications ultérieures chez les patients atteints de coronaropathie.

La prolongation d'une activité physique en dehors de la prise en charge hospitalière pourrait néanmoins être nécessaire pour maintenir ces effets sur le long terme.

La dernière problématique à laquelle nous nous sommes intéressés au cours de cette thèse était :

5) Est-ce qu'un renforcement spécifique des muscles inspiratoires apporte un bénéfice supplémentaire au réentraînement à l'effort afin de réduire la sévérité du SAHOS ?

Les résultats préliminaires de l'étude RICAOS ne montrent pas de bénéfice supplémentaire apporté par un renforcement spécifique des muscles inspiratoires. Néanmoins, seules 20 personnes ont été incluses dans l'étude à ce jour alors que le nombre de sujets nécessaires était évalué à 22 patients par groupe dans le calcul d'effectif.

Il paraît aujourd'hui nécessaire d'inclure un plus grand nombre de personnes dans l'étude afin de pouvoir répondre à l'objectif principal.

Le travail de recherche réalisé au cours de cette thèse présente plusieurs forces.

Premièrement, l'étude EXESAS est, à notre connaissance, l'essai contrôlé randomisé le plus important concernant le réentraînement à l'effort chez les patients atteints de SAHOS avec un effectif de presque 100 personnes.

Deuxièmement, le programme d'activité physique développé, *NeuroGyV*, offre une prise en charge sur le long terme dans « la vraie vie » comparé aux autres études généralement réalisées sur de plus courtes périodes et en secteur hospitalier. De plus, les patients inclus dans l'étude EXESAS ont la possibilité de se réinscrire au programme *NeuroGyV* à l'issue de l'étude et peuvent donc continuer à pratiquer dans le même cadre contrairement aux programmes très standardisés qui s'arrêtent brutalement et conduisent bien souvent à l'arrêt progressif de l'activité physique. De manière intéressante, 60% des patients randomisés dans le groupe contrôle se sont réinscrits spontanément.

Troisièmement, le choix d'activités physiques ludiques et en groupe crée du lien social et favorise le plaisir retiré de l'activité, ingrédients essentiels pour un maintien du comportement en activité physique. Cette vision de l'activité physique et sportive en milieu associatif diffère sensiblement de celle proposée sur ergocycles dans les programmes de rééducations classiques ou au cours des études de laboratoire. Ces programmes présentent l'avantage de pouvoir quantifier précisément la charge d'entraînement et de l'optimiser pour obtenir de meilleurs résultats. Néanmoins, les résultats de l'étude EXESAS montrent une amélioration significative de la capacité d'exercice qui témoigne de l'efficacité de programmes moins standardisés. Au-delà de ce bénéfice, ce design original devrait favoriser une meilleure adhérence sur le long terme.

Quatrièmement, la validation de ce programme au niveau départemental offre à la FFEPGV la possibilité d'un déploiement national, permettant ainsi de diffuser de cette alternative thérapeutique au plus grand nombre. Ceci nous semble être un atout non négligeable face à la prévalence en forte croissance du SAHOS ces dernières années.

Cinquièmement, les traitements actuellement proposés (OAM ou PPC) corrigent les apnées lorsque ces dispositifs sont portés mais l'effet est annulé lorsqu'ils sont abandonnés. Or le rapport CNAM 2016 estime que 35 % des patients cessent de suivre le traitement par PPC. A contrario, l'activité physique peut être envisagé comme traitement curatif même si les mécanismes physiologiques sous-jacents restent à ce jour mal connus. En outre, il n'existe pas actuellement de prise en charge thérapeutique pour les formes modérées de SAHOS en France, la PPC et l'OAM n'étant remboursées que pour les formes sévères de SAHOS ($IAH \geq 30/h$) en dehors des patients en prévention secondaire d'un événement cardiovasculaire ou

cérébrovasculaire. Pourtant, l'IAH supérieur à 15 est défini dans de nombreuses études comme le seuil d'augmentation du risque cardiovasculaire (Marin *et al.*, 2005; Punjabi *et al.*, 2009; Gottlieb *et al.*, 2010; Martinez-Garcia *et al.*, 2012).

Sixièmement, au-delà du bénéfice direct sur l'apnée du sommeil, la mise en place d'une activité physique régulière semble pertinente pour ce public aux multiples comorbidités, l'activité physique étant largement reconnu pour son rôle thérapeutique dans l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires. La préservation de la variabilité de fréquence cardiaque chez les personnes ayant bénéficié du programme d'entraînement dans l'étude EXESAS ainsi que l'augmentation de la $\dot{V}O_{2max}$ vont dans le sens d'une réduction du risque cardiovasculaire.

Septièmement, plusieurs études longitudinales avec mesures répétées d'IAH ont montré une progression significative du SAHOS au cours du temps en l'absence de traitement (Pendlebury *et al.*, 1997; Monneret *et al.*, 2017). Dans l'étude EXESAS, nous n'avons pas observé de différence significative d'IAH après 9 mois de suivi pour le groupe contrôle mais la charge hypoxémique était plus élevée sur ce court intervalle de temps, suggérant que le SAHOS s'aggravait spontanément. De même, l'activité globale du SNA mesurée par la VFC diminuait significativement dans ce même groupe, suggérant que le risque cardiovasculaire était plus important.

Enfin, il y a un véritable enjeu économique à proposer d'autres alternatives de traitement à la PPC. En effet, on estime qu'un million de personnes sont traités par PPC en France en 2017, soit quatre fois plus qu'en 2006. Le recours en forte croissance aux traitements par PPC pour le SAHOS constitue un enjeu économique et sanitaire croissant pour l'Assurance maladie estimé à un milliard d'euros en 2016. Après un premier rejet de l'arrêté qui rendait obligatoire le télésuivi de l'observance thérapeutique de la PPC début 2013, celui-ci a été réintroduit fin 2017. L'objectif de cette réforme est bien évidemment de réaliser des économies pour l'Assurance Maladie poussant au retrait la PPC chez les personnes non observantes. A l'heure du sport sur ordonnance, l'activité physique peut donc tenir une place essentielle dans les alternatives au traitement du SAHOS avec un coût annuel faible.

A l'issue de ce travail de thèse, des questions restent encore en suspens et pourront alimenter de futures pistes de recherche.

Alors que le bénéfice de l'exercice sur la sévérité du SAHOS semble aujourd'hui indéniable, les mécanismes physiologiques sous-jacents restent mal-compris. Pourtant, la compréhension de ces mécanismes est essentielle afin de déterminer quels patients devraient bénéficier de cette alternative thérapeutique en priorité.

Nous avons initialement émis l'hypothèse que la reprise d'une activité physique régulière allait permettre d'améliorer l'activité du système nerveux autonome et que par voie de conséquence, la fréquence des apnées et hypopnées obstructives du sommeil diminueraient. Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont montré de faibles corrélations entre l'amélioration de la capacité d'exercice et des marqueurs de VFC. Néanmoins, aucun marqueur de VFC n'était corrélé avec l'amélioration de l'IAH. Nous avons seulement retrouvé de faibles corrélations entre l'amélioration la VFC et la réduction de la charge hypoxémique, expliquant au maximum 7% de la variance observée.

L'analyse en sous-groupe réalisée dans l'étude EXESAS a par contre montré que l'effet de l'exercice était plus important chez les sujets obèses alors qu'aucune modification de poids n'a été observée. Ceci suggère une potentielle de l'infiltration graisseuse et de la charge hydrique interstitielle pharyngée au décours de l'entraînement, bien que nous ne l'ayons pas évaluée. Par conséquent, il serait intéressant que de futurs projets de recherche évaluent de manière précise la distribution hydrique et adipeuse au niveau pharyngé, avant et après réentraînement. En complément, il serait intéressant d'évaluer l'impact du réentraînement à l'effort sur la collapsibilité des VAS par une mesure de la Pcrit pendant le sommeil (Gleadhill *et al.*, 1991).

Certains auteurs ont également émis l'hypothèse que l'exercice pouvait augmenter la réactivité musculaire des VAS. En conséquence, il serait intéressant que de futurs projets de recherche reproduisent le design de l'étude d'Eckert *et al.* afin d'évaluer l'impact de l'entraînement sur la capacité de réponse du muscle génioglosse à une pression négative de l'épiglotte au cours du sommeil (Eckert *et al.*, 2007).

Pour être complet, il serait intéressant d'analyser dans le même temps l'impact du réentraînement à l'effort sur le seuil d'éveil, sur le gain de boucle (Eckert *et al.*, 2013) ainsi que sur la redistribution des fluides (Redolfi *et al.*, 2015; Mendelson *et al.*, 2016). L'analyse simultanée de ces différents facteurs physiopathologiques au cours d'une nuit avant et après un programme de réentraînement à l'effort permettra à l'avenir d'identifier le phénotype des patients SAHOS les plus à même de répondre à l'exercice.

L'évaluation clinique pourrait devenir plus complexe, mais la prise en charge du SAHOS sur le long terme serait renforcée par la reconnaissance qu'un traitement ne doit pas nécessairement convenir à tous.

PERSPECTIVES
DE RECHERCHE

1. Analyses complémentaires de l'étude EXESAS

Différentes mesures ont été recueillies au cours de l'étude EXESAS et n'ont pas encore été analysées à ce jour. Ces données feront l'objet de nouvelles publications dans les prochains mois.

Un amendement a notamment été réalisé à l'issue de la première année de l'étude EXESAS afin de compléter notre batterie d'examen sur les trente derniers patients inclus. Nous avons alors introduit la polysomnographie en complément de la polygraphie ventilatoire. Cet examen nous donnera également des informations complémentaires concernant la macro et la microarchitecture du sommeil. En complément, nous avons ajouté une mesure objective de l'activité physique quotidienne par actimétrie. Nous avons enfin complété l'analyse de régulation autonome par une mesure du baroréflexe spontanée (BRS).

A partir de ces informations complémentaires, nous souhaitons :

- Évaluer l'impact du réentraînement à l'effort sur l'activité autonome en fonction des stades de sommeil ;
- Mesurer l'impact du réentraînement sur l'activité autonome autour de l'évènement apnéique ou hypopnéique ;
- Mesurer l'impact du réentraînement sur la fragmentation du sommeil ;
- Comparer les changements de puissance delta enregistrée sur l'EEG au cours de la polysomnographie en concordance avec les changements de régulation autonome ;
- Comparer les modifications de régulation autonome à court terme (BRS) avec l'amélioration de l'IAH et de la $\dot{V}O_{2max}$;
- Comparer les modifications de régulation autonome diurnes (BRS) aux modifications issues de la mesure de la VFC ;
- Comparer l'évolution de l'activité physique quotidienne avec l'évolution de la sévérité du SAHOS.

2. Étude Follow-EXESAS

Compte tenu des premiers résultats de l'étude EXESAS et afin de renforcer la pertinence de cette nouvelle stratégie de traitement du SAHOS par l'exercice, il nous est apparu nécessaire de proposer une étude prospective longitudinale non-contrôlée afin :

- d'évaluer le bénéfice de l'exercice sur les apnées du sommeil pour les patients qui étaient initialement dans le groupe contrôle dans l'étude EXESAS ;
- de déterminer, dans le groupe ayant bénéficié du programme *NeuroGyV* lors de l'étude EXESAS, quelles sont les variations de l'IAH après un an supplémentaire de suivi, en fonction du niveau d'activité physique sur cette période, sans intervention supplémentaire de notre part ;
- de quantifier l'observance du programme sur le long terme (un an supplémentaire).

Cette étude ancillaire, dénommée Follow-EXESAS (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02920723 ; Figure 44), a débuté en septembre 2016 et 70 participants des 96 inclus (73%) dans l'étude EXESAS ont accepté d'y participer. Un total de 28 patients est encore suivi dans cette étude interventionnelle qui devrait se clôturer en Juillet 2018.

Le suivi sur 21 mois de ces 70 patients inclus offrira une vision à long terme de l'observance à l'activité physique dans une population souffrant de SAHOS modéré.

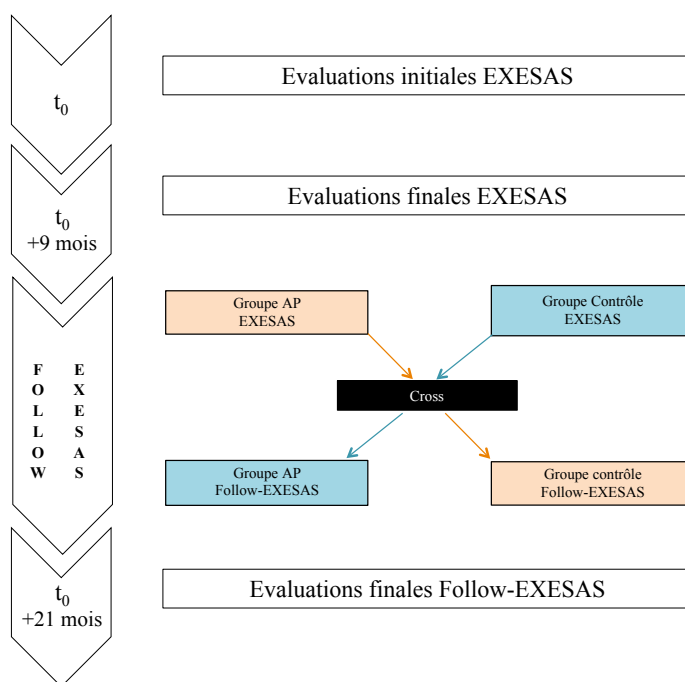


Figure 44. Diagramme de l'étude Follow-EXESAS

3. Méta-analyse sur données individuelles – capacité d'exercice dans le SAHOS

▪ Introduction

En dépit de nombreuses preuves de l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients ayant un SAHOS, peu de choses sont connues sur la réponse cardiorespiratoire à l'exercice de ces patients et la littérature existante montre des résultats contradictoires (cf. Contexte théorique : Chapitre 3 – 4. Caractéristique de la réponse cardiorespiratoire à l'exercice dans le SAHOS).

