



HAL
open science

Le sommeil, ses troubles et la santé cardio-métabolique d'adolescents obèses : effets d'une prise en charge associant exercice physique et modification des habitudes alimentaires

Johanna Roche

► To cite this version:

Johanna Roche. Le sommeil, ses troubles et la santé cardio-métabolique d'adolescents obèses : effets d'une prise en charge associant exercice physique et modification des habitudes alimentaires. Santé publique et épidémiologie. Université Bourgogne Franche-Comté, 2018. Français. NNT : 2018UBFCE010 . tel-02888340

HAL Id: tel-02888340

<https://theses.hal.science/tel-02888340v1>

Submitted on 3 Jul 2020

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.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

Ecole doctorale « environnements-santé »

Ea3920 – Marqueurs pronostiques et facteurs de régulation des pathologies cardiaques et vasculaires
Centre médical santé-sommeil « ellipse » – le Don du Souffle

THESE

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

Discipline « Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives »

LE SOMMEIL, SES TROUBLES ET LA SANTE CARDIO-METABOLIQUE D'ADOLESCENTS OBESES : EFFETS D'UNE PRISE EN CHARGE ASSOCIANT EXERCICE PHYSIQUE ET MODIFICATION DES HABITUDES ALIMENTAIRES

Présentée et soutenue publiquement par

Johanna ROCHE

Le 2 juillet 2018

Devant le jury composé de :

Rapporteurs :

Jean-Philippe CHAPUT

Associate Professor, Université d'Ottawa, Canada

Damien DAVENNE

Professeur, Université de Caen Normandie

Examineurs :

David THIVEL

MCU-HDR, Université de Clermont Auvergne

Patrice FLORE

MCU-HDR, Université de Grenoble Alpes

Nicolas TORDI

Professeur, Université de Bourgogne Franche-Comté

Membres invités :

Valérie GILLET

Médecin, Centre médical santé-sommeil « ellipse »

Laurie ISACCO

MCU, Université de Bourgogne Franche-Comté

Directeur de thèse :

Fabienne MOUGIN-GUILLAUME

MCU-HDR, Université de Bourgogne Franche-Comté

UNIVERSITE DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

Ecole doctorale « environnements-santé »

Ea3920 – Marqueurs pronostiques et facteurs de régulation des pathologies cardiaques et vasculaires
Centre médical santé-sommeil « ellipse » – le Don du Souffle

THESE

En vue de l'obtention du grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE
BOURGOGNE FRANCHE-COMTE**

Discipline « Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives »

LE SOMMEIL, SES TROUBLES ET LA SANTE CARDIO-METABOLIQUE D'ADOLESCENTS OBESES : EFFETS D'UNE PRISE EN CHARGE ASSOCIANT EXERCICE PHYSIQUE ET MODIFICATION DES HABITUDES ALIMENTAIRES

Présentée et soutenue publiquement par

Johanna ROCHE

Le 2 juillet 2018

Devant le jury composé de :

Rapporteurs :

Jean-Philippe CHAPUT

Associate Professor, Université d'Ottawa, Canada

Damien DAVENNE

Professeur, Université de Caen Normandie

Examineurs :

David THIVEL

MCU-HDR, Université de Clermont Auvergne

Patrice FLORE

MCU-HDR, Université de Grenoble Alpes

Nicolas TORDI

Professeur, Université de Bourgogne Franche-Comté

Membres invités :

Valérie GILLET

Médecin, Centre médical santé-sommeil « ellipse »

Laurie ISACCO

MCU, Université de Bourgogne Franche-Comté

Directeur de thèse :

Fabienne MOUGIN-GUILLAUME

MCU-HDR, Université de Bourgogne Franche-Comté

RESUME

Le sommeil, de par ses fonctions récupératrices, est essentiel à la vie. Pour autant, la modification du mode de vie et des comportements, tant sédentaires que nutritionnels, sont à l'origine d'une altération du sommeil, conduisant ensemble à des situations d'obésité. Cet excès pondéral s'accompagne fréquemment d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). Lorsque ces deux pathologies sont présentes, les troubles métaboliques s'aggravent et sont à l'origine d'une inflammation de bas grade. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux bénéfices d'un reconditionnement à l'exercice physique combiné à une modification des habitudes alimentaires, en dehors de ceux induits par la perte de poids, sur ces différents paramètres. L'objectif de ce travail de thèse a donc été, à partir d'une étude ancillaire, d'évaluer le sommeil d'adolescents obèses par polysomnographie (PSG) par comparaison à celui de sujets normo-pondérés. Dans l'étude principale, les effets d'un programme de 9 mois (reconditionnement à l'exercice, activités physiques adaptées, rééquilibrage alimentaire) ont été évalués sur l'architecture et la durée du sommeil, le SAOS, les différents facteurs biologiques (inflammatoires, hormonaux, profils glucidique et lipidique) et sur les adaptations physiologiques à l'exercice musculaire, afin de mieux comprendre l'implication de l'endurance aérobie et des troubles du sommeil sur la santé cardio-métabolique. Trente-deux adolescents obèses (âge : 14,6 ans, z-score d'IMC= 4,7) ont été recrutés. Toutes les variables ont été analysées en pré et post-intervention. Les résultats montrent une durée de sommeil réduite chez les jeunes obèses avec un SAOS, diagnostiqué chez 58% d'entre eux, malgré une architecture du sommeil satisfaisante. En post-intervention, une perte de poids de 11 kg et une amélioration des paramètres d'adaptation à l'exercice maximal (PMA, VE, VO_{2pic} ...) ont été rapportées chez tous les sujets, que le SAOS soit encore, ou non, présent. En effet, ce syndrome s'est normalisé chez 46% d'entre eux. Par ailleurs, grâce à l'intervention, le sommeil s'est amélioré (qualité et quantité). Enfin, la protéine C-réactive basale du groupe SAOS, dont les valeurs atteignaient 11mg/l à l'admission, a considérablement diminué, accompagnée d'une baisse de la leptinémie et d'une hausse de l'adiponectinémie, pouvant expliquer le moindre risque cardio-métabolique. Nos résultats démontrent qu'à l'admission, l'inflammation est liée à l'obésité, alors qu'en post-intervention, sa baisse s'explique par l'augmentation de l'endurance aérobie, et ceci indépendamment du sexe, du poids, de la durée de sommeil et du SAOS. Bien que ce dernier n'ait pas été normalisé chez tous les sujets, sa prévention par l'exercice physique ainsi que celle des troubles métaboliques observés dans ces deux pathologies devrait faire partie intégrante de la prise en charge des jeunes obèses en vue d'atténuer le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire à l'âge adulte.

Mots clés : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, sommeil, obésité pédiatrique, risque cardio-métabolique, inflammation systémique, exercice physique, endurance aérobie.

SUMMARY

Sleep, through its restorative functions, is essential for life. However, lifestyle modifications, sedentary and unhealthy feeding behaviors trigger sleep curtailment and sleep disruption, leading together to weight gain. Obesity is usually associated with obstructive sleep apnea (OSA), and these two diseases both induce metabolic dysfunctions and low-grade systemic inflammation. To the best of our knowledge, no study has assessed the effects of exercise reconditioning and modified food habits on these parameters. The purpose of this work was to assess and compare, from an ancillary study, polysomnographic variables between obese adolescents and normal-weight (NW) controls. In the main study, the effects of a 9-month program (exercise reconditioning, adapted physical activities and modified food habits) on sleep architecture, sleep duration, OSA, biological factors (inflammatory, hormonal, carbohydrates and lipid profiles) and physiological adaptations at exercise were assessed, in order to a better understanding of the roles of cardiorespiratory fitness and sleep disorders on cardio-metabolic health. Thirty-two obese adolescents (age: 14.6 years, BMI z-score: 4.7) were recruited. Every parameters were assessed at admission and post-intervention. Short sleep duration and a high prevalence of OSA (58%) were observed at admission in obese adolescents despite a satisfying sleep architecture, compared with NW controls. Post-intervention, weight loss (11kg) and improved parameters of physiological adaptations at exercise (MAP, VE, VO_{2peak}) were found in every subject and OSA was normalized in 46% of them. Sleep quantity and sleep quality were improved. Decreased C-reactive protein (6.78 vs 10.98 mg/l) and leptin concentrations, and increased adiponectin levels were found, and cardio-metabolic risk (CMR) was decreased. At admission, obesity explains by itself the systemic inflammation whereas the decrease in inflammation, post-intervention, is explained by enhanced cardiorespiratory fitness related to fat-free mass, after controlling for sex, weight loss, change in sleep duration and OSA. Prevention of OSA and metabolic dysfunctions by chronic exercise should be an integral part of the obesity management in youths in order to decrease the risk of cardiovascular morbi-mortality in adulthood.

Keywords: obstructive sleep apnea, sleep, pediatric obesity, cardio-metabolic risk, exercise, cardiorespiratory fitness

REMERCIEMENTS

Ensemble, l'impossible devient possible. Merci à celles et ceux qui, de près comme de loin, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

Au Docteur Jean-Philippe Chaput et au Professeur Damien Davenne. Merci de me faire l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse.

Au Professeur Nicolas Tordi ainsi qu'au Docteur Patrice Flore. Merci pour vos précieux conseils lors des comités de thèse, ainsi que d'avoir accepté d'examiner mes travaux.

Au Docteur David Thivel. Merci pour nos échanges constructifs, l'intérêt porté à mes travaux, pour avoir accepté de les examiner ainsi que de prendre part à ce jury.

Au Docteur Valérie Gillet. Merci Valérie pour la confiance que vous m'avez accordée au cours de ces trois années au sein de votre équipe. Je quitte ellipse grandie et enrichie de cette expérience. Enfin, merci d'avoir rendu la collaboration entre ellipse et l'UPFR possible et de faire partie de ce jury.

Au Docteur Laurie Isacco que je remercie pour ses conseils et ses apports précieux tout au long de ces travaux, pour son éclairage scientifique, sa présence et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Fabienne Mougin-Guillaume. Merci pour votre encadrement, votre investissement sans limite et vos compétences humaines. Merci de n'avoir jamais cessé de croire en moi et de m'avoir guidée jusqu'à l'aboutissement de ces travaux. Un Grand Sage (aka Jean-Luc Tinchant) m'a dit un jour « la relation doctorant-directeur de thèse, c'est traverser les stades de l'enfance jusqu'à l'âge adulte, en passant par la crise d'adolescence ». Merci Fabienne d'avoir fait de moi l'adulte que je suis aujourd'hui.

A la direction du Don du Souffle ; à Monsieur Fergane, Madame Marchand et Madame Chabod. Merci pour la participation financière de DDS ainsi que pour la convention CIFRE. Sans cette collaboration, ces travaux n'auraient jamais vu le jour.

A toute l'équipe de l'EA3920 et à Monsieur Siamak Davani, Merci de m'avoir accueillie au sein de votre équipe de recherche et de m'avoir donné l'occasion de communiquer et de publier mes travaux.

A Fiona Ecartot pour sa disponibilité, son aide toujours efficace, ses relectures, et ses conseils avisés.

Au Docteur Frédéric Perret et au Professeur Gilles Dumoulin, pour leur aide précieuse et leur implication dans la collecte et l'analyse des données. A Jocelyne pour les dosages biologiques et pour m'avoir inculqué avec patience les techniques de manipe en radio-immuno.

A l'équipe et la direction de la Beline. Merci d'avoir pris part à cette étude et de m'avoir accueillie au centre. A Olivier et Solène pour le reconditionnement à l'effort et les séances d'APA. A l'équipe des infirmières de jour et de nuit ainsi qu'aux gouvernantes pour leur aide indispensable. Enfin, merci à l'équipe éducative, pour les innombrables cafés & papotages dans le bureau des éduc et pour le soutien logistique pendant les manips !

A Endi, Nicolas, Maureen, Angélique, Marlone, Aylin, Mattéo, Mel, Marvin, Elsa, Kenzi, Théo, Yannis, Matthew, Corentin, Thomas, Célia, Morgane, Zakaria, Sarah, Andréa, Sandra, Inès & Inès, Axelle, Fanny, Timothé, Aymerick et Teva. Merci de vous être prêtés au « jeu » de la science sans trop rechigner et d'avoir supporté les longues poses de polysomnographies agrémentées de mes choix musicaux parfois contestables ! Je garde assurément des souvenirs mémorables de ces mois à la Beline !

A l'équipe du RéPPOP ; Laetitia, Sophie, Edith, Julie et bien évidemment Sylvain. L'aventure « thèse » a pris son point de départ au sein de votre équipe, entre quelques éclats de rire de Laetitia, les conseils bienveillants de Sophie et l'optimisme sans faille de Sylvain. Et pour cela, merci.

Aux collègues du Bureau 208 ; à Elisabeth, Anne, Léo & Jean-Luc ! Merci pour votre oreille toujours attentive & tous les jolis moments passés dans ce bureau... Assurément le plus petit de l'UPFR, mais certainement le plus chaleureux.

A mes collègues d'ellipse. Merci pour ces trois belles années passées avec vous toutes (désolée Pierre, le féminin l'emporte !). A Valérie M-C, merci pour ton immense confiance en mes compétences, tes encouragements et tes mots bienveillants. A Héloïse, le courant d'air, à nos moon-walk et à (feu) la galbitude.

A Fanny, mon mentor, mon modèle d'humilité et de justesse, ma partenaire d'elliptique et de Congrès du sommeil. Il n'y a pas de mot assez fort pour exprimer ma reconnaissance et tout le plaisir que j'ai eu à travailler avec toi.

Et bien sûr, je tiens à remercier les copains. Cette thèse est aussi un peu la vôtre.

A Quentinot « *maggueul* ». Quatre ans à se serrer les coudes, et cela en valait la peine. Je suis heureuse que l'on ait partagé ensemble cette « aventure thèse », et finalement, tellement plus.

A Laurie, Gaël et Petit Louli. Merci pour votre présence encourageante qui m'a permis de prendre davantage confiance en moi. A nos soirées pas toujours très portées sur la science, aux « skills », aux samedis BU et aux parties de flûte, Merci !

A Laura, Dorian, Soph & Mathilde. Merci, les copains, de m'avoir accompagnée et parfois aiguillée dans ces années de tumulte !

A Ariane, Nico, Thib, Clem & Rambier aka les "Globbes²", à Maureen & Mika, Tony, Amel, Emilie, Quentin, Chloé, François & Etienne. A l'intérêt que vous avez toujours porté à mes travaux de thèse, à nos moments ensemble, à tous nos débats, à nos désaccords parfois, aux sorties course à pied et surtout, à Nous.

A Christophe, Amande & Jean. Au 3 Place Victor Hugo et à ces petites parcelles de bonheur que je trouve en votre compagnie. Merci pour votre générosité, vos encouragements et pour la quiétude que vous apportez à mon quotidien.

Aux (innombrables) copains du kayak ; François, Fab, Petit Nicolas et tous les autres ! Brassens exprimera certainement mieux que moi que « Des bateaux, j'en ai pris beaucoup... mais le seul qu'ait tenu le coup, qui n'ait jamais viré de bord naviguait en père peinard sur la grand-mare des canards... Et s'appelait les Copains d'abord ». Merci, les copains, de continuer à rendre chacun de nos moments ensemble surprenants, inoubliables & agrémentés de feux de camp, de plans galères, de nages forcées et de « journées softs » comme on les aime (Hé, la Baronne a grandi !)

Sans oublier la Yode, mon assistant de première ligne !

Et surtout, merci à ma famille.

A mes parents et à Amélie, pour votre présence qui m'est essentielle, pour votre inconditionnel soutien (même dans mon désir saugrenu d'aller vivre à Besançon !), Merci. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été envisageable.

A Françoise, Matt & Marion, à ma filleule adorée & à Roxane, à ma petite Mamie Edith, à Papy Max & Mamie Josette, merci pour tout ce que vous m'apportez.

A ma tatie Lisa et à Papy Jeannot

*Les Rêves sont la Littérature
du Sommeil.*

Jean Cocteau

TABLE DES MATIERES

Publications.....	1
Communications affichées & orales	2
Figures.....	5
Abréviations	6
Introduction générale.....	9

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

Préambule	12
1. Composition & fonctions du sommeil.....	15
1.1. Composition des stades.....	16
1.2. Principales fonctions du sommeil.....	16
2. Des besoins à la privation de sommeil.....	21
2.1. Besoins de sommeil.....	21
2.2. Privation de sommeil	23
3. Conséquences de la privations de sommeil.....	23
3.1. Conséquences métaboliques	23
3.2. Modifications endocriniennes & comportementales	24
4. Le sommeil de l'adolescent obèse	26
4.1. Altérations de la qualité de sommeil.....	26
4.2. Modifications architecturales	27
4.3. Implications respiratoires.....	27
5. Introduction au Syndrome Pickwickien.....	29
6. Comorbidités cardio-métaboliques du SAOS chez l'adolescent obèse	30
6.1. Dysfonctions métaboliques et troubles vasculaires	30
6.2. Mécanismes responsables des dyslipidémies, de l'insulino-résistance et de la pression artérielle élevée	31
7. Inflammation systémique chez l'adolescent obèse présentant un SAOS.....	36
7.1. Inflammation chez le jeune obèse présentant un SAOS.....	37
7.2. Mécanismes inflammatoires	38
8. Prise en charge du sommeil et de ses troubles respiratoires chez l'adolescent obèse	42
8.1. Problématique de la prise en charge du SAOS.....	42

8.2. Impact du SAOS sur la fonction cardiorespiratoire.....	42
8.3. Impact d'un programme de réentraînement sur le SAOS de l'adulte.....	44
8.4. Impact de la prise en charge sur le SAOS et le sommeil de l'adolescent obèse ou en surpoids.....	46
8.5. Impact de la prise en charge sur les troubles métaboliques et les marqueurs de l'inflammation de l'adolescent obèse présentant un SAOS	49

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTION PERSONNELLE

Objectifs scientifiques	53
Matériel & méthodes	55
1. Population	55
2. Protocole expérimental & programme d'intervention	56
3. Analyse statistique	62
Résultats.....	65
Publication n°1 Snoring, sleep apnea and sleep reduction in adolescents with severe obesity do not modify sleep architecture	65
Publication n°2 Obstructive sleep apnea syndrome and sleep architecture in adolescents with severe obesity : effects of a 9-month lifestyle modification program based on regular exercise and a balanced diet	79
Publication n°3 Sleep-disordered breathing, sleep architecture and cardiometabolic risks: effects of weight loss induced by long-term exercise training and modified food habits in obese youth.....	96
Publication n°4 Beneficial effects of a lifestyle intervention program on C-reactive protein: impact of cardiorespiratory fitness in obese adolescents with sleep-related disorders.....	98
Discussion & perspectives	118
Conclusion générale	125
Bibliographie.....	128
Annexe.....	152

PUBLICATIONS DANS DES REVUES A COMITE DE LECTURE

Isacco L., Roche J., Quinart S., Thivel D., Gillet V., Nègre V., Mougin F. Cardiometabolic risk is associated with the severity of sleep-disordered breathing in children with obesity. *Physiology & Behavior*, March 2017 1;170:62-67.

Roche J., Perret F., Gillet V. Mougin F. Obstructive sleep apnea syndrome and sleep architecture in adolescents with severe obesity: effects of a 9-month lifestyle modification program based on regular exercise and a balanced diet. *Journal of Clinical Sleep Medicine* – Sous presse

Roche J., Gillet V., Mougin F. Privation de sommeil, syndrome d'apnées obstructives du sommeil et obésité de l'adolescent: Place des activités physiques adaptées dans la prévention et le traitement de ces troubles. *Movement & Sport Sciences* – En révision

Roche J., Isacco L., Perret F., Dumoulin G., Gillet V. Mougin F. Beneficial effects of a lifestyle intervention program on C-reactive protein: impact of cardiorespiratory fitness in obese adolescents with sleep-related disorders – Soumis à *The Journal of Pediatrics*

Roche J., Perret F., Gillet V. Mougin F. Snoring, sleep apnea and sleep reduction in adolescents with severe obesity do not modify sleep architecture – A soumettre dans *Brain & Development*

COMMUNICATIONS AFFICHEES & ORALES

Communications affichées

Roche J., Gillet V., Perret F., Isacco L., Mouglin F. Sleep-disordered breathing, sleep architecture and cardiometabolic risks; Effects of weight loss induced by long-term exercise training and modified food habits in obese youth.

Congrès SLEEP, Boston MA, 3-7 Juin 2017. *Sleep* 40(suppl_1):A333-A333 · Avril 2017.

Fribourg Obesity Research Conference (FORC), Fribourg, 19 Octobre 2017.

Communications orales

Roche J., Quinart S., Nègre V., Gillet V., Isacco L., Mouglin F. Obésité de l'enfant et sommeil : Influence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil et du niveau d'endurance cardiovasculaire sur les paramètres métaboliques. *Le Congrès du Sommeil*, Lille, 22-24 Novembre 2014. *Médecine du Sommeil* 2015, **12 (1)** : 11–12

Roche J., Quinart S., Nègre V., Gillet V., Isacco L., Mouglin F. Obésité de l'enfant et sommeil : Influence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil sur les paramètres métaboliques. *XVII^{èmes} Journées d'Etudes Francophones en Activités Physiques Adaptées*, Besançon, 28-30 Novembre 2014.

Roche J., Isacco L., Mouglin F. Prise de poids et troubles du sommeil : Cause ou conséquence ? *15^{ème} Journée Nationale du Sommeil*, Besançon, 27 Mars 2015.

Isacco L., Roche J., Mouglin F. Nutrition, habitudes alimentaires et sommeil. *15^{ème} Journée Nationale du Sommeil*, Besançon, 27 Mars 2015.

Roche J., Isacco L., Mougin F., Gillet V. Prise de poids et troubles du sommeil : Quelles relations ? *Journée ELISEA : L'Obésité avec plus de légèreté*, Besançon, 26 Septembre 2015.

Roche J., Perret F., Gillet V., Isacco L., Mougin F. Obésité pédiatrique et troubles du sommeil. *XVIII^{èmes} Journées d'Etudes Francophones en Activités Physiques Adaptées*, Amiens, 12-14 Mai 2016.

Roche J., Perret F., Gillet V., Isacco L., Mougin F. Troubles du sommeil et obésité de l'enfant : Quelles conséquences pour la santé ? *Forum des Jeunes Chercheurs*, Besançon, 16-17 Juin 2016.

Roche J., Gillet V., Perret F., Isacco L., Mougin F. Troubles respiratoires du sommeil et risques cardio-métaboliques. Effets d'une prise en charge multidisciplinaire chez des adolescents obèses. *Le Congrès du Sommeil*, Strasbourg, 16-19 Novembre 2016. *Médecine du Sommeil* 14(1) :12 March 2017.

Roche J., Gillet V., Perret F., Isacco L., Mougin F. Obésité de l'adolescent, troubles respiratoires du sommeil et risques cardio-métaboliques : Effets d'une perte de poids induite par un programme d'activités physiques associé à une modification des habitudes alimentaires. Concours de communications orales, *Société de Biologie de Besançon*, Besançon, 8 Décembre 2016. – Communication primée

Roche J., Gillet V., Perret F., Mougin F. Sleep-disordered breathing and sleep architecture in adolescents with severe obesity: effects of a 9-month lifestyle modification program based on regular exercise and a balanced diet. *The International Week*, Besançon, 23-25 Octobre 2017.

Roche J., Gillet V., Perret F., Isacco L., Mougin F. Effets d'une prise en charge multidisciplinaire chez des adolescents obèses sur l'architecture et les troubles du

sommeil.17ème Congrès international de l'Associations des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives, Dijon, 28-31 Octobre 2017.

Roche J., Gillet V., Mougin F. Sommeil et métabolisme chez l'adolescent. 18ème journée du sommeil, Besançon, 16 Mars 2018.

Roche J., Gillet V., Perret F., Mougin F. Le sommeil de l'adolescent obèse est-il différent de celui du sportif normo-pondéré? XIX^{èmes} Journées d'Etudes Francophones en Activités Physiques Adaptées, Toulon, 23-25 Mai 2018.

Roche J., Isacco L., Perret F., Dumoulin G., Gillet V. Mougin F. Beneficial effects of a lifestyle intervention program on C-Reactive Protein : impact of cardiorespiratory fitness in obese adolescents with sleep-related disorders – Soumis au 24^{ème} Congrès de l'European Sleep Research Society, Bale Suisse, 25-28 Septembre 2018.

FIGURES

Figure 1 « The nightmare », Füssli.....	12
Figure 2 Représentation continue des patterns EEG au cours d'une nuit (Dement & Kleitman, 1957)	13
Figure 3 Chat chronique éveillé, en sommeil profond et en "phase paradoxale" (Jouvet & Courjon, 1959).....	14
Figure 4 Modèle à deux processus de la régulation du sommeil (Borbély, 1982)	15
Figure 5 EEG en sommeil profond (N3)	17
Figure 6 EEG en sommeil paradoxal (REM)	17
Figure 7 Durée de sommeil recommandée au cours de la vie (Hirshkowitz et al., 2015)	21
Figure 8 Mécanismes potentiels par lesquels la privation de sommeil peut prédisposer à l'obésité dans une population pédiatrique (d'après Felsó et al., 2017).....	26
Figure 9 Principaux mécanismes mis en jeu par le SAOS et l'obésité et conduisant à la dysfonction endothéliale	41

ABREVIATIONS

- ❖ ACTH, adr no-cortico-trophic-hormone, hormone corticotrope
- ❖ ANCOVA, analyse de la covariance
- ❖ APA, activités physiques adaptées
- ❖ CRP, C-reactive protein, protéine C-réactive
- ❖ EEG,  lectroenc phalographie
- ❖ ERO, espèces réactives de l'oxygène
- ❖ FC, fréquence cardiaque
- ❖ fREMP, final REM period, dernière période de sommeil paradoxal
- ❖ HDL-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol
- ❖ IAH, index d'apnées-hypopnées
- ❖ IAHO, index d'apnées-hypopnées obstructives
- ❖ IDO, index de désaturation en oxygène
- ❖ IL-6, interleukine 6
- ❖ IMC, indice de masse corporelle
- ❖ IPR, indice de problèmes respiratoires
- ❖ IRM, imagerie par résonance magnétique
- ❖ LDL-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol
- ❖ MetScore, score de risque cardio-métabolique
- ❖ N-REM, sommeil non rapid eye movement
- ❖ N1, stade 1, sommeil léger
- ❖ N2, stade 2, sommeil lent léger
- ❖ N3, stade 3, sommeil lent profond
- ❖ NO, monoxyde d'azote
- ❖ PPC, pression positive continue
- ❖ PSG, polysomnographie
- ❖ REM, rapid eye movement
- ❖ RCM, risque cardio-métabolique
- ❖ RVAS, résistances des voies aériennes supérieures
- ❖ SAOS, syndrome d'apnées obstructives du sommeil

- ❖ SCD-1, stearol coenzyme A desaturase -1
- ❖ SM, syndrome métabolique
- ❖ SP, sommeil paradoxal
- ❖ SpO₂, saturation pulsée en oxygène
- ❖ SREBP-1, sterol regulatory element binding protein-1
- ❖ TRS, troubles respiratoires du sommeil
- ❖ TST, temps de sommeil total
- ❖ TT, tour de taille
- ❖ VAS, voies aériennes supérieures
- ❖ VO_{2max}, consommation maximale d'oxygène
- ❖ VO_{2pic}, pic de consommation d'oxygène
- ❖ VO_{2picPC}, rapporté au poids de corps (ml/min/kg)
- ❖ VO_{2picMM}, rapporté à la masse maigre (ml/min/kg_{MM})
- ❖ W, watts
- ❖ VE, débit ventilatoire

Introduction

Eduquer les enfants dès leur plus jeune âge aux bonnes habitudes de sommeil et leur inculquer l'importance de comportements actifs associés à une alimentation équilibrée permettrait de prévenir le risque d'obésité à l'adolescence. Si dans les plans nationaux nutrition santé (PNNS) élaborés depuis 2001, l'activité physique représente une des pierres angulaires du traitement de l'obésité, il n'en reste pas moins que le sommeil et ses troubles ne préoccupent, à ce jour, pas suffisamment les pouvoirs publics.