De nombreuses études ont avancé que le SAHOS compromettrait la capacité d'exercice, comme en témoigne la diminution de la $\dot{V}O_{2\max}$ (Vanuxem *et al.*, 1997; Lin *et al.*, 2006; Vanhecke *et al.*, 2008; Wahlin Larsson *et al.*, 2008; Ucock *et al.*, 2009; Nanas *et al.*, 2010; Chien *et al.*, 2012; Mansukhani *et al.*, 2013; Beitler *et al.*, 2014), tandis que d'autres suggèrent que la capacité d'exercice est préservée (Tryfon *et al.*, 2004; Ozturk *et al.*, 2005; Alonso-Fernandez *et al.*, 2006; Kaleth *et al.*, 2007; Hargens *et al.*, 2008; Maeder *et al.*, 2008; Rizzi *et al.*, 2010; Cintra *et al.*, 2011; Innocenti Bruni *et al.*, 2012; Kline *et al.*, 2013; Rizzi *et al.*, 2013; Cepeda *et al.*, 2015). En outre, certains auteurs ont noté une réponse hémodynamique altérée dans le SAHOS avec une pression artérielle diastolique plus élevée (Vanuxem *et al.*, 1997; Tryfon *et al.*, 2004; Kaleth *et al.*, 2007; Rizzi *et al.*, 2013), un pouls d'oxygène plus faible (Lin *et al.*, 2006; Rizzi *et al.*, 2013), et un delta de fréquence cardiaque à une minute de récupération émoussée (Hargens *et al.*, 2008; Maeder *et al.*, 2008; Vanhecke *et al.*, 2008; Nanas *et al.*, 2010; Rizzi *et al.*, 2010; Chien *et al.*, 2012; Kline *et al.*, 2013). À l'inverse, d'autres auteurs n'ont trouvé aucune modification hémodynamique par rapport à des sujets sains (Hargens *et al.*, 2008; Maeder *et al.*, 2008; Rizzi *et al.*, 2010; Cintra *et al.*, 2011; Kline *et al.*, 2013; Beitler *et al.*, 2014).

Parmi ces études, plusieurs souffrent de limites méthodologiques, incluant une répartition inégale entre les groupes contrôles et apnéiques, de faibles effectifs, une absence d'évaluation polygraphique ou polysomnographique pour le groupe contrôle, et une mesure indirecte de la capacité d'exercice. De plus, la comparaison entre les essais est difficile puisque le seuil d'IAH varie de 5 à 40 selon l'étude.

Ainsi, en l'état actuelle des connaissances, déterminer si les patients souffrant de SAHOS présentent une capacité d'exercice altérée et une réponse hémodynamique spécifique à l'exercice reste peu évident. À notre connaissance, une seule revue de littérature a été effectuée (Aron *et al.*, 2009) et aucune méta-analyse n'a été réalisée.

Dans ce contexte, nous avons initié une revue systématique et une méta-analyse basée sur les données individuelles des sujets inclus dans les études (patients SAHOS et contrôles) pour valider, et ré-analyser les données des essais retenus. L'intérêt de ce type de méta-analyse est d'augmenter la puissance statistique et de standardiser le seuil d'IAH dans notre cas particulier.

L'objectif principal de cette méta-analyse est donc de déterminer si la capacité d'exercice est modifiée chez les patients SAHOS. L'objectif secondaire est d'évaluer si les patients atteints d'AOS ont une réponse hémodynamique distinctive à l'exercice.

▪ **Méthode**

- Critères d'inclusion

Les études ont été identifiées en mars 2017 à partir de PubMed, EMBASE et Web of Science en utilisant les mots clefs suivants : "Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh] OR "Sleep Apnea Syndromes"[Mesh]) AND "Exercise test" [Mesh]. Seuls les articles rédigés en anglais ont été retenus. Les références bibliographiques des études retenues ont également été examinées pour identifier d'éventuels essais passés au travers de la recherche électronique. Deux chercheurs (MB et JCB) ont sélectionné les études de manière indépendante et tout désaccord a été résolu par consensus.

Les critères d'inclusion comprenaient : 1) les participants adultes (âge > 18 ans) ; 2) polysomnographie ou polygraphie effectuée chez les patients SAHOS ainsi que chez les contrôles ; 3) la capacité d'effort mesurée par une épreuve d'effort métabolique ($\dot{V}O_{2max}$) ; 4) une qualité méthodologique suffisante selon les listes de vérification du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) et du Centre for Evidence Based Medicine (CEBM).

Les articles ont été exclus : 1) si les sujets ont reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque, de fibrillation auriculaire, de troubles neuromusculaires, de maladie pulmonaire chronique, d'abus d'alcool, d'autres drogues ou de grossesse pour les femmes ; 2) si les patients ont déjà été traités pour un SAHOS par PPC, dispositif d'avancée mandibulaire ou chirurgie des voies aériennes supérieures ; 3) si les patients présentaient des troubles du sommeil autres que le SAHOS, incluant une apnée centrale du sommeil, un trouble du rythme circadien, des mouvements périodiques des membres inférieurs, une insomnie et une hypersomnie centrale (narcolepsie avec ou sans cataplexie) ; 4) si les patients étaient traités avec des β -bloquants; 5) si aucun groupe témoin n'a été établi pour la comparaison; 6) si la consommation maximale d'oxygène a été mesurée indirectement; 7) si un délai de plus d'un mois s'est écoulé entre l'enregistrement du sommeil et le test d'effort.

- Collecte des données

Les données suivantes ont été recueillies à partir d'études pertinentes : nom du premier auteur, année de publication, journal, nombre de participants, pourcentage d'hommes, âge moyen, IMC, IAH, score d'Epworth, type d'enregistrement du sommeil (PSG ou PG), seuil d'IAH défini, type de test d'effort (vélo ou tapis) et protocole, $\dot{V}O_{2max}$ (exprimée en ml/kg/min) ainsi que les paramètres hémodynamiques pour les patients SAHOS et pour les contrôles.

- Correspondance avec les auteurs

Pour chaque essai retenu, nous avons ensuite envoyé un email à l'auteur correspondant afin de lui présenter le projet de méta-analyse. Nous leur avons également demandé s'ils acceptaient de partager leurs données définies préalablement.

- Risque de biais

Nous avons effectué des contrôles de cohérence sur toutes les données individuelles des patients inclus dans la présente méta-analyse.

Les caractéristiques de base, la méthode d'analyse et les résultats ont été comparés aux informations publiées. Toutes les divergences, les données manquantes, les erreurs évidentes et les incohérences entre les variables ou les valeurs aberrantes ont été interrogées et rectifiées au besoin avec la contribution des auteurs originaux.

▪ **Avancée du projet**

Quelques difficultés liées à la spécificité de l'analyse statistique d'une méta-analyse sur données individuelles ont freiné l'avancée de cette étude. Les premiers résultats devraient néanmoins pouvoir être présentés lors de la soutenance de cette thèse.

4. Étude FireSleep

L'étude FireSleep a pour objectif d'évaluer la qualité de sommeil et les troubles du sommeil chez les sapeurs-pompiers professionnels (SPP) et volontaires (SPV) du Service Départemental d'Incendie et de Secours de la Loire (SDIS 42).

▪ Contexte

Les processus de sommeil peuvent être impactés par des rythmes professionnels décalés comme ceux des sapeurs-pompiers (SP) (Billings & Focht, 2016). Cette activité est responsable d'une qualité de sommeil altérée qui pourrait induire une plus faible efficacité de réponse en situation d'urgence. L'altération des processus de sommeil liée au rythme de travail des SP semble augmenter le risque professionnel (Barger *et al.*, 2015). En effet, les départs en intervention de nuit interrompent les cycles de sommeil normaux et réduisent la durée de sommeil. Ceci augmente le stress, contribue à la fatigue et affecte les fonctions physiologiques sur le long terme. Les accidents de voiture représentent la deuxième cause de décès en service chez les SP volontaires (SPV) et la troisième cause chez les SP professionnels (SPP) aux Etats-Unis (Centers for Disease Control and Prevention, 2006). L'altération de la qualité du sommeil semble en outre responsable d'une moins bonne santé déclarée par les SP (Lim *et al.*, 2014; Lusa *et al.*, 2015).

Malheureusement, les troubles du sommeil restent sous-diagnostiqués chez ces professionnels du secours d'urgence : plus de 80 % des SP suspectés pour un trouble du sommeil étaient non diagnostiqués ou non traités dans une étude de 2015 aux Etats-Unis (Barger *et al.*, 2015). Ils sont pourtant responsables d'une moins bonne santé chez les SP (Jay *et al.*, 2016), d'une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire (OR 2,37) et de diabète (OR 1,91) (Barger *et al.*, 2015). Aux Etats-Unis, 39 % des décès survenant chez les SP en service sont consécutifs à un infarctus du myocarde contre 15% pour l'ensemble des autres actifs (Kales *et al.*, 2007). Parmi les prédicteurs de survenue d'évènement cardiovasculaire en intervention, on retrouve des antécédents de maladie coronaire (OR 4,09), être fumeur (OR 3,68) et l'hypertension artérielle (OR : 4,15) (Geibe *et al.*, 2008). Le risque cardiovasculaire induit par les troubles du sommeil s'ajoute donc au sur-risque cardiovasculaire déjà établi dans cette population de SP.

L'étude de Barger *et al.* concernait des SP américains travaillant par tranche de 24 heures ou plus et 20 % par tranche de 48 heures. Billings *et al.* ont quant à eux montré que la sévérité des dérèglements circadiens était étroitement liée au rythme de travail et que le rythme

de travail en 48h avec 96 heures de repos avait les conséquences les plus néfastes (Billings & Focht, 2016).

En France, un SPP fait désormais des gardes de 24 heures ou de 12 heures, mais les conséquences de ce rythme de travail sur le sommeil et plus globalement sur la santé en général n'ont jamais été étudiées à ce jour. Aucune étude, à notre connaissance, n'a recherché la prévalence des troubles du sommeil dans une population de SP français.

- **Hypothèse**

Nous faisons l'hypothèse que le corps des sapeurs-pompiers est une population avec une prévalence importante de troubles du sommeil. Dans ce contexte, l'objectif de cette étude épidémiologique observationnelle transversale est d'évaluer la qualité du sommeil chez les SPP et les SPV de la Loire et de comparer les troubles du sommeil entre SPP et SPV, ainsi que selon les caractéristiques des SP (statut professionnel, ancienneté, nombre d'interventions, rythme de travail...)

- **Inclusions**

Nous incluons les sapeurs-pompiers professionnels et volontaires du département de la Loire (42) en activité ainsi que le personnel médical et paramédical du SDIS 42.

- **Avancée du projet**

Le protocole a été envoyé au CPP en Mars 2018. Un informaticien travaille actuellement sur la mise en ligne du questionnaire. Ce projet est piloté par le Dr Angélique Savall (Assistante Département de Médecine Générale, Faculté de Médecine J Lisfranc, Saint Etienne) et moi-même. Pierre Marcoux, interne en médecine générale au CHU de Saint-Etienne, réalisera sa thèse d'exercice sur le sujet.

5. E-questionnaire d'activité physique

En collaboration avec le Dr David Hupin, nous travaillons depuis 2015 au développement d'un questionnaire d'activité physique informatique. Un étudiant en Licence informatique (Michaël Bussière) a développé l'interface web. Ce questionnaire est aujourd'hui accessible à l'adresse suivante : www.e-paq.fr.

Une première étudiante en Master 1 a réalisé une étude de reproductibilité du questionnaire au format papier en 2016. Deux étudiants en Master 1 STAPS sont en stage sur ce projet au cours du 2^{ème} trimestre 2018. Ils seront chargés d'une part d'évaluer la reproductibilité du questionnaire au format informatique, et d'autre part, de valider le questionnaire par rapport à l'actimétrie.



Figure 45. Page d'accueil questionnaire e-paq

6. Perspectives personnelles

Au cours de mon cursus de thèse, et plus particulièrement au cours de l'année scolaire 2017-2018, j'ai eu l'opportunité de donner des cours à la faculté de STAPS de Saint-Etienne. Cette expérience m'a confirmé dans mon souhait de passer les concours de Maître de Conférences qui me permettrait d'associer une activité d'enseignement et de recherche.