A titre d'exemple, l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV), dans son enquête réalisée pour la récente « Journée du sommeil » en mars 2018, a rapporté des chiffres alarmants, avec notamment un temps excessif passé devant les écrans après le coucher, réduisant considérablement le temps total de sommeil. De par cette privation de sommeil, les jeunes sont moins enclins à pratiquer une activité physique régulière et plus à risque d'obésité (Must & Parisi, 2009). Cette cascade d'évènements est responsable de l'installation progressive de troubles métaboliques, qui, sans intervention efficace, s'aggravent avec l'âge (Quist et *al.*, 2016).

Pour autant, l'obésité est responsable, dès l'enfance, d'une augmentation de la prévalence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) (Redline et *al.*, 1999), lequel altère la qualité du sommeil lui-même, mais aussi accroît la somnolence diurne et, *in fine*, affecte la qualité de vie (Tran et *al.*, 2005).

Dans ce contexte, des Réseaux de Prévention et de Prise en charge de l'Obésité Pédiatrique (RÉPPOP) collaborent étroitement avec les centres du sommeil en vue du dépistage précoce du SAOS. Nos travaux antérieurs à la thèse, conduits au sein du RÉPPOP-FC, ont d'ailleurs mis en évidence un syndrome métabolique élevé, et un risque cardio-métabolique lié à la sévérité du SAOS chez les enfants obèses (Isacco et *al.*, 2017). Ces observations nous ont conduits à réaliser ces travaux de thèse, en collaboration avec le centre médical santé-sommeil « ellipse », le service de soins de

suite et de réadaptation (SSR) « La Beline », spécialisé dans le traitement de 3^{ème} recours de l'obésité pédiatrique, et l'équipe d'accueil « EA3920 ». Un financement CIFRE et une bourse de recherche de l'association « Le Don du Souffle » ont contribué activement à la réalisation de ce travail.

Dans ce cadre, nous nous sommes interrogés sur les bénéfices de l'exercice physique chronique, chez le jeune obèse, non seulement sur les adaptations physiologiques à l'exercice, mais aussi sur le SAOS et les troubles métaboliques associés. Nous avons vérifié la relation entre SAOS et santé cardio-métabolique et nous nous sommes intéressés aux différents facteurs environnementaux et individuels à l'origine de l'inflammation systémique de bas grade, retrouvée dans ces deux pathologies, mais aussi en cas de privation de sommeil (DeBoer, 2013; Hayes *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2011; Meier-Ewert *et al.*, 2004; Patel *et al.*, 2009; Unnikrishnan *et al.*, 2015). Nous avons ainsi cherché à étudier si les modifications des marqueurs inflammatoires à l'issue de la prise en charge pouvaient être expliquées par le statut pondéral, l'endurance aérobie, la durée du sommeil ou les troubles respiratoires nocturnes.

Revue de la Littérature

PRÉAMBULE - Le sommeil, son histoire

Au-delà d'alimenter les rêveries et les toiles des artistes, le sommeil, suscite l'interrogation et la curiosité. Depuis l'époque de la Grèce antique en passant par le champ de la psychanalyse, le sommeil s'est vu attribuer de nombreux rôles, et les rêves de nombreuses interprétations. Soixante années seulement séparent le célèbre ouvrage de Freud de la première description du sommeil paradoxal par Michel Jouvet en 1959.



Figure 1 "The Nightmare", **Johann Heinrich Füssli, 1781**

L'étude du sommeil prend son origine en 1929, grâce au neuropsychologue allemand Hans Berger et la découverte de l'électroencéphalographie (EEG) cinq ans plus tôt. Ainsi, il proposa la première EEG de contact, permettant d'enregistrer les *courants électriques* chez l'Homme éveillé, et mit en évidence une relation entre les différents états de vigilance et certaines modifications de l'activité électrique cérébrale chez l'humain. En 1937, le neurophysiologiste Alfred Lee Loomis proposa une première classification du sommeil en cinq phases successives, qu'il nomma de A à E, les phases A et B correspondant au sommeil léger, la phase C au sommeil lent, et les phases D et E au sommeil lent profond.

L'étude du sommeil connut sa plus grande avancée 20 ans plus tard, grâce aux apports des chercheurs de l'Université de Chicago, William Dement et Nathaniel Kleitman. Ces derniers proposèrent en effet une nouvelle classification du sommeil suite à l'étude de 126 enregistrements nocturnes par EEG, réalisés chez 33 adultes. Ainsi, les phases

A et B devinrent le stade 1, associé d'une part aux « rêveries hypnagogiques » lorsque retrouvé à l'endormissement, et aux « mouvements oculaires rapides » le reste de la nuit. La phase C devint le stade 2, dans lequel sont retrouvés des fuseaux de sommeil ou « spindles », et les phases D et E devinrent les stades 3 et 4 à ondes lentes. Au-delà de cette nouvelle classification, les auteurs mirent en évidence l'aspect cyclique des variations EEG autour de 90-100 minutes (Dement & Kleitman, 1957; figure 2). D'autre part, ces auteurs ont observé une relation entre la survenue des rêves (qui se distinguent des rêveries hypnagogiques) et les mouvements oculaires rapides au cours desquels peu d'éveils étaient observés, considérant que ces périodes de mouvements oculaires puissent constituer le critère attestant de la présence ou l'absence de rêve et correspondent à un pont entre le sommeil et l'éveil (Dement & Kleitman, 1957).

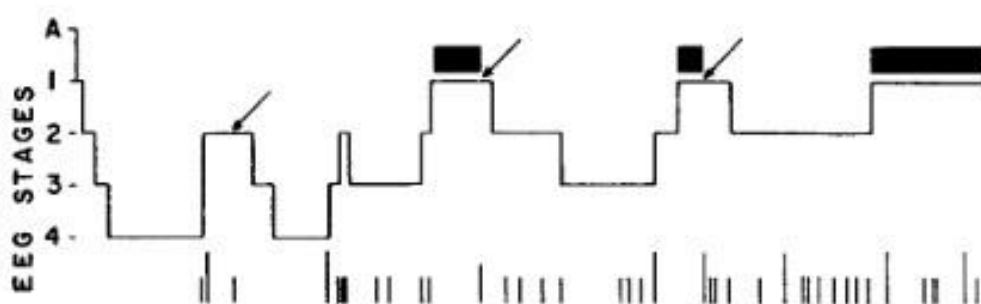


Figure 2 Représentation continue des patterns EEG au cours d'une nuit. Les barres épaisses au-dessus de la ligne d'EEG représentent les périodes de mouvements oculaires rapides. Les lignes verticales sous le tracé représentent les mouvements corporels. Les grandes lignes indiquent les mouvements corporels majeurs et les petites lignes représentent les mouvements mineurs. Les flèches indiquent à la fois la fin d'un cycle EEG et le commencement du suivant, d'après **Dement & Kleitman, 1957**

Seulement deux années s'écoulèrent avant que les mouvements oculaires rapides (rapid eye movements, REM) ne soient considérés comme une période de sommeil à part entière. Nous devons cette première description à Michel Jovet, neurobiologiste jurassien, en 1959, grâce à l'étude du sommeil de 6 chats implantés (Jovet & Courjon, 1959; figure 3).

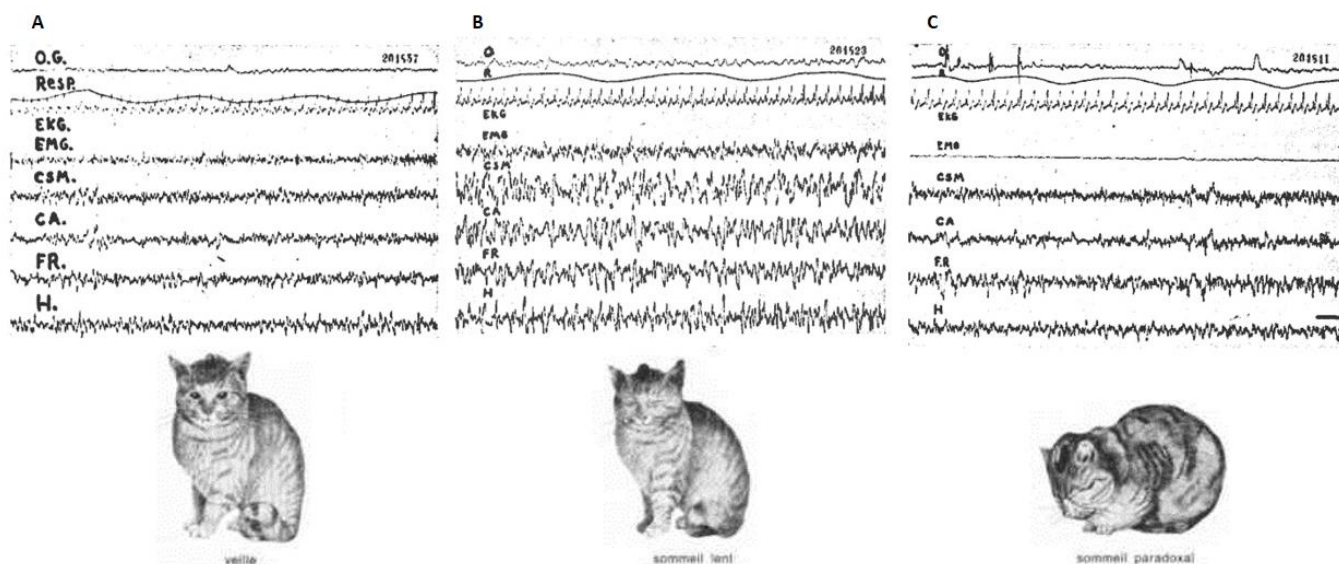


Figure 3 A: chat chronique éveillé; B: chat chronique en sommeil profond; C: chat chronique en "phase paradoxale", d'après **Jouvet & Courjon, 1959**

Au cours de cette étude, Mr Jouvet et Mr Courjon constatèrent durant les périodes de REM une absence de tonus musculaire postural, des pupilles en myosis, une arythmie respiratoire, un seuil d'éveil augmenté et des réponses auditives diminuées comparés au stade d'ondes lentes. Ils en conclurent que ces périodes de REM constituaient « *un stade plus profond qu'un (simple) stade intermédiaire entre la veille et le sommeil* » et qu'ainsi « *une telle activité rapide cérébrale, accompagnée de tous les phénomènes végétatifs et somatiques du sommeil profond apparaît bien **paradoxale*** ».

Depuis, il est admis dans l'étude du sommeil que ce dernier est composé de deux types de sommeil : le sommeil « non REM » regroupant le sommeil léger (stade N1), le sommeil lent (stade N2) et le sommeil lent profond (stade N3, ce dernier ayant été fusionné avec le stade N4), et le sommeil REM, ainsi nommé « sommeil paradoxal ».

A ce jour, l'intérêt de l'étude du sommeil et de ses troubles est reconnu dans de nombreuses disciplines (neurologie, physiologie, cardiologie, pneumologie, endocrinologie, pédiatrie, psychiatrie...), et le « bien dormir » ou « dormir suffisamment », s'imposent dorénavant comme une stratégie de santé, à l'heure où les impératifs horaires et les écrans rythment la vie des adultes et des plus jeunes.

1. Composition & fonctions du sommeil

Le mécanisme chronobiologique du rythme veille-sommeil, déjà observé par Aristote, et rapporté dans le « Traité du sommeil et de la veille » en 1866, a été décrit plus tard par Borbély (1982) et conceptualisé selon deux processus ; le « processus S » et le « processus C », correspondant respectivement à la composante homéostatique, et à la composante circadienne (figure 4).

Au cours du processus S, la pression de sommeil augmente graduellement pendant la journée et décroît pendant le sommeil. Plus la période d'éveil est prolongée, plus importante est la proportion de sommeil lent profond la nuit subséquente. En parallèle, le processus C, dont la rythmicité est endogène, correspond aux variations circadiennes de la température, de la vigilance et du cortisol au cours des 24 heures. Ainsi, le rythme veille-sommeil résulte de l'action synchronisée de ces deux processus.

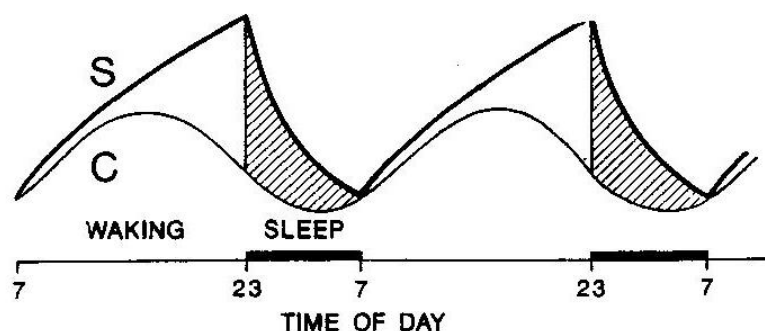


Figure 4 Modèle à deux processus de la régulation du sommeil, d'après **Borbély, 1982**

Il a été démontré par Michel Siffre en 1962, au cours de ses expériences « hors du temps », que si les rythmes étaient laissés en libre cours, ces derniers s'allongeaient sur une période plus longue, soit de 24h30 à 25h. Cette expérience a mis en évidence que des facteurs externes, tels que l'alternance jour-nuit ou les horaires imposés et qualifiés de « donneurs de temps » modifient la composante circadienne du rythme veille-sommeil et permettent de le resynchroniser quotidiennement sur 24 heures.