Après ma thèse, je souhaite donc effectuer un post-doctorat à l'étranger, toujours dans le domaine de l'exercice et du sommeil. J'aimerais faire un peu d'épidémiologie et poursuivre mes travaux de recherche sur les mécanismes physiologiques sous-jacents au bénéfice de l'exercice dans le SAHOS. J'aimerais également profiter de ce post-doctorat pour améliorer mon anglais et poursuivre mon acquisition de connaissances en statistiques.

CONCLUSION

Au cours de ce travail de thèse, nous avons cherché à clarifier la place de l'activité physique dans la prise en charge thérapeutique du SAHOS d'intensité modérée.

La revue de littérature rappelle que le SAHOS non traité augmente très nettement le risque de survenue d'évènements cérébrovasculaires et cardiovasculaires. Nous avons également mis en évidence que le SAHOS est une pathologie avec une étiologie multifactorielle pourtant traitée comme une anomalie locale de perméabilité des voies aériennes supérieures. Bien que la PPC et l'OAM apparaissent comme des traitements de référence avec une efficacité prouvée, leur acceptation immédiate ainsi que leur adhérence sur le long terme sont des problèmes majeurs. Dans ce contexte, il devient impératif de trouver des alternatives thérapeutiques acceptables dans la prévention et la prise en charge du SAHOS.

Pour répondre à cette problématique, nous avons réalisé l'étude EXESAS, une étude contrôlée randomisée incluant 96 patients avec un SAHOS modéré et âgés de 40 à 80 ans. L'étude EXESAS a démontré que neuf mois d'activité physique pratiquée au sein de la Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire (Programme *NeuroGyV*TM, FFEPGV) réduisait significativement la sévérité du SAHOS avec plus de la moitié des sujets guéris. Au-delà de l'amélioration de l'IAH, nous avons mis en évidence une augmentation de la consommation maximale d'oxygène et une préservation de la variabilité de fréquence cardiaque, suggérant une réduction du risque cardiovasculaire. A l'inverse, le groupe contrôle évoluait vers une charge hypoxémique plus importante et une activité du système nerveux autonome diminuée, confirmant que le SAHOS s'aggrave spontanément en l'absence de traitement.

En outre, le screening de l'étude EXESAS a permis de réaliser un abstract sur le choix du meilleur questionnaire de dépistage du SAHOS en population générale. Nous avons alors montré que le questionnaire STOP-BANG devrait être privilégié en dépistage clinique par rapport au questionnaire de Berlin même si sa spécificité reste très faible.

Nos travaux en réhabilitation cardiaque ont permis de confirmer le bénéfice du réentraînement à l'effort sur la sévérité du SAHOS et le rééquilibrage du SNA chez des patients coronariens. Enfin, les résultats préliminaires de l'étude RICAOS n'ont pas révélé de bénéfice supplémentaire du renforcement des muscles inspiratoires chez des patients coronariens souffrant d'un SAHOS modéré et déjà engagés dans un programme de réhabilitation cardiaque.

En conclusion, l'activité physique régulière réduit significativement la sévérité du SAHOS chez des patients avec ou sans antécédents cardiaques. L'activité physique devrait être considérée comme une pierre angulaire dans la prévention et dans la prise en charge des formes légères et modérées. De futures études devraient explorer les mécanismes physiologiques sous-jacents afin de déterminer quels patients doivent bénéficier en première ligne de cette alternative thérapeutique.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Abhoud FM. (2010). The Walter B. Cannon Memorial Award Lecture, 2009. Physiology in perspective: The wisdom of the body. In search of autonomic balance: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **298**, R1449-1467.
- Abdeyrim A, Zhang Y, Li N, Zhao M, Wang Y, Yao X, Keyoumu Y & Yin T. (2015). Impact of obstructive sleep apnea on lung volumes and mechanical properties of the respiratory system in overweight and obese individuals. *BMC Pulm Med* **15**, 76.
- Ackel-D'Elia C, da Silva AC, Silva RS, Truksinas E, Sousa BS, Tufik S, de Mello MT & Bittencourt LR. (2012). Effects of exercise training associated with continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* **16**, 723-735.
- Aiello KD, Caughey WG, Nelluri B, Sharma A, Mookadam F & Mookadam M. (2016). Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* **116**, 85-92.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR, Jr. & Leon AS. (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* **32**, S498-504.
- Albarrak M, Banno K, Sabbagh AA, Delaive K, Walld R, Manfreda J & Kryger MH. (2005). Utilization of healthcare resources in obstructive sleep apnea syndrome: a 5-year follow-up study in men using CPAP. *Sleep* **28**, 1306-1311.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J & Group IDFETFC. (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* **366**, 1059-1062.
- Albinet CT, Boucard G, Bouquet CA & Audiffren M. (2010). Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *Eur J Appl Physiol* **109**, 617-624.
- AlGhanim N, Comondore VR, Fleetham J, Marra CA & Ayas NT. (2008). The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung* **186**, 7-12.
- Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martinez I & Villamor J. (2006). Obstructive sleep apnoea-hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J* **27**, 207-215.
- American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ & Skinner JS. (2009). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* **41**, 1510-1530.
- American Thoracic S & American College of Chest P. (2003). ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* **167**, 211-277.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R & Kaplan O. (1991). Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* **14**, 486-495.
- ANSES. (2016a). Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. Rapport d'expertise collective. ANSES.
- ANSES. (2016b). Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) on the "updating of the PNNS guidelines: Revision of the guidelines relating to physical activity and sedentariness". Maisons-Alfort, France.
- ANSES. (2017). ANSES's OPINION and REPORT on the updating of the PNNS guidelines: revision of the food-based dietary guidelines. ANSES, Maisons-Alfort.
- Appleby J, Devlin N & Parkin D. (2007). NICE's cost effectiveness threshold. *BMJ* **335**, 358-359.
- Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, Thomas GN & Taheri S. (2013). Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep* **36**, 1553-1562, 1562A-1562E.

- Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, Campbell PT, Freedman M, Weiderpass E, Adami HO, Linet MS, Lee IM & Matthews CE. (2015). Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* **175**, 959-967.
- Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I & Villamor J. (2006). Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* **27**, 1106-1113.
- Aron A, Zedalis D, Gregg JM, Gwazdauskas FC & Herbert WG. (2009). Potential clinical use of cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Int J Cardiol* **132**, 176-186.
- Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS & Bradley TD. (2006). Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* **166**, 1716-1722.
- Aserinsky E & Kleitman N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* **118**, 273-274.
- Assoumou H-GN, Gaspoz J-M, Sforza E, Pichot V, Celle S, Maudoux D, Kossovsky M, Chouchou F, Barthelemy J-C & Roche F. (2012). Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in an elderly healthy population: the SYNAPSE cohort. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* **16**, 895-902.
- Awad KM, Malhotra A, Barnet JH, Quan SF & Peppard PE. (2012). Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing. *Am J Med* **125**, 485-490.
- Ayas NT, FitzGerald JM, Fleetham JA, White DP, Schulzer M, Ryan CF, Ghaeli R, Mercer GW, Cooper P, Tan MC & Marra CA. (2006). Cost-effectiveness of continuous positive airway pressure therapy for moderate to severe obstructive sleep apnea/hypopnea. *Arch Intern Med* **166**, 977-984.
- Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E & Laaban JP. (2000). Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* **55**, 934-939.
- Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, Garcia-Rio F, Diaz de Atauri J, Teran J, Mayos M, de la Pena M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM, Spanish S & Breathing N. (2012). Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Jama* **307**, 2161-2168.
- Barger LK, Rajaratnam SM, Wang W, O'Brien CS, Sullivan JP, Qadri S, Lockley SW, Czeisler CA, Harvard Work Hours H & Safety G. (2015). Common sleep disorders increase risk of motor vehicle crashes and adverse health outcomes in firefighters. *J Clin Sleep Med* **11**, 233-240.
- Barisic A, Leatherdale ST & Kreiger N. (2011). Importance of frequency, intensity, time and type (FITT) in physical activity assessment for epidemiological research. *Can J Public Health* **102**, 174-175.
- Barnes M, Goldsworthy UR, Cary BA & Hill CJ. (2009). A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea--a feasibility study. *J Clin Sleep Med* **5**, 409-415.
- Baron KG, Reid KJ & Zee PC. (2013). Exercise to improve sleep in insomnia: exploration of the bidirectional effects. *J Clin Sleep Med* **9**, 819-824.
- Barros ES, Nascimento DC, Prestes J, Nobrega OT, Cordova C, Sousa F & Boullosa DA. (2017). Acute and Chronic Effects of Endurance Running on Inflammatory Markers: A Systematic Review. *Front Physiol* **8**, 779.
- Basner RC. (2007). Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* **356**, 1751-1758.
- Bassett DR, Jr., Ainsworth BE, Leggett SR, Mathien CA, Main JA, Hunter DC & Duncan GE. (1996). Accuracy of five electronic pedometers for measuring distance walked. *Med Sci Sports Exerc* **28**, 1071-1077.

- Bassetti C & Aldrich MS. (1999). Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* **22**, 217-223.
- Batool-Anwar S, Goodwin JL, Drescher AA, Baldwin CM, Simon RD, Smith TW & Quan SF. (2014). Impact of CPAP on activity patterns and diet in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Clin Sleep Med* **10**, 465-472.
- Bauman A, Merom D, Bull FC, Buchner DM & Fiatarone Singh MA. (2016). Updating the Evidence for Physical Activity: Summative Reviews of the Epidemiological Evidence, Prevalence, and Interventions to Promote "Active Aging". *Gerontologist* **56 Suppl 2**, S268-280.
- Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K & He J. (2007). Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* **50**, 417-423.
- Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W & Sullivan C. (1995). Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* **151**, 1459-1465.
- 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**, 1199-1204.
- Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L & Bursztyn M. (2007). Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* **49**, 1235-1241.
- Benatti FB & Ried-Larsen M. (2015). The Effects of Breaking up Prolonged Sitting Time: A Review of Experimental Studies. *Med Sci Sports Exerc* **47**, 2053-2061.
- 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**, 597-619.
- Berry RB & Gleeson K. (1997). Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep* **20**, 654-675.
- Berry RB, Kouchi KG, Bower JL & Light RW. (1995). Effect of upper airway anesthesia on obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **151**, 1857-1861.
- Berry RB, Kouchi KG, Der DE, Dickel MJ & Light RW. (1996). Sleep apnea impairs the arousal response to airway occlusion. *Chest* **109**, 1490-1496.
- Bielicki P, MacLeod AK, Douglas NJ & Riha RL. (2015). Cytokine gene polymorphisms in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Sleep Med* **16**, 792-795.
- Bignold JJ, Deans-Costi G, Goldsworthy MR, Robertson CA, McEvoy D, Catcheside PG & Mercer JD. (2009). Poor long-term patient compliance with the tennis ball technique for treating positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* **5**, 428-430.
- Billings J & Focht W. (2016). Firefighter Shift Schedules Affect Sleep Quality. *J Occup Environ Med* **58**, 294-298.
- Biswas A & Alter DA. (2015). Sedentary Time and Risk for Mortality. *Ann Intern Med* **162**, 875-876.
- Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS & Alter DA. (2015). Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* **162**, 123-132.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A & Kales A. (2001). Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* **163**, 608-613.

- Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K & Kales A. (1998). Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* **157**, 144-148.
- Bize R. (2012). Promotion de l'activité physique au cabinet médical. Manuel de référence à l'intention des médecins. . Policlinique Médicale Universitaire, Office fédéral du sport, Collège de Médecine de Premier Recours, Ligue vaudoise contre les maladies cardiovasculaires, Lausanne.
- Borbely AA. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* **1**, 195-204.
- Borbely AA & Achermann P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* **14**, 557-568.
- Bradley TD & Floras JS. (2003). Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* **107**, 1671-1678.
- Bradley TD & Floras JS. (2009). Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* **373**, 82-93.
- Bratton DJ, Gaisl T, Schlatzer C & Kohler M. (2015a). Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. *Lancet Respir Med* **3**, 869-878.
- Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM & Kohler M. (2015b). CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* **314**, 2280-2293.
- Broadbent WH. (1877). Cheyne-Stokes respiration in cerebral hemorrhage. *Lancet*, 307-309.
- Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P & Davenne D. (2010). Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr* **91**, 1550-1559.
- Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Jr., Daughters GT, 2nd, Stinson EB & Alderman EL. (1979). Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* **301**, 453-459.
- Bulow K. (1963). Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand Suppl* **209**, 1-110.
- Burwell CS, Robin ED, Whaley RD & Bickelmann AG. (1956). Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med* **21**, 811-818.
- Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV & Redline S. (2002). Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol* **22**, 243-253.
- Buxton OM, L'Hermite-Baleriaux M, Hirschfeld U & Cauter E. (1997). Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. *J Biol Rhythms* **12**, 568-574.
- Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR & Kupfer DJ. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* **28**, 193-213.
- Calik MW. (2016). Treatments for Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Outcomes Manag* **23**, 181-192.
- Camacho M, Certal V, Abdullatif J, Zaghi S, Ruoff CM, Capasso R & Kushida CA. (2015). Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep* **38**, 669-675.
- Campo A, Fruhbeck G, Zulueta JJ, Iriarte J, Seijo LM, Alcaide AB, Galdiz JB & Salvador J. (2007). Hyperleptinaemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients. *Eur Respir J* **30**, 223-231.
- Carrera M, Barbe F, Sauleda J, Tomas M, Gomez C, Santos C & Agusti AG. (2004). Effects of obesity upon genioglossus structure and function in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* **23**, 425-429.

- Cartwright RD. (1984). Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* **7**, 110-114.
- Caspersen CJ, Powell KE & Christenson GM. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* **100**, 126-131.
- Cavagnoli DA, Esteves AM, Ackel-D'Elia C, Maeda MY, de Faria AP, Tufik S & de Mello MT. (2014). Aerobic exercise does not change C-reactive protein levels in non-obese patients with obstructive sleep apnoea. *European journal of sport science* **14 Suppl 1**, S142-147.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2006). Fatalities among volunteer and career firefighters--United States, 1994-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **55**, 453-455.
- Cepeda FX, Toschi-Dias E, Maki-Nunes C, Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Martinez DG, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Negrao CE & Trombetta IC. (2015). Obstructive Sleep Apnea Impairs Postexercise Sympathovagal Balance in Patients with Metabolic Syndrome. *Sleep* **38**, 1059-1066.
- Chadwick GA, Crowley P, Fitzgerald MX, O'Regan RG & McNicholas WT. (1991). Obstructive sleep apnea following topical oropharyngeal anesthesia in loud snorers. *Am Rev Respir Dis* **143**, 810-813.
- Chai-Coetzer CL, Antic NA, Hamilton GS, McArdle N, Wong K, Yee BJ, Yeo A, Ratnavadivel R, Naughton MT, Roebuck T, Woodman R & McEvoy RD. (2017). Physician Decision Making and Clinical Outcomes With Laboratory Polysomnography or Limited-Channel Sleep Studies for Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* **166**, 332-340.
- Chen X, Niu X, Xiao Y, Dong J, Lu M & Kong W. (2015). Effect of continuous positive airway pressure on leptin levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* **152**, 610-618.
- Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F & Leger D. (2015). Sleep and exercise: a reciprocal issue? *Sleep Med Rev* **20**, 59-72.
- Chi L, Comyn FL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI & Schwab RJ. (2014). Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Sleep* **37**, 1689-1698.
- Chien MY, Chang YJ, Lee P, Yang PC & Wu YT. (2013). Electrophysiologic changes with incremental exercise in obstructive sleep apnea. *Muscle Nerve* **48**, 212-218.
- 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**, 629-637.
- Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, Foster GD, Maislin G, Saif H, Broderick P, Chittams J, Hanlon AL & Pack AI. (2014). CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* **370**, 2265-2275.
- Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C & Sun Y. (2012). High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* **108**, 768-775.
- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A & Shapiro CM. (2008). STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* **108**, 812-821.
- Cintra FD, Tufik S, Paola A, Feres MC, Melo-Fujita L, Oliveira W, Rizzi C & Poyares D. (2011). Cardiovascular profile in patients with obstructive sleep apnea. *Arq Bras Cardiol* **96**, 293-299.
- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R & Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep M. (2007). Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* **3**, 737-747.

- Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ & Malik M. (1996). Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* **27**, 270-276.
- Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM & Wilding JP. (2004). Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* **25**, 735-741.
- Dauvilliers Y & Billiard M. (2012). Sommeil normal. In *Les troubles du sommeil*, 2nd edn, ed. Masson E, pp. 3-9. Billiard, M. Dauvilliers, Y., Issy-les-Moulineaux.
- Davies RJ & Stradling JR. (1990). The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* **3**, 509-514.
- de Rezende LF, Rodrigues Lopes M, Rey-Lopez JP, Matsudo VK & Luiz Odo C. (2014). Sedentary behavior and health outcomes: an overview of systematic reviews. *PLoS One* **9**, e105620.
- de Vries GE, Hoekema A, Doff MH, Kerstjens HA, Meijer PM, van der Hoeven JH & Wijkstra PJ. (2015). Usage of positional therapy in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* **11**, 131-137.
- Dedhia RC, Strollo PJ & Soose RJ. (2015). Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Past, Present, and Future. *Sleep* **38**, 899-906.
- Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA & Schouten EG. (2000). Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities. *Circulation* **102**, 1239-1244.
- Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA & Kromhout D. (1997). Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* **145**, 899-908.
- Dematteis M, Godin-Ribuot D, Arnaud C, Ribouot C, Stanke-Labesque F, Pepin JL & Levy P. (2009). Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: contribution of animal models to understanding the human disease. *ILAR J* **50**, 262-281.
- Dement W & Kleitman N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **9**, 673-690.
- Dempsey JA. (2005). Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. *Exp Physiol* **90**, 13-24.
- Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR & Goodman B. (2002). Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest* **122**, 840-851.
- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ & O'Donnell CP. (2010). Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* **90**, 47-112.
- Desplan M, Mercier J, Sabate M, Ninot G, Prefaut C & Dauvilliers Y. (2014). A comprehensive rehabilitation program improves disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a pilot randomized controlled study. *Sleep Med* **15**, 906-912.
- Dijk DJ & von Schantz M. (2005). Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *J Biol Rhythms* **20**, 279-290.
- Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, Pratt M & Lancet Physical Activity Series 2 Executive C. (2016). The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet* **388**, 1311-1324.
- Dingli K, Fietze I, Assimakopoulos T, Quispe-Bravo S, Witt C & Douglas NJ. (2002). Arousability in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients. *Eur Respir J* **20**, 733-740.

- Dobrosielski DA, Papandreou C, Patil SP & Salas-Salvado J. (2017). Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk. *Eur Respir Rev* **26**.
- Dobrosielski DA, Patil S, Schwartz AR, Bandeen-Roche K & Stewart KJ. (2015). Effects of exercise and weight loss in older adults with obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc* **47**, 20-26.
- Doff MH, Hoekema A, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Huddleston Slater JJ, de Bont LG & Stegenga B. (2013). Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up. *Sleep* **36**, 1289-1296.
- Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Martin RJ, Hudgel DW & Zwillich CW. (1982a). Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* **125**, 286-289.
- Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK & Zwillich CW. (1982b). Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* **126**, 758-762.
- Douketis JD, Macie C, Thabane L & Williamson DF. (2005). Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* **29**, 1153-1167.
- Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM & Lorenzi-Filho G. (2005). Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **172**, 613-618.
- Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM & Lotufo PA. (2015). Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax* **70**, 258-264.
- Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT, Dolan SE, Killilea KM, Hadigan CM, Lloyd-Jones DM, Klibanski A, Frontera WR & Grinspoon SK. (2004). Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS* **18**, 465-473.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R & Iztueta A. (2001). Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* **163**, 685-689.
- Duron B, Tassinari CA, Laval P & Gastaut H. (1967). Respiratory pauses appearing during sleep in man. *C R Seances Soc Biol Fil* **161**, 634-639.
- Eckert DJ, Elgar NJ, McEvoy RD & Catcheside PG. (2010). Alcohol alters sensory processing to respiratory stimuli in healthy men and women during wakefulness. *Sleep* **33**, 1389-1395.
- Eckert DJ & Malhotra A. (2008). Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* **5**, 144-153.
- Eckert DJ, McEvoy RD, George KE, Thomson KJ & Catcheside PG. (2007). Genioglossus reflex inhibition to upper-airway negative-pressure stimuli during wakefulness and sleep in healthy males. *J Physiol* **581**, 1193-1205.
- Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, White DP & Malhotra A. (2011). Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)* **120**, 505-514.
- Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A & Wellman A. (2013). Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* **188**, 996-1004.
- Edstrom L, Larsson H & Larsson L. (1992). Neurogenic effects on the palatopharyngeal muscle in patients with obstructive sleep apnoea: a muscle biopsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **55**, 916-920.
- Edward Shifflett D, Walker EW, Gregg JM, Zedalis D & Herbert WG. (2001). Effects of short-term PAP treatment on endurance exercise performance in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* **2**, 145-151.
- Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, White DP & Malhotra A. (2007). The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* **131**, 1702-1709.

- Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, Bauman A, Lee IM, Lancet Physical Activity Series 2 Executive C & Lancet Sedentary Behaviour Working G. (2016). Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* **388**, 1302-1310.
- El Shayeb M, Topfer LA, Stafinski T, Pawluk L & Menon D. (2014). Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* **186**, E25-51.
- Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, Molnar FJ, Wilson KG & Man-Son-Hing M. (2006). Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med* **2**, 193-200.
- Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M & Boman G. (2001). Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* **249**, 153-161.
- Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ & Douglas NJ. (1993). Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* **48**, 911-914.
- FAO/WHO/UNU. (1985). Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* **724**, 1-206.
- Fei L, Copie X, Malik M & Camm AJ. (1996). Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **77**, 681-684.
- Fenger RV, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Husemoen LL, Skaaby T, Thuesen BH, Aadahl M, Madsen F & Linneberg A. (2014). The longitudinal relationship of changes of adiposity to changes in pulmonary function and risk of asthma in a general adult population. *BMC Pulm Med* **14**, 208.
- Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meehan T, Weatherall M & Neill A. (2005). Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* **128**, 2116-2122.
- Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, Tanaka CY, Saager L, Safer-Zadeh E, Bottros M, Selvidge JA, Jacobsohn E, Pulley D, Duntley S, Becker C & Avidan MS. (2009). Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med* **10**, 753-758.
- Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO & Wheatley J. (2004). Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **169**, 668-672.
- Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW, McEvoy RD & Loubé DI. (2003). Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* **124**, 1543-1579.
- Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS & Gorin AB. (1985). Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* **103**, 190-195.
- Floras JS & Bradley TD. (2007). Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension* **50**, 289-291.
- Foley DJ, Masaki K, White L & Redline S. (2001). Relationship between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing at different ages. *Jama* **286**, 1447-1448.
- Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Pi-Sunyer FX, Reboussin D, Kuna ST & Sleep ARGOLARG. (2009a). A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med* **169**, 1619-1626.

- Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Sunyer FX, Darcey V, Kuna ST & Sleep ARG. (2009b). Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **32**, 1017-1019.
- Foster GE, Hanly PJ, Ostrowski M & Poulin MJ. (2007). Effects of continuous positive airway pressure on cerebral vascular response to hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **175**, 720-725.
- Fouke JM & Strohl KP. (1987). Effect of position and lung volume on upper airway geometry. *J Appl Physiol (1985)* **63**, 375-380.
- Franklin KA, Anttila H, Axelsson S, Gislason T, Maasilta P, Myhre KI & Rehnqvist N. (2009). Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea--a systematic review. *Sleep* **32**, 27-36.
- Franklin KA & Lindberg E. (2015). Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis* **7**, 1311-1322.
- Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C & Naslund U. (1995). Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* **345**, 1085-1087.
- Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H & Lindberg E. (2013). Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J* **41**, 610-615.
- Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F & Mancia G. (1993). Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *Journal of hypertension* **11**, 1133-1137.
- Fritscher LG, Mottin CC, Canani S & Chatkin JM. (2007). Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg* **17**, 95-99.
- Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Petelle B, Meslier N, N'Guyen XL, Trzepizur W & Racineux JL. (2009). Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J* **34**, 914-920.
- Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F, Pigeanne T, Chollet S, Masson P, Bizieux-Thaminy A, Humeau MP, Meslier N & Group* ISC. (2014). Depressive symptoms before and after long-term CPAP therapy in patients with sleep apnea. *Chest* **145**, 1025-1031.
- Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F, Pigeanne T, Chollet S, Masson P, Humeau MP, Bizieux-Thaminy A, Meslier N & group Isc. (2011). Influence of marital status and employment status on long-term adherence with continuous positive airway pressure in sleep apnea patients. *PLoS One* **6**, e22503.
- Gagnadoux F, Pepin JL, Vielle B, Bironneau V, Chouet-Girard F, Launois S, Meslier N, Meurice JC, Nguyen XL, Paris A, Priou P, Tamisier R, Trzepizur W, Goupil F & Fleury B. (2017). Impact of Mandibular Advancement Therapy on Endothelial Function in Severe Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **195**, 1244-1252.
- Gami AS, Howard DE, Olson EJ & Somers VK. (2005). Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* **352**, 1206-1214.
- Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE & Somers VK. (2013). Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* **62**, 610-616.
- Garet M, Barthelemy JC, Degache F, Costes F, Da-Costa A, Isaaz K, Lacour JR & Roche F. (2004a). A questionnaire-based assessment of daily physical activity in heart failure. *European journal of heart failure* **6**, 577-584.
- Garet M, Degache F, Costes F, Da-Costa A, Lacour, Jr., Barthelemy J & Roche F. (2004b). DAQIHF: methodology and validation of a daily activity questionnaire in heart failure. *Med Sci Sports Exerc* **36**, 1275-1282.
- Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P & Kent BD. (2015). Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* **7**, 920-929.