1.1. Composition des stades

Un sommeil normal nocturne est composé de 4 à 5 cycles ultradiens, d'une durée d'environ 90 minutes chacun et dans lesquels sont observés différents stades de sommeil répartis en deux types : le sommeil paradoxal (sommeil REM) et le sommeil Non-REM (N-REM) au sein duquel trois stades sont distingués ; le stade 1 (N1), stade 2 (N2) et stade 3 (N3).

Le stade 1 (N1) est le stade de l'endormissement au cours duquel une désynchronisation progressive des ondes alpha au profit du rythme thêta est observée. Ce stade correspond à environ 5% du temps total de sommeil. Sa proportion peut augmenter avec l'âge et la survenue d'une insomnie.

Le stade 2 (N2) se distingue par la présence de grapho-éléments à type de fuseaux de sommeil ou « spindles » et de complexes K. Ce stade correspond au sommeil lent léger. Le N2 représente environ 50% de la nuit chez l'adolescent, et sa proportion augmente au cours de la vie aux dépens des stades N3 et du sommeil paradoxal.

Le stade 3 (N3), au cours duquel les ondes lentes sont observées correspond au sommeil lent profond et représente environ 25% du temps total de sommeil à l'adolescence.

Enfin, le sommeil paradoxal est retrouvé en fin de chaque cycle et se distingue par des mouvements oculaires rapides associés à une atonie musculaire, une respiration irrégulière ainsi qu'à des ondes cérébrales rapides à fréquences mixtes et en dents de scie, comparables à l'éveil. Il représente 20 à 25% de la nuit chez l'adolescent.

En première partie de nuit, une majorité de N3 est observée, disparaissant progressivement en milieu de nuit au profit d'un sommeil paradoxal plus abondant en fin de nuit.

1.2. Principales fonctions du sommeil

Bien que toutes les fonctions du sommeil demeurent à ce jour inconnues, les implications de ce dernier dans l'homéostasie énergétique, la croissance, la

récupération musculaire et la consolidation des mémoires sont bien admises.

❖ Les métabolismes énergétique et hormonal

Le cerveau consomme les deux tiers du glucose sanguin (Peters et *al.*, 2004). Bien que le sommeil soit associé à une période de repos, les besoins énergétiques au niveau cérébral subsistent et fluctuent au cours de la nuit. Ainsi, il n'est pas surprenant que les changements d'activité cérébrale associés aux périodes d'éveil et de sommeil aient un impact sur le métabolisme glucidique (Morselli et *al.*, 2012).

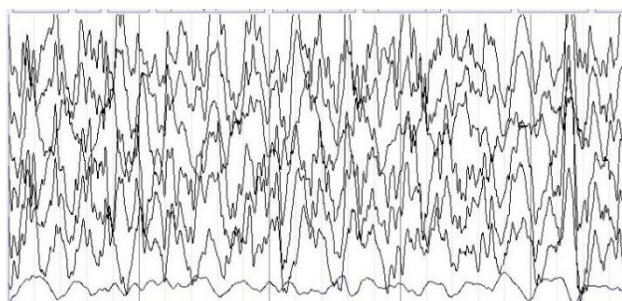


Figure 5 EEG en sommeil profond (N3) au cours duquel les besoins en glucose sont moindres

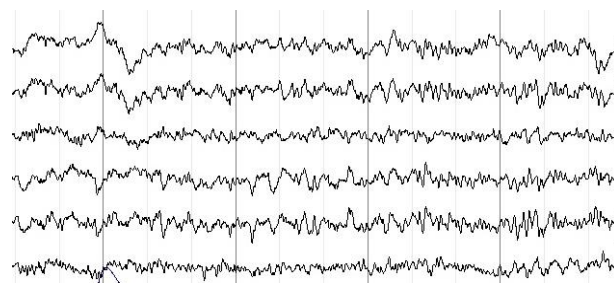


Figure 6 EEG en sommeil paradoxal au cours duquel les besoins en glucose sont augmentés

La première période de sommeil est associée à une diminution marquée de la tolérance au glucose, exprimée par une augmentation des taux sanguins de glucose. La diminution des besoins en glucose en première partie de nuit, au cours de laquelle le sommeil lent profond (N3, figure 5) est le plus abondant, peut expliquer cette baisse de tolérance. L'utilisation glucidique au cours de ce stade serait en effet 30 à 40 % inférieure à celle observée au cours du sommeil paradoxal (Boyle et *al.*, 1994) (figure 6). Des observations similaires ont par ailleurs été rapportées au cours d'une étude réalisée en chambre calorimétrique (Kayaba et *al.*, 2017).

S'il est admis que la régulation du métabolisme énergétique résulte de l'interaction entre l'homéostasie veille-sommeil et le processus circadien, l'aspect cyclique ou « sommeil-dépendant » de certaines hormones sécrétées au cours du sommeil n'a pas

toujours été connu. Ainsi, des études proposant des privations totales ou partielles de sommeil, ainsi que des décalages des périodes de sommeil ont permis de déterminer les rôles respectifs du sommeil et celui du processus circadien sur les métabolismes énergétique et endocrinien (Simon et *al.*, 1987; Simon et *al.*, 1994; Spiegel et *al.*, 1999; Van Cauter et *al.*, 1991). Les travaux de Van Cauter et *al.* (1991) proposant une nuit de 8 heures de sommeil suivie d'une période d'éveil de 28h puis de 8h de sommeil diurne et au cours desquels étaient mesurés les profils de l'hormone de croissance (growth hormone, GH), du cortisol, du glucose et de l'insuline chez des jeunes hommes en bonne santé, ont constitué une avancée majeure dans la compréhension de l'implication du sommeil et du processus circadien sur les sécrétions endocriniennes. Ainsi, les concentrations de GH étaient augmentées pendant le sommeil et principalement lors du premier stade de N3 au cours duquel 70% de la sécrétion journalière de GH est libérée. Des résultats similaires étaient observés lors de la période de sommeil diurne, mettant en évidence un effet « dose-réponse » de la sécrétion de GH en réponse au N3, indiquant que l'homéostasie veille-sommeil est un déterminant majeur dans la sécrétion de cette hormone. Le profil du cortisol, dont l'acrophase se situe le matin et la bathyphase autour de minuit, n'était quant à lui que très peu affecté par la restriction de sommeil et le sommeil diurne, confirmant le rythme circadien de cette hormone.

Ainsi, la sécrétion de GH au cours du sommeil lent profond, associée au relâchement musculaire et aux ondes cérébrales lentes retrouvés dans ce stade, peut expliquer la diminution de l'utilisation et de la tolérance au glucose en début de nuit. L'accroissement progressif de l'utilisation glucidique au cours de la nuit reflète la disparition du N3 au profit du sommeil paradoxal. L'augmentation de la sensibilité à l'insuline pourrait être expliquée *via* des effets différés des faibles taux de cortisol retrouvés en début de nuit. Ainsi, la régulation du glucose est influencée à la fois par les processus homéostatique et circadien, et ces effets pourraient être médiés par la GH et le cortisol (Van Cauter et *al.*, 1991).

❖ La croissance & la restauration musculaire

Cette fonction est assurée par le sommeil lent profond (N3) *via* la GH. En plus de son action hyperglycémiant, la GH assure, au niveau du muscle, la protéogenèse (Kostyo, 1968), la croissance (Goldspink & Goldberg, 1975) et la régénération cellulaire (Jennische & Andersson, 1991). Par ailleurs, la pratique régulière d'un exercice physique, chez des athlètes adolescents, augmente le sommeil lent profond par comparaison à celui de sujets contrôles non actifs, cette adaptation physiologique pouvant être expliquée par les dommages musculaires inhérents à l'exercice (Brand et al., 2010).

❖ La consolidation des mémoires

Si cette fonction a longtemps été considérée comme majoritairement dédiée au sommeil paradoxal, de nouvelles évidences tendent à impliquer le stade 3 dans le processus de l'acquisition des nouvelles informations et du stockage à long terme de la mémoire, maintenant reconnus comme sommeil-dépendant (Born, 2010; Maquet, 2001; Rasch & Born, 2013; Walker, 2009).

Les mémoires sont initialement encodées au cours d'une idée, d'une expérience ou d'une action, conduisant à la formation de l'information dans le cerveau. A la suite de cet encodage, la mémoire nécessite toutefois d'être consolidée et le sommeil est impliqué dans ce processus (Walker, 2009). Des auteurs ont mis en évidence que l'amplitude des ondes delta (retrouvées au cours du stade N3) serait prédictive des performances de mémorisation chez le rat (Binder et al., 2014) et l'homme (Heib et al., 2013).

Le sommeil paradoxal, considéré comme le *3^{ème} état du cerveau* (Jouvet, 2001) est quant à lui impliqué dans la modulation des mémoires émotionnelles. Au cours de ce stade, dans lequel les rêves sont les plus abondants, intenses et chargés d'émotions, le cortex préfrontal (impliqué dans les fonctions motrices cognitives exécutives supérieures) est désactivé au profit du système limbique (cortex cingulaire). En effet,

l'amygdale, qui a pour fonction le décodage des émotions et des stimuli négatifs, et l'hippocampe, qui stocke et remémore les souvenirs explicites, sont activés au cours des périodes de sommeil paradoxal (Maquet et *al.*, 1996).

❖ Autre fonction du REM – hypothèses

Une récente hypothèse, soutenue par Jim Horne (2015), tend à associer le sommeil paradoxal au comportement alimentaire, et, de fait, à l'obésité lorsque la dernière période de sommeil paradoxal (final REM period, fREMP) est manquante.

Le sommeil paradoxal, bien qu'il soit associé à un état de sommeil profond, partage de nombreux mécanismes cérébraux avec l'éveil. La fREMP, pouvant être considérée comme un *pont entre le sommeil et l'éveil*, elle préparerait à l'éveil, et plus largement aux activités qui y sont associées (recherche de nourriture, activité physique, peur...).

Chez l'humain, de nombreux mécanismes cérébraux et substances actives (hormones anorexigènes) sont impliqués dans le contrôle de l'appétit, les comportements alimentaires et la balance énergétique. Le principal mécanisme serait contrôlé par le noyau parabrachial, lequel a été identifié comme pouvant provoquer la suppression de l'appétit induite par des hormones anorexigènes (amyline, cholecystokine) (Carter et *al.*, 2013). Or, ce dernier partage des informations sensibles avec l'amygdale, activée au cours du sommeil paradoxal.

D'autre part, Kenny (2011) a mis en évidence que la consommation excessive de nourriture, sélectionnée pour son aspect hédonique, engendrait des réponses neuro-adaptatives à type de récompense cérébrale au niveau du cortex orbito-frontal, de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur, ces trois zones cérébrales étant activées au cours du sommeil paradoxal.

Récemment, Greer et *al* (2013) se sont intéressés aux réponses cérébrales, mesurées par IRM, à des stimuli (80 images de nourriture) à la suite d'une privation de sommeil *vs* une nuit normale, et ont observé une augmentation du désir pour les aliments à haute teneur glucidique, ainsi qu'une hyperréactivité de l'amygdale en réponse aux

stimuli visuels. Similairement, une relation inverse entre la durée du sommeil paradoxal, non seulement avec la faim, mais aussi avec la consommation d'aliments à haute teneur glucidique a été rapportée par l'équipe de Shechter et al (2012) chez des sujets adultes à la suite d'une restriction de sommeil. Il en est de même entre la proportion de sommeil paradoxal et la consommation d'aliments gras chez des adolescentes (Awad et al., 2012).

Ensemble, ces travaux suggèrent donc que le sommeil paradoxal, dont la période finale est supprimée en cas de privation aigue de sommeil, peut être impliqué dans les désirs et les choix alimentaires pour leur aspect hédonique, et expliquer, en partie, le développement de l'obésité. Ainsi, la fREMP, lorsqu'elle est conservée, pourrait avoir des fonctions « anti-obésogènes » (Horne, 2015).

2. Des besoins à la privation de sommeil

2.1. Besoins de sommeil

Nous passons un tiers de notre vie à dormir et nos besoins de sommeil, de même que sa composition évoluent tout au long de la vie (Hirshkowitz et al., 2015; figure 7) en raison, de la maturation cérébrale

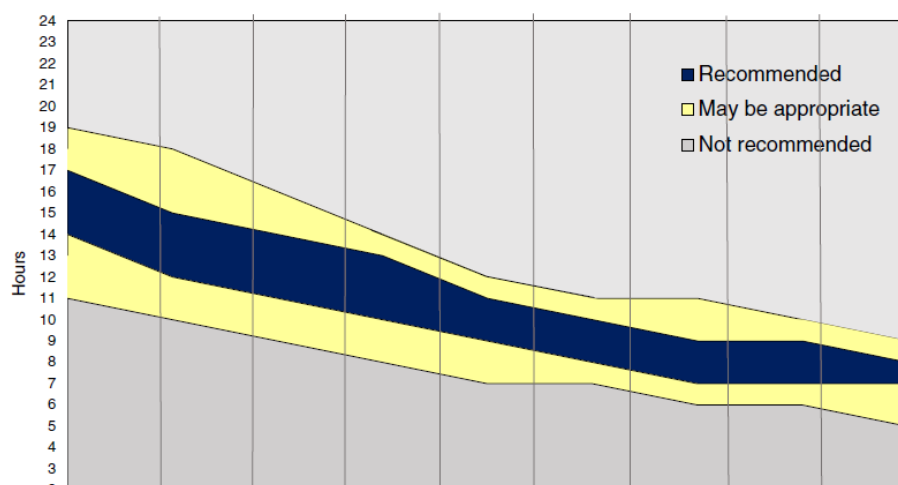


Figure 7 Durée de sommeil recommandée au cours de la vie, d'après **Hirshkowitz et al. 2015**

jusqu'à l'âge adulte, de la survenue de comorbidités et des siestes chez les séniors et les personnes âgées. Si le temps de sommeil d'un nouveau-né se situe autour de 15h, et celui d'une personne âgée autour de 7h30, les besoins de sommeil d'un adolescent âgé de 14 à 17 ans sont compris entre 8 et 10h par jour (Hirshkowitz et al., 2015).

La période de l'adolescence se caractérise par un retard de phase, se manifestant par, des couchers et des levers tardifs (Laberge et *al.*, 2001). Cette tendance vespérale s'explique par des facteurs à la fois hormonaux, biologiques et psychosociaux. En effet, la sécrétion de la mélatonine, neuro-hormone impliquée dans l'apparition du sommeil, est retardée chez l'adolescent (Carskadon et *al.*, 1998), sa période circadienne prolongée, et la température corporelle en soirée est augmentée, comparée à celle des adultes (Carskadon et *al.*, 1999). De par l'exposition importante à la lumière en soirée (Crowley et *al.*, 2015), les adolescents présenteraient une résistance à la pression homéostatique du sommeil, plus élevée que chez les plus jeunes (Carskadon et *al.*, 1998), retardant ainsi le coucher. Par ailleurs, l'adolescence correspond à une période d'acquisition de l'autonomie au cours de laquelle les parents ne contrôlent pas systématiquement les heures de coucher du jeune. Enfin, l'omniprésence des écrans, associée aux facteurs décrits ci-dessus contribue au retard de phase, conduisant souvent à une restriction du temps de sommeil.

Wells et *al* (2008) ont démontré, dans une cohorte brésilienne, une relation entre le temps passé devant la télévision et une durée de sommeil réduite. Van Den Bulck et *al* (2007), d'après une étude réalisée au début des années 2000 ont montré que 62% des jeunes belges utilisaient leur téléphone au cours de la nuit, et que cette utilisation s'accompagnait d'une fatigue diurne. Ces observations ont été confirmées plus récemment par les travaux de Munezawa et *al* (2011) mettant en évidence, chez des adolescents japonais, une moindre qualité de sommeil et une diminution de sa durée, évaluée subjectivement, ainsi qu'une somnolence diurne excessive en raison de l'utilisation du téléphone dans le lit. Depuis, les smartphones ont remplacé les « simples » téléphones portables, et en 2016 en France, 100% des 16-24 ans possèdent un portable, pour 94% bénéficiant d'une connexion internet (INSEE, 2017).

Les écrans multimédias éclairés par diodes électroluminescentes (LED) émettent de la lumière bleue, une composante de la lumière blanche davantage chargée en énergie que la lumière naturelle. De récentes études ont montré les effets délétères de cette

lumière bleue sur la latence d'endormissement (Cain et *al.*, 2010). La mélatonine est naturellement sécrétée par la glande pinéale, avec un pic observé à 3 heures du matin. Responsable du rythme veille-sommeil, elle contrôle également le rythme de la température (Claustrat, 2009). Une exposition de 150 minutes aux écrans LED avec lumière bleue au coucher retarde l'apparition de la fatigue, la somnolence et tend à augmenter la température corporelle et à diminuer la sécrétion de mélatonine (Heo et *al.*, 2017). De la même façon, Wood et *al.* (2013), ont rapporté une baisse de cette sécrétion, équivalente à 66% après 2 heures d'exposition devant des écrans.

2.2. Privation de sommeil

En conséquence au retard de phase induit par les facteurs hormonaux, psychosociaux et technologiques décrits ci-dessus, une chute du temps de sommeil est rapportée chez les enfants et adolescents (HBSC, 2010). Entre les classes de 6^{ème} et de 3^{ème}, l'élève français a perdu en moyenne 1h02 de sommeil par nuit (HBSC, 2010). Par ailleurs, les quantités de sommeil recommandées ne sont pas respectées dans la population jeune générale, si l'on se réfère à l'enquête française de l'étude HBSC, mettant en évidence un temps de sommeil moyen de 8h08 chez les adolescents de 14-15 ans, et de 9h10 chez les jeunes de 11-12 ans. Pourtant, il est aujourd'hui admis que le manque chronique de sommeil est associé à de nombreuses comorbidités (Knutson et *al.*, 2007; Spiegel et *al.*, 2005).

3. Conséquences de la privation de sommeil

3.1. Conséquences métaboliques

La tolérance au glucose fluctue au cours de la journée pour diminuer physiologiquement en soirée, avec l'arrivée du sommeil, en réponse à une diminution de la sensibilité à l'insuline (Knutson et *al.*, 2007). Dans la première partie de la nuit, au cours de laquelle le sommeil lent est prédominant, l'utilisation cérébrale du glucose est diminuée (Nofzinger et *al.*, 2002). Les effets sont ensuite inversés en seconde partie

de nuit durant laquelle la durée du sommeil paradoxal (REM) est prépondérante. Spiegel et al (1999) ont montré, chez l'adulte, que la sensibilité au glucose était diminuée de 40% après 5 nuits de restriction de sommeil à 4 heures par nuit. La sécrétion d'insuline est également diminuée de 30%. Depuis, il est admis que la privation de sommeil contribue à l'installation de la résistance à l'insuline, ainsi qu'au développement du diabète de type 2 (Aldabal et al., 2015; Spiegel et al., 2005). Chez l'enfant, plusieurs études (Hjorth et al., 2014; Javaheri et al., 2011; Klingenberg et al., 2013; Zhu et al., 2015) ont évalué la relation entre la durée de sommeil et la résistance à l'insuline. Klingenberg et al (2013) ont mis en évidence, chez des garçons adolescents, une augmentation de 59%, des taux d'insuline en réponse à une nuit de 4 heures de sommeil comparée aux concentrations mesurées après une nuit de 9 heures. Dans une étude transversale, Javaheri et al (2011) ont, quant à eux, observé une relation en U entre le temps de sommeil, mesuré par actimétrie, et la sensibilité à l'insuline.

3.2. Modifications endocriniennes & comportementales

Plusieurs études ont montré que les concentrations de leptine, hormone anorexigène sécrétée par le tissu adipeux, et de ghréline, hormone orexigène sécrétée par l'estomac, sont altérées en cas de privation de sommeil (Hayes et al., 2011; Leproult & Van Cauter, 2010; Spiegel et al., 2004). En effet, chez l'adulte, une restriction de sommeil (4 heures) diminue de 18% les niveaux de leptine et augmente de 28% ceux de ghréline, comparés aux concentrations mesurées lors d'une nuit de sommeil de 9 heures (Spiegel et al., 2004). Chez l'enfant, deux études se sont intéressées à la relation entre le temps de sommeil et la sécrétion de ces hormones adipocytaires et gastro-intestinales mais les résultats sont divergents (Hart et al., 2013; Kjeldsen et al., 2014). Hart et al (2013) ont montré qu'une augmentation moyenne d'1h30 de la durée de sommeil chez des enfants âgés de 8 à 11 ans s'accompagne d'une diminution de la concentration de leptine en comparaison à celle mesurée lors d'une nuit de sommeil réduite de la même durée. Aucune modification des taux de ghréline n'a été rapportée

quelles que soient les conditions (+/- 1h30 de sommeil par nuit). A l'inverse, Kjeldsen et al (2014) ont mis en évidence une association positive entre la durée de sommeil et les concentrations de leptine et de ghréline, mais ces associations disparaissaient après ajustement de certaines variables (poids et taille pour la leptine, âge, sexe, poids, taille, temps d'écran, activité physique etc). Au regard du peu de travaux conduits dans la population pédiatrique, et des résultats contradictoires, les effets de la privation de sommeil sur la sécrétion de leptine et de ghréline, et par conséquent sur le risque de développer une obésité, méritent des études complémentaires.

Chez l'adulte, la privation de sommeil et les modifications des taux de leptine et de ghréline s'accompagnent d'une augmentation de la faim de 23% et de l'attrait pour les aliments de type carbohydrates (Greer et al., 2013; Spiegel et al., 2004). Chez l'adolescent, après cinq nuits de restriction de sommeil, la consommation d'aliments sucrés est augmentée comparée à celle évaluée après cinq nuits de sommeil de durée normale (Beebe et al., 2013). Cette relation inverse entre densité énergétique de la prise alimentaire et temps de sommeil a aussi été mise en évidence par Kjeldsen et al (2014). Les modifications des comportements alimentaires (Beebe et al., 2013; Chaput et al., 2018; Hjorth et al., 2015; Kjeldsen et al., 2014), l'augmentation du temps disponible pour manger et la diminution de la pratique physique imputable à la fatigue (Chaput & Dutil, 2016; Chaput et al., 2014; Hjorth et al., 2014; Klingenberg et al., 2012) sont autant de facteurs qui altèrent la quantité de sommeil, la privation de sommeil étant désormais reconnue comme impliquée dans le développement de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent (Bagley & El-Sheikh, 2013; Cappuccio et al., 2008; Chaput et al., 2011; Eisenmann et al., 2006; Fatima et al., 2015; Felsó et al., 2017; Gupta et al., 2002; Hart et al., 2013; Martinez et al., 2014; Touchette et al., 2008). Ces mécanismes sont résumés dans la figure 8 (Felsó et al., 2017).

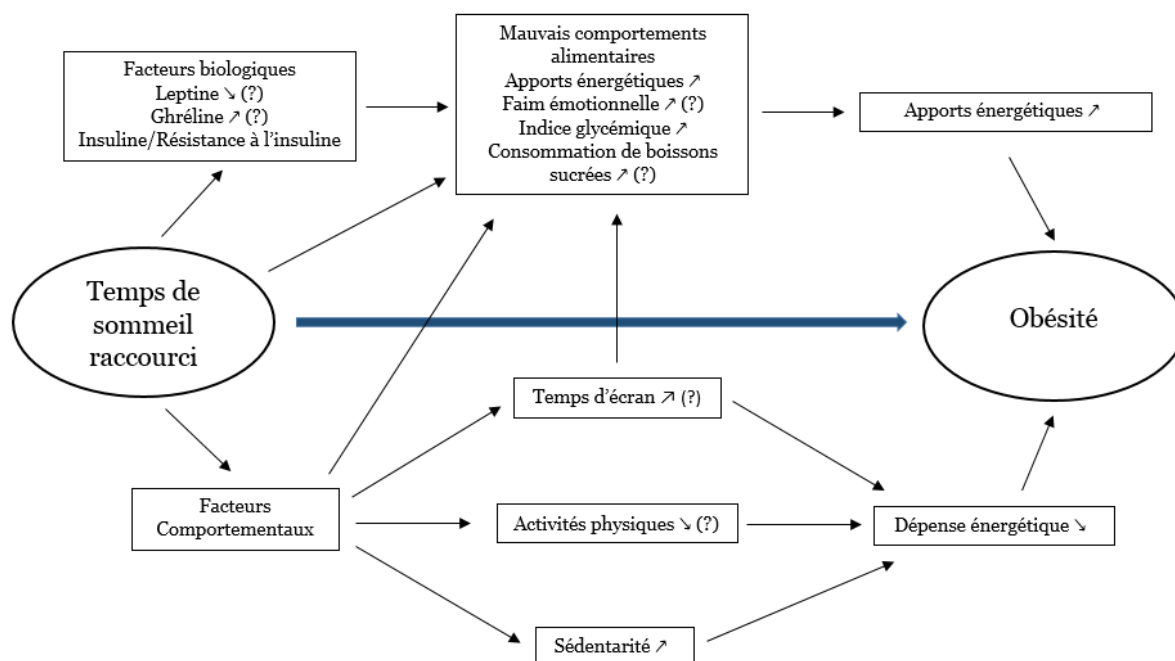


Figure 8. Mécanismes potentiels par lesquels la privation de sommeil peut prédisposer à l'obésité dans une population pédiatrique, d'après **Felsó et al., 2017**.

4. Le sommeil de l'adolescent obèse

Du fait des contraintes liées à la réalisation et l'analyse d'enregistrements polysomnographiques, l'étude du sommeil par actimétrie et par questionnaire est souvent privilégiée dans les travaux portant sur des cohortes pédiatriques (Bawazeer et al., 2009; Firouzi et al., 2014; Ly et al., 2015; Owens et al., 2016; Wing et al., 2009). Toutefois, au-delà d'un temps de sommeil plus court couramment mesuré chez les jeunes obèses, des modifications de la structure et de l'architecture peuvent être observées, soulignant la nécessité d'utiliser la polysomnographie.

4.1. Altération de la qualité de sommeil

Lorsqu'évalués par questionnaire et par actimétrie, une faible qualité de sommeil ainsi que de multiples éveils au cours de la nuit ont été associés à l'obésité (Barreira et al., 2015; Bawazeer et al., 2009; Beebe et al., 2007; Jarrin et al., 2013). Des résultats similaires ont été observés au cours d'études utilisant la polysomnographie (Chamorro

et *al.*, 2014; Liu et *al.*, 2008). Une diminution de l'efficacité de sommeil ainsi qu'une augmentation des éveils intra-sommeil ont été rapportées chez des enfants en surpoids en comparaison à des enfants normo-pondérés (Chamorro et *al.*, 2014). De manière similaire, Liu et *al.* (2008) ont observé une efficacité de sommeil inversement associée au z-score d'IMC dans une étude réalisée sur 335 enfants et adolescents. Ces auteurs ont également mis en évidence une relation inverse entre le sommeil paradoxal et le statut pondéral, suggérant des modifications de l'architecture du sommeil en cas d'obésité.