- Gastaut H, Tassinari CA & Duron B. (1965). Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodic manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)* **112**, 568-579.
- Gastaut H, Tassinari CA & Duron B. (1966). Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* **1**, 167-186.
- Geibe JR, Holder J, Peebles L, Kinney AM, Burrell JW & Kales SN. (2008). Predictors of on-duty coronary events in male firefighters in the United States. *Am J Cardiol* **101**, 585-589.
- Genta PR, Schorr F, Eckert DJ, Gebrim E, Kayamori F, Moriya HT, Malhotra A & Lorenzi-Filho G. (2014). Upper airway collapsibility is associated with obesity and hyoid position. *Sleep* **37**, 1673-1678.
- Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ & Hawley Ja. (2012). Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology* **590**, 1077-1084.
- Giebelhaus V, Strohl KP, Lormes W, Lehmann M & Netzer N. (2000). Physical Exercise as an Adjunct Therapy in Sleep Apnea-An Open Trial. *Sleep Breath* **4**, 173-176.
- Gillen JB, Martin BJ, MacInnis MJ, Skelly LE, Tarnopolsky MA & Gibala MJ. (2016). Twelve Weeks of Sprint Interval Training Improves Indices of Cardiometabolic Health Similar to Traditional Endurance Training despite a Five-Fold Lower Exercise Volume and Time Commitment. *PLoS One* **11**, e0154075.
- Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S & Smith PL. (1991). Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis* **143**, 1300-1303.
- Gleeson K, Zvillich CW & White DP. (1990). The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* **142**, 295-300.
- Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J & Verhulst S. (1996). Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* **27**, 252-259.
- Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, Mignot E, Redline S, Givelber RJ & Young T. (2004). APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology* **63**, 664-668.
- Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, Nieto FJ & Rosenberg CE. (1999). Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* **159**, 502-507.
- 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**, 352-360.
- Grote L, Hedner J & Peter JH. (2004). The heart rate response to exercise is blunted in patients with sleep-related breathing disorder. *Cardiology* **102**, 93-99.
- Grundy SM. (2006). Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* **47**, 1093-1100.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F, American Heart A, National Heart L & Blood I. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* **112**, 2735-2752.
- Grunstein RR, Stenlof K, Hedner J & Sjostrom L. (1995). Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* **19**, 410-418.
- Guest JF, Helter MT, Morga A & Stradling JR. (2008). Cost-effectiveness of using continuous positive airway pressure in the treatment of severe obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in the UK. *Thorax* **63**, 860-865.

- Guilleminault C, Connolly SJ & Winkle RA. (1983). Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* **52**, 490-494.
- Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, Cummiskey J, Rosekind M, Schroeder JS & Dement WC. (1981). Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med* **141**, 985-988.
- Guilleminault C, Tilkian A & Dement WC. (1976). The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* **27**, 465-484.
- Guimaraes KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF & Lorenzi-Filho G. (2009). Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **179**, 962-966.
- Haba-Rubio J, Sforza E, Weiss T, Schroder C & Krieger J. (2005). Effect of CPAP treatment on inspiratory arousal threshold during NREM sleep in OSAS. *Sleep Breath* **9**, 12-19.
- Hambrecht R. (2004). Percutaneous Coronary Angioplasty Compared With Exercise Training in Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Randomized Trial. *Circulation* **109**, 1371-1378.
- Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM & Bleecker ER. (1983). Computerized tomography in obstructive sleep apnea. Correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* **127**, 221-226.
- 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**, 104-110.
- Hargens TA, Kaleth AS, Edwards ES & Butner KL. (2013). Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nature and science of sleep* **5**, 27-35.
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N & Conde JG. (2009). Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* **42**, 377-381.
- Hartmann G, Tschop M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschop K, Hautmann H, Endres S & Toepfer M. (2000). High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* **12**, 246-252.
- Haskell WL. (2012). Physical activity by self-report: a brief history and future issues. *J Phys Act Health* **9 Suppl 1**, S5-10.
- Haute Autorité de Santé. Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour la prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux – Volet médico-technique et évaluation économique. Saint-Denis La Plaine : HAS. (2014).
- Haute Autorité de Santé. Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil. (2012).
- Haxhiu MA, van Lunteren E, Mitra J, Cherniack NS & Strohl KP. (1984). Comparison of the responses of the diaphragm and upper airway muscles to central stimulation of the sciatic nerve. *Respir Physiol* **58**, 65-76.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Eur Heart J* **17**, 354-381.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M & Haba-Rubio J. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* **3**, 310-318.

- Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS, Schory K & White DP. (2005). Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **172**, 114-117.
- Heinzer RC, White DP, Jordan AS, Lo YL, Dover L, Stevenson K & Malhotra A. (2008). Trazodone increases arousal threshold in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* **31**, 1308-1312.
- Hendelman D, Miller K, Baggett C, Debold E & Freedson P. (2000). Validity of accelerometry for the assessment of moderate intensity physical activity in the field. *Med Sci Sports Exerc* **32**, S442-449.
- Hillman DR, Murphy AS & Pezzullo L. (2006). The economic cost of sleep disorders. *Sleep* **29**, 299-305.
- Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, Nieto FJ & Peppard PE. (2015). Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* **38**, 677-684.
- Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, Mitchell TL, Cooper KH & FitzGerald SJ. (2008). Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol* **102**, 689-692.
- Horner RL, Innes JA, Holden HB & Guz A. (1991). Afferent pathway(s) for pharyngeal dilator reflex to negative pressure in man: a study using upper airway anaesthesia. *J Physiol* **436**, 31-44.
- Howard ME, Desai AV, Grunstein RR, Hukins C, Armstrong JG, Joffe D, Swann P, Campbell DA & Pierce RJ. (2004). Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med* **170**, 1014-1021.
- Hoyos CM, Phillips CL & Grunstein RR. (2014). From couch potato to gym junkie--CPAP may not be the answer. *J Clin Sleep Med* **10**, 473-474.
- Huang Y, White DP & Malhotra A. (2005). The impact of anatomic manipulations on pharyngeal collapse: results from a computational model of the normal human upper airway. *Chest* **128**, 1324-1330.
- Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S & Bruce EN. (1998). Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **158**, 1142-1149.
- Hupin D, Roche F & Edouard P. (2015a). Physical Activity and Successful Aging: Even a Little Is Good. *JAMA Intern Med* **175**, 1862-1863.
- Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard JC, Oriol M, Gaspoz JM, Barthelemy JC & Edouard P. (2015b). Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* **49**, 1262-1267.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Jr., Quan SF & Medicine AAoS. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- 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.
- Iftikhar IH, Kline CE & Youngstedt SD. (2014). Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung* **192**, 175-184.
- Innocenti Bruni G, Gigliotti F & Scano G. (2012). Obstructive sleep apnea (OSA) does not affect ventilatory and perceptual responses to exercise in morbidly obese subjects. *Respir Physiol Neurobiol* **183**, 193-200.
- INSERM. (2008). *Activité Physique : contextes et effets sur la santé - Expertise collective*, ed. INSERM.
- 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**, 670-676.

- Iranzo A, Santamaria J, Berenguer J, Sanchez M & Chamorro A. (2002). Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* **58**, 911-916.
- Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J & Nishino T. (1997). Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol (1985)* **82**, 1319-1326.
- Issa FG & Sullivan CE. (1982). Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **45**, 353-359.
- Jandackova VK, Scholes S, Britton A & Steptoe A. (2016). Are Changes in Heart Rate Variability in Middle-Aged and Older People Normative or Caused by Pathological Conditions? Findings From a Large Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Am Heart Assoc* **5**.
- Javaheri S. (2000). Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* **101**, 392-397.
- Javaheri S. (2006). Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* **106**, 21-28.
- Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY, Redline S & Somers VK. (2017). Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* **69**, 841-858.
- Jay SM, Smith BP, Windler S, Dorrian J & Ferguson SA. (2016). Does Suspected Sleep Disordered Breathing Impact on the Sleep and Performance of Firefighting Volunteers during a Simulated Fire Ground Campaign? *Int J Environ Res Public Health* **13**, 173.
- Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P & LeJemtel TH. (2008). Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* **117**, 2270-2278.
- Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, Harlid R, Rossner S, Granath F & Hemmingsson E. (2009). Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* **339**, b4609.
- Johns MW. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* **14**, 540-545.
- Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A, Lux L & Harris RP. (2017). Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama* **317**, 415-433.
- Joosten SA, O'Driscoll DM, Berger PJ & Hamilton GS. (2014). Supine position related obstructive sleep apnea in adults: pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev* **18**, 7-17.
- Jordan AS, Eckert DJ, Wellman A, Trinder JA, Malhotra A & White DP. (2011). Termination of respiratory events with and without cortical arousal in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **184**, 1183-1191.
- Jordan AS, Wellman A, Heinzer RC, Lo YL, Schory K, Dover L, Gautam S, Malhotra A & White DP. (2007). Mechanisms used to restore ventilation after partial upper airway collapse during sleep in humans. *Thorax* **62**, 861-867.
- Jordan AS & White DP. (2008). Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* **160**, 1-7.
- Jouvet M. (1962). [Research on the neural structures and responsible mechanisms in different phases of physiological sleep]. *Arch Ital Biol* **100**, 125-206.
- Kadotani H, Kadotani T, Young T, Peppard PE, Finn L, Colrain IM, Murphy GM, Jr. & Mignot E. (2001). Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. *Jama* **285**, 2888-2890.

- Kales SN, Soteriades ES, Christophi CA & Christiani DC. (2007). Emergency duties and deaths from heart disease among firefighters in the United States. *N Engl J Med* **356**, 1207-1215.
- 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**, 160-168.
- Kamath VM & Fallen EL. (1995). Correction of the heart rate variability signal for ectopics and missing beats. In *Heart Rate Variability*, ed. Malik M, Camm AJ, pp. 75-85. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY.
- Kamen PW, Krum H & Tonkin AM. (1996). Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)* **91**, 201-208.
- Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J & Bradley TD. (2003). Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* **26**, 293-297.
- Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, Hert R, de Maine JB, Sullivan SD & Psaty BM. (1999). The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep* **22**, 749-755.
- Kapur VK. (2010). Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care* **55**, 1155-1167.
- Kasai T, Bradley TD, Friedman O & Logan AG. (2014). Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *Journal of hypertension* **32**, 673-680.
- Kent BD, Grote L, Bonsignore MR, Saaresranta T, Verbraecken J, Levy P, Sliwinski P, Tkacova R, Kvanne JA, Fietze I, Hedner J, McNicholas WT & European Sleep Apnoea Database c. (2014). Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in nondiabetic subjects: the ESADA study. *Eur Respir J* **44**, 130-139.
- Kent BD, McNicholas WT & Ryan S. (2015). Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis* **7**, 1343-1357.
- Khoo MC. (2000). Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* **122**, 167-182.
- Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L & Gendron D. (2001). Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **164**, 250-255.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr. & Moss AJ. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **59**, 256-262.
- Kline CE. (2014). The bidirectional relationship between exercise and sleep: Implications for exercise adherence and sleep improvement. *Am J Lifestyle Med* **8**, 375-379.
- 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**, 1631-1640.
- Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM & Youngstedt SD. (2013). Blunted heart rate recovery is improved following exercise training in overweight adults with obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol* **167**, 1610-1615.
- Kline CE, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM & Youngstedt SD. (2012). Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* **8**, 357-365.
- Kline CE, Krafty RT, Mulukutla S & Hall MH. (2016a). Associations of sedentary time and moderate-vigorous physical activity with sleep-disordered breathing and polysomnographic sleep in community-dwelling adults. *Sleep Breath*.

- Kline CE, Reboussin DM, Foster GD, Rice TB, Strotmeyer ES, Jakicic JM, Millman RP, Pi-Sunyer FX, Newman AB, Wadden TA, Zammit G, Kuna ST & Sleep ARGotLARG. (2016b). The Effect of Changes in Cardiorespiratory Fitness and Weight on Obstructive Sleep Apnea Severity in Overweight Adults with Type 2 Diabetes. *Sleep* **39**, 317-325.
- Kohl HW, 3rd, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, Kahlmeier S & Lancet Physical Activity Series Working G. (2012). The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet* **380**, 294-305.
- Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR & Davies RJ. (2008). CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* **32**, 1488-1496.
- Kraiczi H, Hedner J, Peker Y & Grote L. (2000). Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **161**, 1423-1428.
- Kripke DF, Kline LE, Nievergelt CM, Murray SS, Shadan FF, Dawson A, Poceta JS, Cronin J, Jamil SM, Tranah GJ, Loving RT, Grizas AP & Hahn EK. (2015). Genetic variants associated with sleep disorders. *Sleep Med* **16**, 217-224.
- Krishnan V, Dixon-Williams S & Thornton JD. (2014). Where there is smoke...there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea. *Chest* **146**, 1673-1680.
- Krol RC, Knuth SL & Bartlett D, Jr. (1984). Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* **129**, 247-250.
- Kryger MH, Roth T & Dement WC. (2005). Principles and Practice of Sleep Medicine. *Elsevier Saunders*.
- Kubitz KA, Landers DM, Petruzzello SJ & Han M. (1996). The effects of acute and chronic exercise on sleep. A meta-analytic review. *Sports Med* **21**, 277-291.
- Kuo YC, Song TT, Bernard JR & Liao YH. (2017). Short-term expiratory muscle strength training attenuates sleep apnea and improves sleep quality in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* **243**, 86-91.
- Larkin EK, Patel SR, Redline S, Mignot E, Elston RC & Hallmayer J. (2006). Apolipoprotein E and obstructive sleep apnea: evaluating whether a candidate gene explains a linkage peak. *Genet Epidemiol* **30**, 101-110.
- Larsson H, Carlsson-Nordlander B, Lindblad LE, Norbeck O & Svanborg E. (1992). Temperature thresholds in the oropharynx of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* **146**, 1246-1249.
- 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.
- Lavie P. (2003). Restless Nights: Understanding Snoring and Sleep Apnea. *New Haven, CT: Yale Univ Press*.
- Lavie P, Lavie L & Herer P. (2005). All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* **25**, 514-520.
- Lee IM. (2007). Dose-response relation between physical activity and fitness: even a little is good; more is better. *Jama* **297**, 2137-2139.
- Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT & Lancet Physical Activity Series Working G. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* **380**, 219-229.
- Lesske J, Fletcher EC, Bao G & Unger T. (1997). Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *Journal of hypertension* **15**, 1593-1603.
- Lettieri CJ, Paolino N, Eliasson AH, Shah AA & Holley AB. (2011). Comparison of adjustable and fixed oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* **7**, 439-445.