4.2. Modifications architecturales

Bien qu'encore peu documenté, certaines études ont montré un lien entre l'obésité du jeune et une diminution du sommeil paradoxal (Chamorro et *al.*, 2014; Mendelson et *al.*, 2016; Scott et *al.*, 2016). A ce jour, il est toutefois difficile de déterminer si le déficit de sommeil paradoxal (pouvant être retrouvé dans le cas d'une privation aigüe de sommeil) est la cause ou la conséquence du développement de l'obésité.

4.3. Implications respiratoires

Il est reconnu que l'obésité pédiatrique majore le risque de développer un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). Redline et *al.* (1999) avaient déjà mis en évidence un odd ratio de 4,59 chez le jeune en présence d'obésité. Au regard de la littérature, la prévalence du SAOS chez l'adolescent obèse se situerait entre 33 et 61% (Kalra et *al.*, 2005; Verhulst et *al.*, 2007; Wing et *al.*, 2003) tandis qu'elle concerne 2 à 4% des jeunes normo-pondérés (Brunetti et *al.*, 2001; Gislason & Benediktsdóttir, 1995; Rosen et *al.*, 2003). Ces observations ont été confirmées dans nos travaux récents (Roche et *al.*, 2018).

Bien qu'en pratique clinique il soit considéré, en pédiatrie, qu'un SAOS léger correspond à un index d'apnées-hypopnées (IAH) compris entre 2 et 5 évènements respiratoires par heure, un SAOS modéré entre 5 et 10 et un SAOS sévère supérieur à

10 évènements par heure, cette classification ne fait pas consensus dans la communauté scientifique.

La survenue d'évènements respiratoires obstructifs au cours du sommeil s'explique par le collapsus des voies aériennes supérieures (VAS). Bien que tous les facteurs expliquant la physiopathologie du SAOS dans cette population ne soient pas totalement élucidés, ce collapsus s'explique majoritairement par le dépôt de tissu adipeux, au niveau du palais, du pharynx, des muscles et des tissus mous autour des VAS et au niveau du cou (Koenig & Thach, 1988; Shelton *et al.*, 1993).

D'autre part, il a été suggéré que le dépôt graisseux dans la paroi abdominale puisse diminuer la compliance thoracique (Carotenuto *et al.*, 2006; Schäfer *et al.*, 2002).

L'obésité abdominale, estimée au moyen du tour de taille ou mesurée par IRM serait en effet prédictive de la survenue du SAOS (Carotenuto *et al.*, 2006) et de sa sévérité (Canapari *et al.*, 2011), ces données ayant été confirmées très récemment par notre équipe (publication en annexe; Isacco *et al.*, 2017). Toutefois, tout comme Verhulst *et al.* (2007), nous avons infirmé ces observations (publication 2, Roche *et al.*, 2018), ce qui ne nous permet pas de conclure avec certitude à l'implication de l'obésité abdominale dans la physiopathologie du SAOS dans cette population.

Plus récemment, il a été suggéré que la leptine puisse être impliquée dans la physiopathologie du SAOS, en particulier dans le contrôle de la respiration aux niveaux central et périphérique et plus précisément *via* les chémorécepteurs artériels et le tissu pulmonaire (Bassi *et al.*, 2015; Bassi *et al.*, 2012; O'Donnell *et al.*, 2000). La leptine est une hormone anorexigène sécrétée par le tissu adipeux blanc, également impliquée dans la signalisation de la satiété (Kelesidis *et al.*, 2010; Klok *et al.*, 2007). Chez les jeunes obèses, une résistance à la leptine caractérisée par de hautes concentrations de leptine est couramment retrouvée (Bahrami *et al.*, 2014; Corgosinho *et al.*, 2015; Gueugnon, *et al.*, 2012; Stylianou *et al.*, 2007), en lien avec la dysfonction du tissu adipeux (Hosogai *et al.*, 2007; Makki *et al.*, 2013). Par ailleurs, l'hypoxémie induite par

les évènements respiratoires serait également un facteur de résistance à la leptine (Grosfeld et *al.*, 2002). Toutefois, aucune différence de concentration de leptine n'a été rapportée chez des adolescents obèses présentant un SAOS en comparaison à celle des sujets sans SAOS (Van Eyck et *al.*, 2017 ; Corgosinho et *al.*, 2015).

5. Introduction au Syndrome Pickwickien

Cliniquement reconnu depuis la fin des années 1950, le « syndrome pickwickien », ainsi nommé par Bickelmann et *al* (1956) en référence au héros somnolent et à l'embonpoint de Charles Dickens « Monsieur Pickwick », et ses mécanismes conduisant aux altérations métaboliques et cardiovasculaires demeurent partiellement compris.

Ce syndrome, davantage connu sous le nom de « syndrome d'apnées obstructives du sommeil » (SAOS), est caractérisé par un collapsus répété des VAS au cours du sommeil, à l'origine d'une obstruction oro-pharyngée partielle (hypopnée) à complète (apnée). Le SAOS, dont la sévérité s'évalue par un index d'apnées-hypopnées (IAH; nombre d'évènements/heure) est associé à une fragmentation du sommeil, causée par les reprises ventilatoires. Cette fragmentation du sommeil engendre une somnolence diurne excessive (Lavie, 1983; Seneviratne & Puvanendran, 2004), des troubles de la mémoire, une irritabilité et des difficultés d'apprentissage observés dans la population pédiatrique (Gozal, 1998).

Outre ces troubles cognitifs et l'altération de la qualité de vie très largement documentés dans la littérature (Franco et *al.*, 2000; Dutt et *al.*, 2013; Lee et *al.*, 2016), le SAOS est associé chez l'adulte au développement de maladies métaboliques (Morgenstern et *al.*, 2014; Nagayoshi et *al.*, 2016; Reichmuth et *al.*, 2005) et cardiovasculaires (Arzt et *al.*, 2005; Cowie, 2017; Lavie et *al.*, 2000; Peppard et *al.*, 2000). Toutefois, les implications du SAOS dans le développement des troubles cardio-métaboliques chez l'adolescent obèse sont moins établies.

6. Comorbidités cardio-métaboliques du SAOS chez l'adolescent obèse

Bien que les données de la littérature rapportent des résultats contradictoires quant aux implications cardio-métaboliques du SAOS dans la population adolescente obèse, il est toutefois reconnu que le SAOS et l'obésité sont indépendamment associés à des dysfonctions métaboliques conduisant au développement d'une inflammation de bas grade, d'une dysfonction endothéliale et à l'augmentation des facteurs de risques cardiovasculaires *via* des mécanismes *à priori* similaires. Aussi, ces deux pathologies peuvent être qualifiées de « systémiques ».

6.1. Dysfonctions métaboliques et troubles vasculaires

Les données divergent quant à l'effet potentiel du SAOS sur le syndrome métabolique chez des enfants obèses. Si des auteurs ont rapporté une association positive entre le SAOS et les troubles métaboliques dans cette population (Canapari et *al.*, 2011; Redline et *al.*, 2007), d'autres travaux n'ont pas retrouvé une telle relation (Erdim et *al.*, 2015; Tauman et *al.*, 2005). Les résultats discordants pourraient néanmoins être expliqués par l'absence de contrôle du statut pubertaire des sujets, la puberté étant associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline (Bloch et *al.*, 1987; Moran et *al.*, 1999).

Sur le plan lipidique, Bushan et *al* (2015), Nandalike et *al* (2012) et Watson et *al* (2014) ont observé, chez l'adolescent, que le SAOS est associé à une augmentation des concentrations des triglycérides, et ce indépendamment de l'obésité. Toutefois, cette relation n'était pas retrouvée dans des études similaires (Corgosinho et *al.*, 2015; Hannon et *al.*, 2011; Redline et *al.*, 2007; Sundaram et *al.*, 2014; Van Hoorenbeeck et *al.*, 2013). De plus, Nandalike et *al* (2012) ont observé, en présence du SAOS, une diminution des taux de HDL, tandis que Sundaram et *al* (2014) ont rapporté une augmentation des concentrations totales de cholestérol.

Au-delà de ces observations, le SAOS est à l'origine d'une majoration de la résistance à l'insuline (Corgosinho et *al.*, 2015; Lesser et *al.*, 2012; Nandalike et *al.*, 2012), et ce indépendamment du statut pondéral (Bhushan et *al.*, 2015; Redline et *al.*, 2007; Watson et *al.*, 2014).

Enfin, chez les adolescents présentant un SAOS, une augmentation de la pression artérielle a été rapportée (Nandalike et *al.*, 2012; Redline et *al.*, 2007). De plus, une hypertension artérielle est observée dans une proportion plus importante chez des sujets SAOS, comparée à celle d'adolescents sans SAOS (Koeck et *al.*, 2014).

Malgré ces divergences, il a été établi récemment, à partir d'une méta-analyse, que le SAOS chez l'adolescent obèse est bien à l'origine d'une dysfonction métabolique, de par une hypertriglycémie, de faibles concentrations de HDL-cholestérol, mais aussi d'une résistance à l'insuline et de troubles vasculaires traduits par une pression artérielle élevée (Patinkin et *al.*, 2017). Toutes ces altérations confortent la relation entre le SAOS et le syndrome métabolique (Brage et *al.*, 2004).

6.2. Mécanismes responsables des dyslipidémies, de l'insulino-résistance et de la pression artérielle élevée

Dans une population pédiatrique, une relation entre les micro-éveils et les éveils et la concentration de triglycérides a été rapportée, suggérant un lien de causalité entre la fragmentation de sommeil et le développement de dyslipidémies (Watson et *al.*, 2014). Similairement, la fragmentation du sommeil et l'index de désaturation en oxygène, témoin d'une hypoxie intermittente, ont été associés à la diminution de la sensibilité à l'insuline (Lesser et *al.*, 2012).

❖ Hypoxie intermittente, fragmentation du sommeil et stress oxydant

Bien que l'ensemble des mécanismes impliqués dans les dyslipidémies chez les sujets présentant un SAOS reste encore à approfondir, l'hypoxie intermittente

chronique, la fragmentation du sommeil et le stress oxydant apparaissent comme autant de facteurs clés dans la progression de ces altérations lipidiques.

Les évènements respiratoires, apnée comme hypopnée, sont fréquemment accompagnés d'une désaturation en oxygène (O₂) ainsi que d'un micro-éveil, favorisant la reprise ventilatoire et la normalisation de la saturation (SaO₂). La répétition de ces évènements respiratoires est à l'origine d'une fragmentation du sommeil et d'une hypoxie-réoxygénation, appelée « hypoxie intermittente » (Powell & Garcia, 2000).

L'hypoxie intermittente est, par ailleurs, impliquée dans l'apparition du stress oxydant (Lavie, 2003), les épisodes cycliques d'hypoxie-réoxygénation étant à l'origine d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires anti-oxydantes (Lavie, 2015; Migdal & Serres, 2011). Les espèces radicalaires constituent un mécanisme essentiel de la signalisation cellulaire pour le maintien de l'homéostasie de la cellule. Dans le cas du stress oxydant, toutefois, la balance « rédox » est rompue, cette « rupture » se traduisant par une production excessive des ERO.

❖ Développement des dyslipidémies

Les dyslipidémies retrouvées chez les adolescents obèses présentant un SAOS, peuvent en partie être expliquées par l'activation de deux protéines : la stearol coenzyme A desaturase-1 (SCD-1) et la sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1) impliquées dans la synthèse des lipides et du cholestérol, en réponse à l'hypoxie intermittente. Il a, en effet, été démontré chez des souris minces que 5 jours d'exposition à l'hypoxie intermittente sont associés à une augmentation de ces protéines et des niveaux plasmatiques de cholestérol total et de triglycérides, suggérant ainsi que l'hypoxie intermittente, *via* la SCD-1 puis la SREBP-1, intervient dans la régulation du métabolisme lipidique par une augmentation de la cholestérolémie (Li et al., 2005).

Par ailleurs, 4 semaines d'exposition à une hypoxie intermittente sévère, chez des souris comparables, sont associées à une augmentation des taux plasmatiques de cholestérol total, de LDL-cholestérol et à une élévation de l'activité de la SCD-1 hépatique. La peroxydation lipidique était également augmentée. Ces données permettent de conclure que l'hypoxie intermittente chronique induit une hypercholestérolémie et une peroxydation lipidique, et que ces changements sont dépendants de la sévérité de l'hypoxie (Li et al., 2007). Chez l'humain, l'expression de la SCD-1 au niveau hépatique est corrélée au degré de désaturation en oxygène au cours de la nuit (Savransky et al., 2008). Dans les mêmes travaux, les auteurs ont mis en évidence que les sujets présentant une hypoxie intermittente nocturne avaient des niveaux plasmatiques de triglycérides et de LDL-cholestérol plus élevés comparés à des sujets sans hypoxie nocturne.

En addition à la surexpression de ces protéines, l'hypoxie intermittente est à l'origine d'un stress oxydant, lequel induit une peroxydation lipidique (Barceló et al., 2000). Les formes oxydées de LDL par les ERO étant davantage athérogéniques que les formes non oxydées, elles sont retrouvées en plus grande quantité chez des sujets SAOS comparées à celles observées chez des contrôles (Barceló et al., 2000; Tan et al., 2006). De plus, un HDL-cholestérol ne remplissant plus ses fonctions anti-oxydantes et antiathérogènes est également rapporté dans cette population, se traduisant par une incapacité à inhiber cette peroxydation lipidique (Tan et al., 2006).

Enfin, la fragmentation du sommeil constitue un stress physiologique à l'origine de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et d'une hyper-sécrétion d'adrénocorticotropique hormone (ACTH), de catécholamines et de cortisol (Späth-Schwalbe et al., 1991; Spiegel et al., 1999). Ces hormones sont impliquées dans la lipolyse, leur hyper-sécrétion étant responsable de dyslipidémies. Des études réalisées chez l'homme ont en effet mis en évidence un lien de causalité entre l'index de micro-éveils nocturnes et la présence de dyslipidémies (Ekstedt et al., 2004), et ce indépendamment de l'âge, du sexe, de l'obésité, de la résistance à l'insuline, de la

pression artérielle, du tabagisme, de la consommation d'alcool et de l'hypoxie intermittente nocturne (Qian et *al.*, 2016).