- Levendowski DJ, Zack N, Rao S, Wong K, Gendreau M, Kranzler J, Zavora T & Westbrook PR. (2009). Assessment of the test-retest reliability of laboratory polysomnography. *Sleep Breath* **13**, 163-167.
- Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, Johannessen KA, Abrass IB, Schwartz RS & Stratton JR. (1998). Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol* **82**, 1236-1241.
- Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW & Guilleminault C. (2000). Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* **110**, 1689-1693.
- Lim DK, Baek KO, Chung IS & Lee MY. (2014). Factors Related to Sleep Disorders among Male Firefighters. *Ann Occup Environ Med* **26**, 11.
- Lin CC, Hsieh WY, Chou CS & Liaw SF. (2006). Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* **150**, 27-34.
- Lin CM, Davidson TM & Ancoli-Israel S. (2008). Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev* **12**, 481-496.
- Lindman R & Stal PS. (2002). Abnormal palatopharyngeal muscle morphology in sleep-disordered breathing. *J Neurol Sci* **195**, 11-23.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS & Bradley TD. (2001). High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *Journal of hypertension* **19**, 2271-2277.
- Loomis AL, Harvey EN & Hobart G. (1935). Further Observations on the Potential Rhythms of the Cerebral Cortex during Sleep. *Science* **82**, 198-200.
- Lopez PP, Stefan B, Schulman CI & Byers PM. (2008). Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg* **74**, 834-838.
- Lugaresi E. (1975). Snoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **39**, 59-64.
- Lugaresi E, Coccagna G, Berti Ceroni G, Petrella A & Mantovani M. (1968a). "Ondine's curse": the disorder of respiration and sleep in primary alveolar hypoventilation. *Sist Nerv* **20**, 27-37.
- Lugaresi E, Coccagna G, Petrella A, Berti Ceroni G & Pazzaglia P. (1968b). The disorder of sleep and respiration in the Pickwick syndrome. *Sist Nerv* **20**, 38-50.
- Luke A, Lazaro RM, Bergeron MF, Keyser L, Benjamin H, Brenner J, d'Hemecourt P, Grady M, Philpott J & Smith A. (2011). Sports-related injuries in youth athletes: is overscheduling a risk factor? *Clin J Sport Med* **21**, 307-314.
- Lurie A. (2011). Endothelial dysfunction in adults with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol* **46**, 139-170.
- Lusa S, Miranda H, Luukkonen R & Punakallio A. (2015). Sleep disturbances predict long-term changes in low back pain among Finnish firefighters: 13-year follow-up study. *Int Arch Occup Environ Health* **88**, 369-379.
- Lusina SJ, Kennedy PM, Inglis JT, McKenzie DC, Ayas NT & Sheel AW. (2006). Long-term intermittent hypoxia increases sympathetic activity and chemosensitivity during acute hypoxia in humans. *J Physiol* **575**, 961-970.
- MacNee W. (1994a). Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med* **150**, 833-852.
- MacNee W. (1994b). Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* **150**, 1158-1168.

- Maeder MT, Munzer T, Rickli H, Schoch OD, Korte W, Huny C & Ammann P. (2008). Association between heart rate recovery and severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* **9**, 753-761.
- Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lasic S, Pillar G, Jakab M, Kikinis R & White DP. (2006). Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med* **119**, 72 e79-14.
- Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH & White DP. (2002). The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* **166**, 1388-1395.
- Malhotra A & White DP. (2002). Obstructive sleep apnoea. *Lancet* **360**, 237-245.
- Mansukhani MP, Allison TG, Lopez-Jimenez F, Somers VK & Caples SM. (2013). Functional aerobic capacity in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol* **111**, 1650-1654.
- Mar J, Rueda JR, Duran-Cantolla J, Schechter C & Chilcott J. (2003). The cost-effectiveness of nCPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* **21**, 515-522.
- Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbe F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ & Jelic S. (2012). Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *Jama* **307**, 2169-2176.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E & Agusti AGN. (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**, 1046-1053.
- Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knudman MW & Grunstein RR. (2008). Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* **31**, 1079-1085.
- Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, Soler-Cataluna JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Moron I, Duran-Cantolla J & Montserrat JM. (2012). Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* **186**, 909-916.
- Mathur R & Douglas NJ. (1995). Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* **122**, 174-178.
- Matthews CE, Keadle SK, Troiano RP, Kahle L, Koster A, Brychta R, Van Domelen D, Caserotti P, Chen KY, Harris TB & Berrigan D. (2016). Accelerometer-measured dose-response for physical activity, sedentary time, and mortality in US adults. *Am J Clin Nutr* **104**, 1424-1432.
- Maxwell AJ, Schauble E, Bernstein D & Cooke JP. (1998). Limb blood flow during exercise is dependent on nitric oxide. *Circulation* **98**, 369-374.
- McArdle N, Devereux G, Heidarnjad H, Engleman HM, Mackay TW & Douglas NJ. (1999). Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **159**, 1108-1114.
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS, Investigators S & Coordinators. (2016). CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* **375**, 919-931.
- McGuire M, MacDermott M & Bradford A. (2003). Effects of chronic intermittent asphyxia on rat diaphragm and limb muscle contractility. *Chest* **123**, 875-881.
- McNicholas WT, Coffey M, McDonnell T, O'Regan R & Fitzgerald MX. (1987). Upper airway obstruction during sleep in normal subjects after selective topical oropharyngeal anesthesia. *Am Rev Respir Dis* **135**, 1316-1319.
- McSharry DG, Saboisky JP, Deyoung P, Matteis P, Jordan AS, Trinder J, Smales E, Hess L, Guo M & Malhotra A. (2013). A mechanism for upper airway stability during slow wave sleep. *Sleep* **36**, 555-563.

- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S & Sleep Heart Health S. (2006). Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* **173**, 910-916.
- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF & Mullington JM. (2004). Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* **43**, 678-683.
- Mendelson M, Bailly S, Marillier M, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I, Doutreleau S, Verges S, Tamisier R & Pepin JL. (2018). Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Objectively Measured Physical Activity and Exercise Training Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* **9**, 73.
- 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**, 142-150.
- Mezzanotte WS, Tangel DJ & White DP. (1992). Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* **89**, 1571-1579.
- Mezzanotte WS, Tangel DJ & White DP. (1996). Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* **153**, 1880-1887.
- Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, Yamamoto M, Ohta S, O'Donnell CP & Adachi M. (2007). Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **175**, 612-617.
- Mohsenin V. (2001). Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing : role of upper airway dimensions. *Chest* **120**, 1442-1447.
- Mokhlesi B, Ham SA & Gozal D. (2016). The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database. *Eur Respir J*.
- Monneret D, Barthelemy JC, Hupin D, Maudoux D, Celle S, Sforza E & Roche F. (2017). Serum lipid profile, sleep-disordered breathing and blood pressure in the elderly: a 10-year follow-up of the PROOF-SYNAPSE cohort. *Sleep Med* **39**, 14-22.
- Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T & Wiklund U. (2001). Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* **164**, 1910-1913.
- Moore T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA & Eriksson P. (1996). Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* **109**, 659-663.
- Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM & Lee IM. (2007). Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* **116**, 2110-2118.
- Morris JN. (1994). Exercise in the prevention of coronary heart disease: today's best buy in public health. *Med Sci Sports Exerc* **26**, 807-814.
- Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG & Parks JW. (1953). Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* **265**, 1111-1120; concl.
- Moser RJ, 3rd & Rajagopal KR. (1987). Obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Arch Intern Med* **147**, 1265-1267.
- 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**, 42-53.
- Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, Kiyama M, Kitamura A, Sato S, Shimamoto T, Konishi M, Iso H & Investigators C. (2010). Nocturnal intermittent hypoxia and metabolic syndrome; the effect of being overweight: the CIRCS study. *J Atheroscler Thromb* **17**, 369-377.

- Murphey AW, Baker AB, Soose RJ, Padyha TA, Nguyen SA, Xiao CC & Gillespie MB. (2016). Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: The surgical learning curve. *Laryngoscope* **126**, 501-506.
- Murphy PJ & Campbell SS. (1997). Nighttime drop in body temperature: a physiological trigger for sleep onset? *Sleep* **20**, 505-511.
- Mwenge GB, Rombaux P, Dury M, Lengele B & Rodenstein D. (2013). Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study. *Eur Respir J* **41**, 360-367.
- Myers G, Workman M, Birkett C, Ferguson D & Kienzle M. (1992). Problems in measuring heart rate variability of patients with congestive heart failure. *J Electrocardiol* **25 Suppl**, 214-219.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S & Atwood JE. (2002). Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England journal of medicine* **346**, 793-801.
- Naci H & Ioannidis JP. (2015). Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *Br J Sports Med* **49**, 1414-1422.
- 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**, 46-51.
- Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME & Somers VK. (1998a). Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* **98**, 1071-1077.
- Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG & Somers VK. (1998b). Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* **97**, 943-945.
- Netzer N, Lormes W, Giebelhaus V, Halle M, Keul J, Matthys H & Lehmann M. (1997). Physical training of patients with sleep apnea. *Pneumologie* **51 Suppl 3**, 779-782.
- Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S & Young T. (2005). Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* **165**, 2408-2413.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD & Pickering TG. (2000). Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama* **283**, 1829-1836.
- Nisar SA, Muppidi R, Duggal S, Hernandez AV, Kalahasti V, Jaber W & Minai OA. (2014). Impaired functional capacity predicts mortality in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc* **11**, 1056-1063.
- Norman JF, Von Essen SG, Fuchs RH & McElligott M. (2000). Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep research online : SRO* **3**, 121-129.
- O'Donnell DE, Revill SM & Webb KA. (2001). Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* **164**, 770-777.
- O'Driscoll DM, Turton AR, Copland JM, Strauss BJ & Hamilton GS. (2013). Energy expenditure in obstructive sleep apnea: validation of a multiple physiological sensor for determination of sleep and wake. *Sleep Breath* **17**, 139-146.
- Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T & Ouchi Y. (2003). Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol (1985)* **94**, 179-184.
- Omachi TA, Claman DM, Blanc PD & Eisner MD. (2009). Obstructive sleep apnea: a risk factor for work disability. *Sleep* **32**, 791-798.
- Ong CW, O'Driscoll DM, Truby H, Naughton MT & Hamilton GS. (2013). The reciprocal interaction between obesity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* **17**, 123-131.