❖ Développement de la résistance à l'insuline

Il est aujourd'hui bien admis qu'un temps de sommeil raccourci consécutif à la fragmentation du sommeil (et dont les mécanismes sont décrits dans le paragraphe 3.1) est à l'origine du dysfonctionnement du métabolisme glucidique. Toutefois, d'autres mécanismes mis en jeu au cours du SAOS ont été impliqués dans le développement de la résistance à l'insuline.

Comme évoqué précédemment, la sur-activation sympathique en réponse à l'hypoxie intermittente et à la fragmentation du sommeil est à l'origine d'une sécrétion de catécholamines, lesquelles diminuent l'absorption périphérique du glucose par l'insuline et augmentent la résistance à l'insuline (Deibert & DeFronzo, 1980).

Le stress oxydant, de par l'augmentation exagérée des ERO (Wang et *al.*, 2013), et l'hypoxie intermittente (Iiyori et *al.*, 2007; Ota et *al.*, 2012) sont impliqués dans le développement de la résistance à l'insuline chez l'animal.

Concernant l'hypoxie intermittente, elle abaisserait l'expression d'un gène au niveau pancréatique (CD38), gène impliqué dans la sécrétion de l'insuline (Ota et *al.*, 2012). Par ailleurs, l'hypoxie intermittente tendrait à stimuler la néoglucogenèse *via* l'hypersécrétion des corticostéroïdes, induits par la sur-activation du système nerveux sympathique et *via* l'augmentation de la transcription d'enzymes impliquées dans la néoglucogenèse. Ainsi, la néoglucogenèse contribuerait à une glycémie élevée à jeun et au développement d'un diabète de type 2 (Polak et *al.*, 2013). Enfin, l'hypoxie intermittente pourrait agir sur les muscles squelettiques, lesquels sont responsables en majorité de l'absorption du glucose *via* l'insuline (Rajan & Greenberg, 2015). Chez la souris, l'hypoxie intermittente induirait une diminution de l'utilisation du glucose et de la sensibilité à l'insuline au niveau du muscle soléaire, suggérant une diminution du

métabolisme glucidique et de son absorption au niveau des fibres musculaires oxydatives (Iiyori et *al.*, 2007).

❖ Mécanismes conduisant à l'élévation de la pression artérielle

Les études chez l'adulte tendent à impliquer la sur-activation sympathique, la fragmentation du sommeil et l'hypoxie intermittente dans le développement d'une pression artérielle élevée (Dopp et *al.*, 2007).

Le système nerveux sympathique est un système autonome en charge du maintien du milieu intérieur. Le contrôle cardiovasculaire repose sur un mécanisme réflexe où les chémorécepteurs périphériques sont les premiers acteurs. Ces chémorécepteurs, structures d'interface localisées dans l'aorte et la carotide, au niveau desquelles de nombreuses terminaisons des nerfs IX et X comprenant des fibres sympathiques sont retrouvées, ont pour fonction le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire et respiratoire (Kara et *al.*, 2003). En réponse à l'hypoxie, les chémorécepteurs augmentent le trafic sympathique des vaisseaux périphériques et stimulent les centres respiratoires centraux. Parallèlement, l'augmentation de la pression sanguine, induite par l'activation sympathique, stimule des barorécepteurs artériels qui inhibent la fonction chémoréflexe, constituant ainsi un « feedback négatif » (Halliwill et *al.*, 2003).

Bien que la réponse des chémorécepteurs à l'hypoxie et à l'hypercapnie ne soit pas linéaire, les personnes présentant un SAOS ont une réponse accrue à l'hypoxie, comparable à celle des sujets hypertendus et ce, indépendamment d'une obésité (Kara et *al.*, 2003; Narkiewicz et *al.*, 1999). Cette hyperactivité des chémorécepteurs chez les sujets SAOS est retrouvée en conditions diurne et de normoxie, expliquant le développement d'une hypertension diurne (Narkiewicz & Somers, 1999). Des travaux plus récents, menés chez des sujets sains, ont mis en évidence une augmentation de la pression artérielle diurne et de l'activité sympathique après que ces derniers aient été

soumis à une hypoxie intermittente nocturne pendant 14 nuits. L'activité baroréflexe, quant à elle, était diminuée (Tamisier et *al.*, 2011).

Outre les troubles cardio-métaboliques, le SAOS et l'obésité sont également caractérisés par le développement d'une inflammation systémique de bas grade, à l'origine d'une dysfonction endothéliale et d'une augmentation du risque de développer des maladies cardiovasculaires à long terme (Unnikrishnan et *al.*, 2015; Zamarrón et *al.*, 2012).

7. Inflammation systémique chez l'adolescent obèse présentant un SAOS

Le développement de l'inflammation vasculaire de bas grade prend son origine à partir du tissu adipeux pour l'obésité (Bulló et *al.*, 2003; Nishimura et *al.*, 2009), et des événements respiratoires pour le SAOS (Unnikrishnan et *al.*, 2015), dont les mécanismes sont présentés dans le paragraphe 7.1.

❖ Marqueurs inflammatoires

L'inflammation systémique dans une population adolescente obèse avec ou sans SAOS peut être caractérisée par la présence de marqueurs inflammatoires, tels que certaines adipokines (leptine et adiponectine...), cytokines (interleukines-6, tumor necrosis- α (TNF- α) ...), leucocytes et lymphocytes. En routine clinique, le dosage des concentrations de protéine-C réactive (CRP) est couramment proposé afin de mesurer la sévérité de l'inflammation (Salazar et *al.*, 2014).

Chez le sujet obèse, une hyperleptinémie a l'origine d'une résistance à la leptine (Enriori et *al.*, 2006; Gueugnon et *al.*, 2012) s'accompagne d'une insulino-résistance (Huang et *al.*, 2004; Stylianou et *al.*, 2007). *A contrario*, les concentrations d'adiponectine, hormone aux propriétés anti-inflammatoires et impliquée dans la sensibilité à l'insuline (Kawano & Arora, 2009), sont diminuées dans le cas de l'obésité (Asayama et *al.*, 2003; Gueugnon et *al.*, 2012). L'altération des concentrations de ces

hormones adipocytaires et la présence de cytokines, dans le cas de l'obésité chez l'adolescent, sont induites par une dysfonction du tissu adipeux (Hosogai et *al.*, 2007). Les sujets obèses présentent en effet une diminution de la consommation d'oxygène au niveau du tissu adipeux, traduisant le statut hypoxique de ce dernier (Ye, 2009), la diminution de l'oxygène disponible dans le tissu adipeux affectant en conséquence la production des adipokines et contribuant à la migration de cytokines (Engin, 2017).

Si le développement de l'inflammation systémique dans l'obésité pédiatrique est reconnu (Schipper et *al.*, 2012; Visser et *al.*, 2001) et médié par le tissu adipeux, l'apparition de l'inflammation de bas grade dans le cas d'un SAOS est induite par des mécanismes nombreux et complexes.

7.1. Inflammation chez le jeune obèse présentant un SAOS

Chez des enfants pré-pubères obèses et non-obèses présentant un SAOS, Gozal et *al.* (2008) ont observé qu'une inflammation systémique, caractérisée par des niveaux élevés de CRP, était retrouvée dans les deux groupes de sujets, et était significativement diminuée à la suite du traitement du SAOS par adéno-amygdalectomie. Ces constatations permettent de conclure que l'inflammation induite par le SAOS est indépendante du statut pondéral. Dans une population d'adolescents obèses présentant un SAOS, des taux diminués d'adiponectine comparés à ceux de sujets sans SAOS, ont été rapportés, tandis qu'aucune différence de concentrations de leptine n'était retrouvée (Corgosinho et *al.*, 2015). L'adiponectine étant « anti-inflammatoire », les auteurs ont suggéré que le SAOS pouvait accentuer l'inflammation, retrouvée couramment dans la population pédiatrique obèse. Toutefois, Van Eyck et *al.* (2017), dans une population comparable, n'ont pas observé de différence de concentrations d'adiponectine ou de leptine, ni, dans une autre étude, de différence de taux de CRP entre des sujets SAOS et sans SAOS (Van Eyck et *al.*, 2014). Van Hoorenbeeck et *al.* (2013) ont observé, chez des jeunes obèses de 10 à 18 ans, une relation positive entre la sévérité du SAOS, et les concentrations circulantes

de leucocytes, suggérant un lien étroit entre la sévérité du SAOS et le développement de l'inflammation systémique. Similairement, Verhulst et *al* (2008) ont retrouvé, dans une population comparable, des niveaux élevés de leucocytes comparés à ceux des sujets sans SAOS. Par ailleurs, une relation entre l'index de désaturation en oxygène et les leucocytes était également rapportée, suggérant l'effet de l'hypoxie intermittente induite par le SAOS sur l'inflammation systémique.

Les mécanismes mis en jeu par le SAOS et conduisant au développement d'une inflammation systémique ne sont pas totalement décrits dans la population pédiatrique. Toutefois, les études réalisées chez l'adulte et l'animal ont permis de mieux appréhender certains des mécanismes. Si l'inflammation dans l'obésité est majoritairement médiée par l'hypoxie du tissu adipeux, l'hypoxie intermittente serait, dans le SAOS, l'un des premiers mécanismes explicatifs, à laquelle s'associent la fragmentation de sommeil, la sur-activation du système nerveux sympathique et le stress oxydant.

7.2. Mécanismes inflammatoires

❖ Fragmentation du sommeil & hypoxie intermittente

Indépendamment de l'hypoxie intermittente, la fragmentation du sommeil induit une sur-activation du système nerveux central et contribue au développement des dyslipidémies, via la sécrétion de catécholamines. Ces dyslipidémies présentent une relation bidirectionnelle avec l'inflammation systémique (Ekstedt et *al.*, 2004; Qian et *al.*, 2016). Par ailleurs, l'hypoxie intermittente, à l'origine d'un stress oxydant, contribue au développement de cette inflammation (Narkiewicz & Somers, 1999; Zamarrón et *al.*, 2012).

❖ Stress oxydant

En conséquence à l'hypoxie intermittente, le monoxyde d'azote (NO), acteur clé dans le maintien de l'homéostasie vasculaire et aux propriétés anti-thrombotiques et anti-athérosclérotiques, est diminué (Schini-Kerth, 2012), et les ERO sont produites en excès. Ces modifications conduisent à l'expression de gènes « redox-sensibles » (Lahmani & Marano, 2015), lesquels favorisent le relargage de cytokines pro-inflammatoires, contribuant à l'activation des leucocytes, des plaquettes et des cellules endothéliales (Delattre et *al.*, 2007; Spitaler & Graier, 2002; Lavie, 2015). Ces gènes exacerbent, ensuite, l'expression d'une molécule d'adhésion (P-sélectine) localisée à la surface des cellules du compartiment vasculaire responsable des interactions adhésives entre les leucocytes et les cellules endothéliales et entre les leucocytes et les plaquettes. Parallèlement, les ERO sont à l'origine d'une peroxydation lipidique au niveau vasculaire, lesquels ont un effet chimiotactique pour les monocytes, se traduisant par la formation de cellules spumeuses (macrophages gonflés de gouttelettes de LDL-cholestérol), contribuant au développement de la plaque athéromateuse sur l'intima des artères. Ensemble, ces mécanismes provoquent, d'une part l'infiltration des foyers inflammatoires au niveau des cellules musculaires lisses artérielles via l'interaction de ces dernières avec les leucocytes et les plaquettes liées par la P-sélectine, et d'autre part, le dépôt de couches lipidiques sur l'intima des artères, promouvant ainsi la dysfonction des cellules endothéliales et le processus athérosclérotique (Lavie, 2015).

❖ Athérosclérose & dysfonction endothéliale

Il est aujourd'hui largement admis que l'inflammation vasculaire de bas grade est responsable de l'initiation et de la progression des maladies cardiovasculaires (Hansson, 2005), comorbidités directes du SAOS et de l'obésité. Au cours des étapes initiales des maladies cardiovasculaires, l'endothélium est altéré par différents facteurs tels que les ERO, le LDL peroxydé ou les acides gras. L'altération du tissu endothélial

stimule l'expression de molécules d'adhésion entre les cellules endothéliales et les leucocytes, lesquels, ensuite, traversent la paroi endothéliale (Lavie, 2015; Unnikrishnan et *al.*, 2015).

La dysfonction artérielle se traduit par une réduction des relaxations endothélium-dépendantes (Schini-Kerth, 2012), soit par l'altération fonctionnelle de la réponse vasodilatatrice aux stimuli endothéliaux en lien avec une diminution de la biodisponibilité du NO (Lucats et *al.*, 2012).

Au regard de la complexité des mécanismes impliqués dans le développement de l'inflammation et de la dysfonction endothéliale, nous proposons ci-après une figure résumant l'ensemble des principaux mécanismes mis en jeu par le SAOS et l'obésité et conduisant à l'installation d'une inflammation systémique de bas grade ainsi qu'au développement de la dysfonction endothéliale.