- 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**, 10-19.
- Pae EK, Wu J, Nguyen D, Monti R & Harper RM. (2005). Geniohyoid muscle properties and myosin heavy chain composition are altered after short-term intermittent hypoxic exposure. *J Appl Physiol (1985)* **98**, 889-894.
- Paffenbarger RS & Hale WE. (1975). Work activity and coronary heart mortality. *N Engl J Med* **292**, 545-550.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E & et al. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* **59**, 178-193.
- Pahkala R, Seppa J, Ikonen A, Smirnov G & Tuomilehto H. (2014). The impact of pharyngeal fat tissue on the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* **18**, 275-282.
- Pancer J, Al-Faifi S, Al-Faifi M & Hoffstein V. (1999). Evaluation of variable mandibular advancement appliance for treatment of snoring and sleep apnea. *Chest* **116**, 1511-1518.
- Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, Tzouveleki A, Skarlatos A, Konsta M, Vasdekis V, Maltezos E & Bouros D. (2010). Predictors of obstructive sleep apnea in males with metabolic syndrome. *Vasc Health Risk Manag* **6**, 281-286.
- Pardo Y, Merz CN, Velasquez I, Paul-Labrador M, Agarwala A & Peter CT. (2000). Exercise conditioning and heart rate variability: evidence of a threshold effect. *Clin Cardiol* **23**, 615-620.
- Parish JM, Adam T & Facchiano L. (2007). Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* **3**, 467-472.
- Parsons C, Allen S, Parish J, Mookadam F & Mookadam M. (2017). The efficacy of continuous positive airway pressure therapy in reducing cardiovascular events in obstructive sleep apnea: a systematic review. *Future Cardiol* **13**, 397-412.
- Pate RR, O'Neill JR & Lobelo F. (2008). The evolving definition of "sedentary". *Exerc Sport Sci Rev* **36**, 173-178.
- Patel SR. (2005). Shared genetic risk factors for obstructive sleep apnea and obesity. *J Appl Physiol (1985)* **99**, 1600-1606.
- Patil SP, Schneider H, Schwartz AR & Smith PL. (2007). Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* **132**, 325-337.
- 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**, 596-602.
- Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A & Bende M. (1999). An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* **14**, 179-184.
- Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D & Fleury B. (2001). The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med* **2**, 225-232.
- Pendlebury ST, Pepin JL, Veale D & Levy P. (1997). Natural evolution of moderate sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax* **52**, 872-878.
- Peppard PE, Austin D & Brown RL. (2007). Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *J Clin Sleep Med* **3**, 265-270.
- Peppard PE & Young T. (2004). Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* **27**, 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**, 1006-1014.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J & Skatrud J. (2000a). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama* **284**, 3015-3021.
- Peppard PE, Young T, Palta M & Skatrud J. (2000b). Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* **342**, 1378-1384.
- Petrof BJ, Hendricks JC & Pack AI. (1996). Does upper airway muscle injury trigger a vicious cycle in obstructive sleep apnea? A hypothesis. *Sleep* **19**, 465-471.
- Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K & Somers VK. (1999a). Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Journal of hypertension* **17**, 1297-1300.
- Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I & Somers VK. (2000). Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **279**, H234-237.
- Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME & Somers VK. (1999b). Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *Journal of hypertension* **17**, 61-66.
- Phillipson EA. (1978). Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* **118**, 909-939.
- Phillipson EA & Sullivan CE. (1978). Arousal: the forgotten response to respiratory stimuli. *Am Rev Respir Dis* **118**, 807-809.
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee. (2008). Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC.
- Pichot V, Roche F, Celle S, Barthelemy JC & Chouchou F. (2016). HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol* **7**, 557.
- Pichot V, Roche F, Denis C, Garet M, Duverney D, Costes F & Barthelemy JC. (2005). Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* **15**, 107-115.
- Pichot V, Roche F, Gaspoz JM, Enjolras F, Antoniadis A, Minini P, Costes F, Busso T, Lacour JR & Barthelemy JC. (2000). Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Med Sci Sports Exerc* **32**, 1729-1736.
- Pietzsch JB, Garner A, Cipriano LE & Linehan JH. (2011). An integrated health-economic analysis of diagnostic and therapeutic strategies in the treatment of moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Sleep* **34**, 695-709.
- Polotsky M, Elsayed-Ahmed AS, Pichard L, Harris CC, Smith PL, Schneider H, Kirkness JP, Polotsky V & Schwartz AR. (2012). Effects of leptin and obesity on the upper airway function. *J Appl Physiol (1985)* **112**, 1637-1643.
- Prabhakar NR. (2001). Oxygen sensing during intermittent hypoxia: cellular and molecular mechanisms. *J Appl Physiol (1985)* **90**, 1986-1994.
- Prabhakar NR. (2002). Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med* **165**, 859-860.
- Praznocy C, Lambert C & Pascal C. (2017). État des lieux de l'activité physique et de la sédentarité - Édition 2017. Observatoire national de l'activité physique et de la sédentarité - Rapport. 130 pages.
- Przybylowski T, Bielicki P, Kumor M, Hildebrand K, Maskey-Warzechowska M, Korczynski P & Chazan R. (2007). Exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol* **58 Suppl 5**, 563-574.

- Puhan MA, Suarez A, Lo Cascio C, Zahn A, Heitz M & Braendli O. (2006). Didgeridoo playing as alternative treatment for obstructive sleep apnoea syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* **332**, 266-270.
- Punjabi NM & Beamer BA. (2007). C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* **30**, 29-34.
- 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**, e1000132.
- Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell 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**, 677-682.
- Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P & Clinical Guidelines Committee of the American College of P. (2013). Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* **159**, 471-483.
- Qin B, Sun Z, Liang Y, Yang Z & Zhong R. (2014). The association of 5-HT2A, 5-HTT, and LEPR polymorphisms with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **9**, e95856.
- Quan SF, Budhiraja R, Clarke DP, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Nichols DA, Simon RD, Smith TW, Walsh JK & Kushida CA. (2013). Impact of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* **9**, 989-993.
- Quan SF, O'Connor GT, Quan JS, Redline S, Resnick HE, Shahar E, Siscovick D & Sherrill DL. (2007). Association of physical activity with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* **11**, 149-157.
- Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM & Chervin RD. (2015). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med* **11**, 773-827.
- Ramchandren S, Gruis KL, Chervin RD, Lisabeth LD, Concannon M, Wolfe J, Albers JW & Brown DL. (2010). Hypoglossal nerve conduction findings in obstructive sleep apnea. *Muscle Nerve* **42**, 257-261.
- Randerath WJ, Galetke W, Domanski U, Weitkunat R & Ruhle KH. (2004). Tongue-muscle training by intraoral electrical neurostimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* **27**, 254-259.
- Ratnavadivel R, Chau N, Stadler D, Yeo A, McEvoy RD & Catcheside PG. (2009). Marked reduction in obstructive sleep apnea severity in slow wave sleep. *J Clin Sleep Med* **5**, 519-524.
- Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE & Wasserman K. (1983). Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis* **128**, 501-506.
- Rechtschaffen A & Kales A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Allan Rechtschaffen and Anthony Kales, editors. Bethesda, Md., U. S. National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network, 1968.
- Redline S, Leitner J, Arnold J, Tishler PV & Altose MD. (1997). Ventilatory-control abnormalities in familial sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **156**, 155-160.
- Redline S, Schluchter MD, Larkin EK & Tishler PV. (2003). Predictors of longitudinal change in sleep-disordered breathing in a nonclinic population. *Sleep* **26**, 703-709.
- Redline S & Tishler PV. (2000). The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev* **4**, 583-602.
- 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**, 269-277.

- Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD & Similowski T. (2011). Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* **175**, 390-393.
- Redolfi S, Bettinzoli M, Venturoli N, Ravanelli M, Pedroni L, Taranto-Montemurro L, Arnulf I, Similowski T & Tantucci C. (2015). Attenuation of obstructive sleep apnea and overnight rostral fluid shift by physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* **191**, 856-858.
- Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J & Bradley TD. (2009). Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* **179**, 241-246.
- Rees K, Spence DP, Earis JE & Calverley PM. (1995). Arousal responses from apneic events during non-rapid-eye-movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med* **152**, 1016-1021.
- Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB & Young T. (2005). Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* **172**, 1590-1595.
- Reis RS, Salvo D, Ogilvie D, Lambert EV, Goenka S, Brownson RC & Lancet Physical Activity Series 2 Executive C. (2016). Scaling up physical activity interventions worldwide: stepping up to larger and smarter approaches to get people moving. *Lancet* **388**, 1337-1348.
- Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK & Anch AM. (1978). Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **44**, 931-938.
- Rieu M. (1990). Santé, sédentarité et activité physique. *Santé publique*, 26-35.
- Riha RL, Brander P, Vennelle M & Douglas NJ. (2005). A cephalometric comparison of patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome and their siblings. *Sleep* **28**, 315-320.
- Riley RW, Powell NB, Li KK, Troell RJ & Guilleminault C. (2000). Surgery and obstructive sleep apnea: long-term clinical outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* **122**, 415-421.
- 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**, 547-553.
- 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**, 109-114.
- Roche F, Court-Fortune I, Pichot V, Duverney D, Costes F, Emonot A, Vergnon JM, Geysant A, Lacour JR & Barthelemy JC. (1999). Reduced cardiac sympathetic autonomic tone after long-term nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol* **19**, 127-134.
- Roche F, Pepin JL, Achour-Crawford E, Tamisier R, Pichot V, Celle S, Maudoux D, Chouchou F, Ntougou-Assoumou HG, Levy P, Barthelemy JC & Group PS. (2012). At 68 years, unrecognised sleep apnoea is associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Respir J* **40**, 649-656.
- Ryan CF, Love LL, Peat D, Fleetham JA & Lowe AA. (1999). Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea: effect on awake calibre of the velopharynx. *Thorax* **54**, 972-977.
- Ryan S, Crinion SJ & McNicholas WT. (2014). Obesity and sleep-disordered breathing--when two 'bad guys' meet. *QJM* **107**, 949-954.
- Saboisky JP, Butler JE, Gandevia SC & Eckert DJ. (2012a). Functional role of neural injury in obstructive sleep apnea. *Front Neurol* **3**, 95.
- Saboisky JP, Stashuk DW, Hamilton-Wright A, Carusona AL, Campana LM, Trinder J, Eckert DJ, Jordan AS, McSharry DG, White DP, Nandedkar S, David WS & Malhotra A. (2012b). Neurogenic changes in the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **185**, 322-329.

- Saboisky JP, Stashuk DW, Hamilton-Wright A, Trinder J, Nandedkar S & Malhotra A. (2014). Effects of aging on genioglossus motor units in humans. *PLoS One* **9**, e104572.
- Sallis JF & Saelens BE. (2000). Assessment of physical activity by self-report: status, limitations, and future directions. *Res Q Exerc Sport* **71 Suppl 2**, 1-14.
- Samitz G, Egger M & Zwahlen M. (2011). Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* **40**, 1382-1400.
- Sandercock GR, Bromley PD & Brodie DA. (2005). Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* **37**, 433-439.
- Santos RV, Tufik S & De Mello MT. (2007). Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? *Sleep Med Rev* **11**, 231-239.
- Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C & Davidson TM. (2004). Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* **27**, 453-458.
- Sauerland EK & Harper RM. (1976). The human tongue during sleep: electromyographic activity of the genioglossus muscle. *Exp Neurol* **51**, 160-170.
- Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, Tokunou T, Adachi S, Yoshimura C, Ohkusa T & Ando S. (2016). Cumulative Hypoxemia During Sleep Predicts Vascular Endothelial Dysfunction in Patients With Sleep-Disordered Breathing. *Am J Hypertens* **29**, 458-463.
- 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**, 343-356.
- Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW & Heiss G. (2003). Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* **42**, 1106-1111.
- Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W & Grimminger F. (2000a). Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* **162**, 566-570.
- Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lucke C, Mayer K, Olschewski H, Seeger W & Grimminger F. (2000b). Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* **55**, 1046-1051.
- Schwab RJ, Gupta KB, Geffer WB, Metzger LJ, Hoffman EA & Pack AI. (1995). Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* **152**, 1673-1689.
- Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G & Pack AI. (2006). Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **173**, 453-463.
- Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G & Pack AI. (2003). Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* **168**, 522-530.
- Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S & Smith PL. (1991). Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* **144**, 494-498.
- Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, Gold AR & Permutt S. (1988). Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol (1985)* **64**, 535-542.
- Schwartz RS. (1988). Effects of exercise training on high density lipoproteins and apolipoprotein A-I in old and young men. *Metabolism* **37**, 1128-1133.

- Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O & Baklan B. (2011). The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath* **15**, 49-56.
- Servantes DM, Pelcerman A, Salvetti XM, Salles AF, de Albuquerque PF, de Salles FCA, Lopes C, de Mello MT, Almeida DR & Filho JAO. (2012). Effects of home-based exercise training for patients with chronic heart failure and sleep apnoea: a randomized comparison of two different programmes. *Clinical rehabilitation* **26**, 45-57.
- Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM & Robbins JA. (2003). Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* **167**, 1186-1192.
- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V & Somers VK. (2002). Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* **105**, 2462-2464.
- Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L & Chaturvedi P. (2007). Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* **8**, 12-17.
- Shelton KE, Woodson H, Gay S & Suratt PM. (1993). Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* **148**, 462-466.
- Sherman B. (2013). Obstructive sleep apnea and health benefits purchasing: an employer perspective. *J Clin Sleep Med* **9**, 187-189.
- 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*.
- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS & Bradley TD. (1999). Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* **160**, 1101-1106.
- Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ & Levy D. (1998). Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* **32**, 293-297.
- Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D & Hardman AE. (1992). Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* **47**, 1019-1024.
- Sjosten N, Vahtera J, Salo P, Oksanen T, Saaresranta T, Virtanen M, Pentti J & Kivimaki M. (2009). Increased risk of lost workdays prior to the diagnosis of sleep apnea. *Chest* **136**, 130-136.
- Skatrud JB & Dempsey JA. (1983). Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **55**, 813-822.
- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. (1999). *Sleep* **22**, 667-689.
- Slonkova J, Bar M, Nilius P, Berankova D, Salounova D & Sonka K. (2017). Spontaneous improvement in both obstructive sleep apnea and cognitive impairment after stroke. *Sleep Med* **32**, 137-142.
- Smith PL, Haponik EF & Bleecker ER. (1984). The effects of oxygen in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* **130**, 958-963.
- Société de Pneumologie de Langue Française, Société Française d'Anesthésie Réanimation, Société Française de Cardiologie, Société Française de Médecine du Travail, Société Française d'Otho-Rhino-Laryngologie et de chirurgie de la face et du cou, Société de Physiologie, Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées du sommeil [version longue]. (2010). *Rev Mal Respir* **27 (supplément 3)**, 806-833.

- Somers VK, Dyken ME, Clary MP & Abboud FM. (1995). Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* **96**, 1897-1904.
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL & Abboud FM. (1993a). Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* **328**, 303-307.
- Somers VK, Dyken ME & Skinner JL. (1993b). Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst* **44**, 253-259.
- Somers VK, Mark AL, Zavala DC & Abboud FM. (1989). Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol (1985)* **67**, 2101-2106.
- 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. (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. *J Am Coll Cardiol* **52**, 686-717.
- Sood S, Morrison JL, Liu H & Horner RL. (2005). Role of endogenous serotonin in modulating genioglossus muscle activity in awake and sleeping rats. *Am J Respir Crit Care Med* **172**, 1338-1347.
- Souza AKF, Dornelas de Andrade A, de Medeiros AIC, de Aguiar MIR, Rocha TDS, Pedrosa RP & de Lima AMJ. (2017). Effectiveness of inspiratory muscle training on sleep and functional capacity to exercise in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep Breath*.
- Spiegel K, Tasali E, Penev P & Van Cauter E. (2004). Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* **141**, 846-850.
- Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, Domitrovich PP & Gottdiener JS. (2009). Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age Ageing* **38**, 212-218.
- Stein PK, Domitrovich PP, Hui N, Rautaharju P & Gottdiener J. (2005). Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol* **16**, 954-959.
- Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP, Kleiger RE & Rottman JN. (1999). Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *Am Heart J* **138**, 567-576.
- Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, Barrett-Connor E, Bauer DC, Cauley JA, Ensrud KE, Hoffman AR, Mehra R, Stefanick ML, Varosy PD, Yaffe K, Redline S & Osteoporotic Fractures in Men Study Research G. (2016). Sleep Disordered Breathing and Risk of Stroke in Older Community-Dwelling Men. *Sleep* **39**, 531-540.
- Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT & Hallett M. (1978). Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* **299**, 969-973.
- Strollo PJ, Jr., Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP & Group ST. (2014). Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* **370**, 139-149.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M & Eves L. (1981). Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* **1**, 862-865.
- Svensson M, Franklin KA, Theorell-Haglow J & Lindberg E. (2008). Daytime sleepiness relates to snoring independent of the apnea-hypopnea index in women from the general population. *Chest* **134**, 919-924.

- Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M & Chin K. (2016). Changes in Energy Metabolism After Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*.
- 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**, 119-128.
- Thorp AA, Owen N, Neuhaus M & Dunstan DW. (2011). Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults: a systematic review of longitudinal studies, 1996-2011. *Am J Prev Med* **41**, 207-215.
- Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, Grote L, Hedner J & European Sleep Apnoea Database study c. (2014). Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J* **44**, 931-941.
- Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS & Bradley TD. (1998). Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* **98**, 2269-2275.
- Tracey KJ. (2002). The inflammatory reflex. *Nature* **420**, 853-859.
- Tremblay M & Réseau de Recherche sur le Comportement Sédentaire. (2012). Utilisation standardisée des termes "sédentarité" et "comportements sédentaires". *Science & Motricité* **77**, 73-76.
- Troiano RP, Pettee Gabriel KK, Welk GJ, Owen N & Sternfeld B. (2012). Reported physical activity and sedentary behavior: why do you ask? *J Phys Act Health* **9 Suppl 1**, S68-75.
- Trost SG, McIver KL & Pate RR. (2005). Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. *Med Sci Sports Exerc* **37**, S531-543.
- 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**, 499-504.
- Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL & Levy D. (1996). Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* **94**, 2850-2855.
- Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL & Levy D. (1994). Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* **90**, 878-883.
- Tulppo MP, Makikallio TH, Takala TE, Seppanen T & Huikuri HV. (1996). Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol* **271**, H244-252.
- Tuomilehto HP, Seppa JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M & Kuopio Sleep Apnea G. (2009). Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **179**, 320-327.
- Turmel J, Series F, Boulet LP, Poirier P, Tardif JC, Rodes-Cabeau J, Larose E & Bertrand OF. (2009). Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol* **132**, 203-209.
- Ucok K, Aycicek A, Sezer M, Genç A, Akkaya M, Caglar V, Fidan F & Unlu M. (2009). Aerobic and anaerobic exercise capacities in obstructive sleep apnea and associations with subcutaneous fat distributions. *Lung* **187**, 29-36.
- Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga AM, Mathias W, Jr., Krieger EM, Barretto AC, Middlekauff HR, Lorenzi-Filho G & Negrao CE. (2009). Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep* **32**, 637-647.
- Ulfberg J, Carter N & Edling C. (2000). Sleep-disordered breathing and occupational accidents. *Scand J Work Environ Health* **26**, 237-242.

- Vakulin A, Baulk SD, Catcheside PG, Antic NA, van den Heuvel CJ, Dorrian J & McEvoy RD. (2009). Effects of alcohol and sleep restriction on simulated driving performance in untreated patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* **151**, 447-455.
- Valbuza JS, de Oliveira MM, Conti CF, Prado LB, de Carvalho LB & do Prado GF. (2010). Methods for increasing upper airway muscle tone in treating obstructive sleep apnea: systematic review. *Sleep Breath* **14**, 299-305.
- van Lunteren E & Strohl KP. (1986). The muscles of the upper airways. *Clin Chest Med* **7**, 171-188.
- Van Remoortel H, Giavedoni S, Raste Y, Burtin C, Louvaris Z, Gimeno-Santos E, Langer D, Glendenning A, Hopkinson NS, Vogiatzis I, Peterson BT, Wilson F, Mann B, Rabinovich R, Puhon MA, Troosters T & consortium PR. (2012). Validity of activity monitors in health and chronic disease: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* **9**, 84.
- Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC, Sangal RB, deJong AT, Agrawal V & McCullough PA. (2008). Cardiorespiratory fitness and obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. *Chest* **134**, 539-545.
- Vanninen E, Tuunainen A, Kansanen M, Uusitupa M & Lansimies E. (1996). Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes. *Clin Physiol* **16**, 209-216.
- 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**, 551-557.
- Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, Sanders MH, Ballard RD & Magalang UJ. (2006). Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* **29**, 1036-1044.
- Vgontzas AN. (2008). Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Archives of physiology and biochemistry* **114**, 211-223.
- Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D & Kales A. (1994). Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* **154**, 1705-1711.
- Vincken W, Guilleminault C, Silvestri L, Cosio M & Grassino A. (1987). Inspiratory muscle activity as a trigger causing the airways to open in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* **135**, 372-377.
- Vuori I, Urponen H, Hasan J & Partinen M. (1988). Epidemiology of exercise effects on sleep. *Acta Physiol Scand Suppl* **574**, 3-7.
- 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**, 21-27.
- Walsh JH, Leigh MS, Paduch A, Maddison KJ, Armstrong JJ, Sampson DD, Hillman DR & Eastwood PR. (2008). Effect of body posture on pharyngeal shape and size in adults with and without obstructive sleep apnea. *Sleep* **31**, 1543-1549.
- Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L & Bi Y. (2013). Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* **169**, 207-214.
- Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L & Bredin SS. (2010). A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *Int J Behav Nutr Phys Act* **7**, 39.
- Warburton DE, Nicol CW & Bredin SS. (2006a). Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* **174**, 801-809.
- Warburton DE, Nicol CW & Bredin SS. (2006b). Prescribing exercise as preventive therapy. *CMAJ* **174**, 961-974.

- Ware JE, Jr. & Sherbourne CD. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* **30**, 473-483.
- Warner G, Skatrud JB & Dempsey JA. (1987). Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol (1985)* **62**, 2201-2211.
- Warren JM, Ekelund U, Besson H, Mezzani A, Geladas N, Vanhees L & Experts P. (2010). 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* **17**, 127-139.
- Wasfy MM & Baggish AL. (2016). Exercise Dose in Clinical Practice. *Circulation* **133**, 2297-2313.
- Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H & Nishino T. (2002). Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* **165**, 260-265.
- Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, Edwards JK & White DP. (2004). Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **170**, 1225-1232.
- Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Schory K, Gautam S & White DP. (2007). Chemical control stability in the elderly. *J Physiol* **581**, 291-298.
- Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S & White DP. (2008). Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* **162**, 144-151.
- Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP & Wu X. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* **378**, 1244-1253.
- West SD, Kohler M, Nicoll DJ & Stradling JR. (2009). The effect of continuous positive airway pressure treatment on physical activity in patients with obstructive sleep apnoea: A randomised controlled trial. *Sleep Med* **10**, 1056-1058.
- West SD, Nicoll DJ & Stradling JR. (2006). Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* **61**, 945-950.
- Wetter DW & Young TB. (1994). The relation between cigarette smoking and sleep disturbance. *Prev Med* **23**, 328-334.
- Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS & Palta M. (1994). Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* **154**, 2219-2224.
- Wheatley JR, Mezzanotte WS, Tangel DJ & White DP. (1993). Influence of sleep on genioglossus muscle activation by negative pressure in normal men. *Am Rev Respir Dis* **148**, 597-605.
- White DP. (2005). Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **172**, 1363-1370.
- White DP. (2006). The pathogenesis of obstructive sleep apnea: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol* **34**, 1-6.
- White DP. (2016). Pharmacologic Approaches to the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin* **11**, 203-212.
- White LH & Bradley TD. (2013). Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol* **591**, 1179-1193.
- White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM & Bradley TD. (2015a). Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* **16**, 258-264.

- White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM & Bradley TD. (2015b). Night-to-night variability in obstructive sleep apnea severity: relationship to overnight rostral fluid shift. *J Clin Sleep Med* **11**, 149-156.
- Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ & Douglas NJ. (1999). Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* **54**, 323-328.
- WHO. (2010). Global recommendations on physical activity for health. WHO.
- Wiegand L, Zwillich CW & White DP. (1988). Sleep and the ventilatory response to resistive loading in normal men. *J Appl Physiol (1985)* **64**, 1186-1195.
- Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR & Sullivan CE. (1998). "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* **53 Suppl 3**, S25-28.
- Woodcock J, Franco OH, Orsini N & Roberts I. (2011). Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* **40**, 121-138.
- Woodson BT, Garancis JC & Toohill RJ. (1991). Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* **101**, 1318-1322.
- World Health Organization. (2008). The global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland.
- Xu H, Wang Y, Guan J, Yi H & Yin S. (2015). Effect of CPAP on Endothelial Function in Subjects With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Respir Care* **60**, 749-755.
- Yadollahi A, Gabriel JM, White LH, Taranto Montemurro L, Kasai T & Bradley TD. (2014). A randomized, double crossover study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men. *Sleep* **37**, 1699-1705.
- 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**, 2034-2041.
- Yamaguchi K, Ohki N, Kobayashi M, Satoya N, Inoue Y, Onizawa S, Maeda Y, Sekiguchi H, Suzuki M, Tsuji T, Aoshiba K & Nagai A. (2014). Estimation of parasympathetic nerve function during sleep in patients with obstructive sleep apnea by instantaneous time-frequency analysis. *Sleep Med* **15**, 33-41.
- Yamashita K, Discher DJ, Hu J, Bishopric NH & Webster KA. (2001). Molecular regulation of the endothelin-1 gene by hypoxia. Contributions of hypoxia-inducible factor-1, activator protein-1, GATA-2, AND p300/CBP. *J Biol Chem* **276**, 12645-12653.
- Ye R, Yang W, Yuan Y & Deng X. (2014). The CC genotype of the delta-sarcoglycan gene polymorphism rs13170573 is associated with obstructive sleep apnea in the Chinese population. *PLoS One* **9**, e114160.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T & Adachi M. (2003). Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* **107**, 1129-1134.
- Younes M. (2003). Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **168**, 645-658.
- Younes M. (2004). Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **169**, 623-633.
- Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C & Shewchuk W. (2001). Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **163**, 1181-1190.
- Young T, Blustein J, Finn L & Palta M. (1997a). Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* **20**, 608-613.

- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R & Hla KM. (2008). Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* **31**, 1071-1078.
- 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**, 1230-1235.
- Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B & Skatrud J. (1997b). Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* **157**, 1746-1752.
- Young T, Peppard PE & Taheri S. (2005). Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol (1985)* **99**, 1592-1599.
- Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM & Sleep Heart Health Study Research G. (2002). Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* **162**, 893-900.
- Young T, Skatrud J & Peppard PE. (2004). Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama* **291**, 2013-2016.
- Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S & Bradley TD. (2010). Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* **121**, 1598-1605.
- Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, Parker JD & Bradley TD. (2009). Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* **15**, 279-285.
- Zigmond AS & Snaith RP. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* **67**, 361-370.

*« La vraie victoire dans le sport,
C'est d'abord d'en faire »*

Ministère de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative (2006)