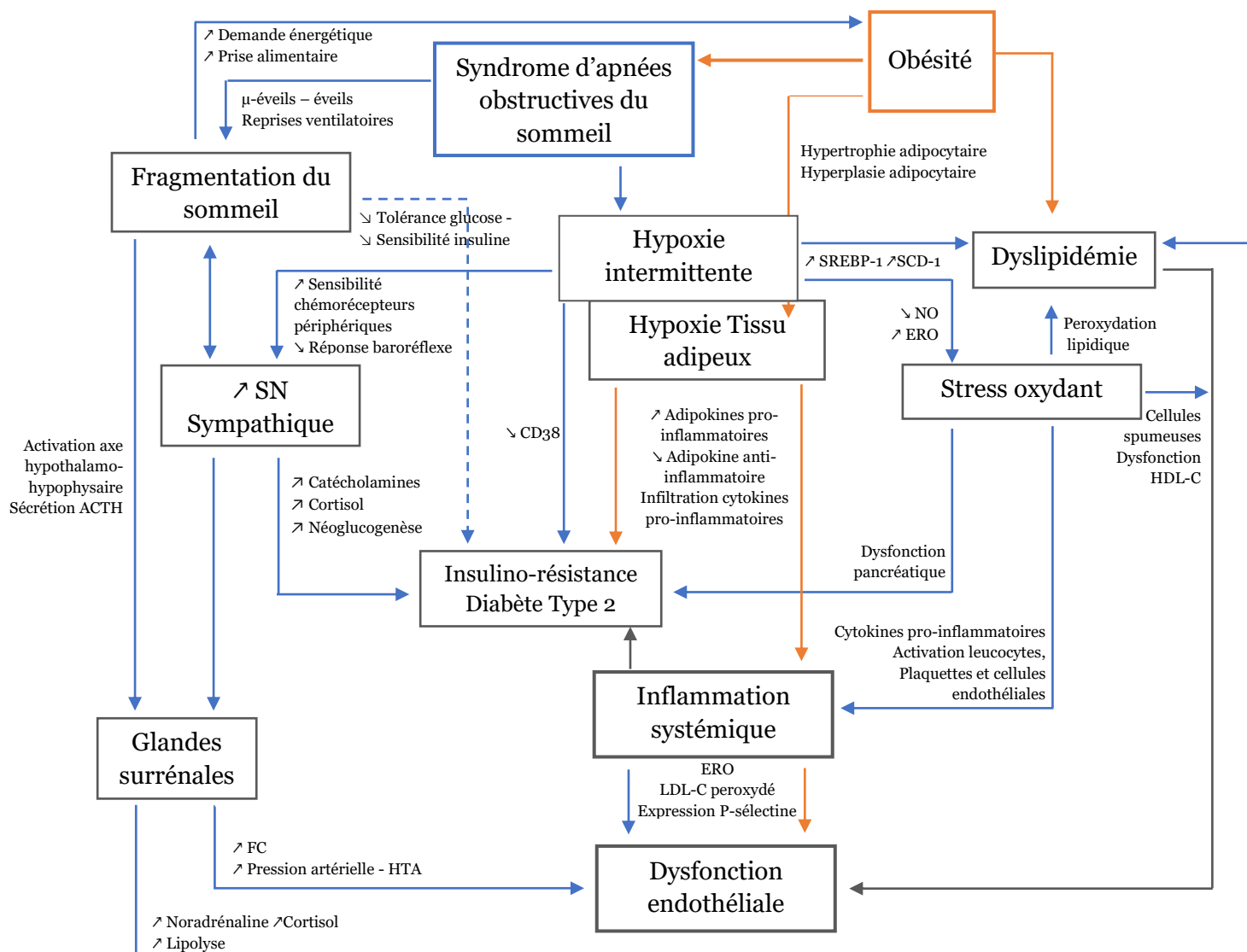


Figure 9 Principaux mécanismes mis en jeu par le SAOS et l'obésité et conduisant à la dysfonction endothéliale.

—→ : médié par le SAOS ; —→ : médié par l'obésité ; —→ : médié par le SAOS et l'obésité. ACTH : adéno-cortico-tropin-hormone ; μ-éveils : micro-éveils ; FC : fréquence cardiaque ; HTA : hypertension artérielle ; SREBP-1 : sterol regulatory element binding protein-1 ; SCD-1 : stéarol coenzyme A desaturase-1 ; NO : monoxyde d'azote ; ERO : espèces réactives de l'oxygène ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol ; P-sélectine : molécule d'adhésion ; CD38 : cluster of differentiation 38.

En raison des comorbidités métaboliques du SAOS et de l'augmentation alarmante du risque cardiovasculaire dans cette pathologie, sa prise en charge dans une population adolescente obèse apparaît comme une évidence.

8. Prise en charge du sommeil et de ses troubles respiratoires chez l'adolescent obèse

8.1. Problématique de la prise en charge du SAOS

Dans la population pédiatrique, la prise en charge chirurgicale du SAOS en présence d'une hypertrophie amygdalienne ou adénoïdienne constitue le traitement de référence (Mariannowski & Monteyrol, 2017). Si les effets bénéfiques de l'adéno-amygdalectomie sur le SAOS de l'enfant normo-pondéré sont reconnus, les résultats chez l'obèse sont toutefois plus modérés (Bhattacharjee *et al.*, 2010; Costa & Mitchell, 2009). En second recours, l'appareillage par pression positive continue peut être proposé bien que la compliance à cette thérapeutique en pédiatrie ne soit pas satisfaisante, avec 2/3 des jeunes qui n'utilisent que peu ou pas leur appareillage (Prashad *et al.*, 2013). Compte tenu de la prévalence élevée du SAOS dans la population obèse (entre 33 et 61%) et des conséquences cardio-métaboliques de ces deux pathologies, des alternatives s'imposent.

En France, la prise en charge de l'obésité pédiatrique en troisième recours par des programmes pluridisciplinaires, incluant une modification des comportements alimentaires et des activités physiques encadrées, est recommandée (HAS, 2011). Toutefois, le SAOS et l'obésité étant considérés comme bidirectionnels, la prise en charge de l'un en présence de l'autre relève du challenge. En effet, si l'obésité constitue un facteur de risque majeur dans le développement du SAOS, le SAOS altère la qualité de vie, induit une fatigue pouvant démotiver à la pratique physique (Hakim *et al.*, 2015) et, d'autre part, accroît les conséquences cardiorespiratoires.

8.2. Impact du SAOS sur la fonction cardiorespiratoire

Outre les comorbidités métaboliques citées précédemment, il est reconnu que les jeunes présentant un IAH supérieur à 10 événements/heure sont à risque de développer une hypertrophie ventriculaire gauche (Amin *et al.*, 2002) bien que la

fonction systolique et la fraction d'éjection ventriculaire gauche soient conservées (Amin et *al.*, 2005). Par ailleurs, une fréquence cardiaque (FC) élevée au cours du sommeil comme à l'éveil est rapportée ; en comparaison à des enfants sans SAOS, les jeunes présentant un IAH supérieur à 5 évènements/heure ont une FC diurne plus élevée à raison de 5 à 9 battements par minute (Amin et *al.*, 2008).

Si ces altérations cardiologiques sont imputables à la sur-activation sympathique successive à la fragmentation du sommeil et à l'hypoxie intermittente, les fonctions pulmonaires ne sont, en revanche, pas altérées par le SAOS (Dubern et *al.*, 2006; Marcus et *al.*, 1996). Toutefois, le remodelage ventriculaire peut impacter la fonction cardiorespiratoire à l'exercice. Damianidou et *al* (2013) ont mis en évidence une VO_{2max} , mesurée au cours d'une épreuve d'effort incrémentale maximale, plus faible chez des enfants présentant un SAOS ($40,3 \pm 8,4$ ml/kg/min) comparée à celle des enfants sans SAOS ($47,6 \pm 7,9$ ml/kg/min). Néanmoins, les résultats rapportés dans cette étude n'étaient pas ajustés en fonction du poids de corps, lequel peut être un important facteur confondant au regard de la faible endurance cardiorespiratoire fréquemment rapportée chez les jeunes obèses (De Victo et *al.*, 2017; He et *al.*, 2011; Tsiros et *al.*, 2016). Plus récemment, Evans et *al* (2014) ont évalué les effets du statut pondéral et du SAOS sur les réponses cardiopulmonaires à l'exercice. Ils ont ainsi rapporté que les enfants obèses présentant un SAOS, comparés à des sujets de même poids de corps sans SAOS, avaient un débit cardiaque, un volume d'éjection systolique et une VO_{2pic} à l'exercice maximal réduits. Après ajustement pour le z-score d'IMC, le débit cardiaque était toujours inférieur à celui des sujets sans SAOS, et l'obésité était seulement associée à la faible VO_{2pic} . Par ailleurs, la dysfonction cardiaque était associée à la fréquence des évènements respiratoires au cours de la nuit, à la sévérité de l'hypoxie et à la FC au cours du sommeil. Ces résultats suggèrent que le SAOS est indépendamment associé à une limitation à l'exercice chez l'enfant, et que cette limitation est attribuable à la dysfonction cardiaque. Un déconditionnement à l'exercice étant également observé dans l'obésité, le SAOS aggrave davantage les adaptations cardiorespiratoires à l'exercice.

Si ces deux études seulement se sont intéressées aux effets du SAOS sur l'endurance cardiorespiratoire chez l'enfant, aucune, en revanche n'a évalué l'effet d'une endurance élevée sur la sévérité du SAOS chez l'enfant ou l'adolescent. Chez l'adulte, Kline et *al* (2016) ont mis en évidence qu'au cours d'une prise en charge sur 4 ans, l'amélioration de l'endurance cardiorespiratoire (estimée au moyen des équivalents métaboliques, MET), ajustée à la perte de poids, n'influçait pas la diminution du SAOS. Toutefois, de nombreuses études réalisées chez l'adulte ont montré qu'un réentraînement à l'effort, avec ou sans perte de poids, permet de diminuer la sévérité du SAOS (Iftikhar et *al.*, 2014; Kline et *al.*, 2011; Norman et *al.*, 2000; Sengul et *al.*, 2011).

8.3. Impact d'un programme de réentraînement sur le SAOS de l'adulte

Sengul et *al* (2011) ont montré qu'un programme de réentraînement de 12 semaines à raison de trois séances de 45-60 min d'aérobic/semaine, chez l'adulte en surpoids présentant un SAOS léger, diminuait l'indice d'apnées-hypopnées (IAH) de 15 à 11 évènements respiratoires/heure, et ce sans perte de poids. Chez des sujets présentant un SAOS modéré à sévère (IAH>15), un programme comparable (12 semaines, 150 minutes/semaine d'exercice à intensité modérée combiné à des exercices en résistance 2 fois/semaine) réduisait l'IAH de 32,2 à 24,6 évènements/heure et augmentait la quantité de sommeil lent profond. Des séances d'exercice à faible intensité et d'étirement réalisées dans un groupe contrôle pendant la même durée n'avaient, en revanche, pas modifié l'IAH (Kline et *al.*, 2011).

Enfin, une méta-analyse de 5 études et regroupant 129 participants a mis en évidence que l'exercice permettait de diminuer significativement la sévérité du SAOS indépendamment d'une perte de poids (Iftikhar et *al.*, 2014). Les auteurs concluaient que les effets positifs de l'exercice sur la somnolence diurne (diminution de 28% du score d'Epworth), l'efficacité de sommeil (+8%) et l'endurance cardiorespiratoire (amélioration de 26,4% de la VO_{2pic}) renforçait l'intérêt de l'exercice pour la prise en charge du SAOS, bien qu'ils n'aient pas d'effet direct sur la diminution de l'IAH.

En dépit de l'efficacité des programmes de réentraînement sur le SAOS, les mécanismes sous-jacents pouvant expliquer une diminution de ce syndrome restent à ce jour insuffisamment élucidés. Toutefois, quatre hypothèses peuvent être envisagées.

❖ Mécanismes impliqués – hypothèses

L'exercice physique, de par l'activité des muscles respiratoires, améliore l'activation des muscles des VAS. En conséquence, le diamètre des VAS augmente et les résistances des VAS diminuent, limitant ainsi l'apparition d'évènements respiratoires au cours du sommeil (Vincent et *al.*, 2002). Par ailleurs, l'exercice limite la rétention lymphatique au niveau des membres inférieurs. Cette rétention est augmentée, à l'inverse, en cas de sédentarité (White & Bradley, 2013 ; White et *al.*, 2014). Au cours de la nuit, la position allongée contribue au déplacement des fluides vers les régions rostrales, favorisant les épisodes de collapsus au niveau des VAS (Redolfi et *al.*, 2009). L'exercice, à *contrario*, met en jeu la pompe de Lejars, permettant le reflux veineux et limitant la rétention (Mendelson et *al.*, 2016; Mirrakhimov, 2013). Ainsi, l'exercice pourrait limiter l'apparition d'un œdème au niveau des VAS au cours du sommeil, et diminuer la survenue d'apnées et d'hypopnées. De plus, en réponse à l'exercice chronique (Dworak et *al.*, 2008) comme aigu (Kalak et *al.*, 2012; Kredlow, et *al.*, 2015), la proportion de sommeil lent profond (stade N3) est augmentée. Outre son implication dans la récupération neurophysiologique (Jarrin et *al.*, 2013), le stade N3 est celui dans lequel la respiration est la plus stable, en opposition au sommeil paradoxal pendant lequel surviennent majoritairement les évènements respiratoires (Loureiro et *al.*, 2009). Il est donc possible que les effets bénéfiques de l'exercice sur la sévérité du SAOS soient en partie dus à l'aspect « protecteur » du stade N3, lui-même augmenté par l'exercice (Iftikhar et *al.*, 2014). Enfin, en déséquilibrant la balance énergétique, l'exercice induit une perte de poids, permettant la baisse de la sévérité du SAOS. En effet, une baisse de 10% de l'indice de masse corporelle (IMC) est associée à une diminution de 30% de l'IAH (Dobrosielski et *al.*, 2015; Newman et *al.*, 2005; Peppard et *al.*, 2000).

8.4. Impact de la prise en charge sur le SAOS et le sommeil de l'adolescent obèse ou en surpoids

Déjà, en 1999, Siegfried et *al* s'étaient intéressés au traitement de l'obésité par une prise en charge nutritionnelle combinée à des activités physiques pour en évaluer ses conséquences sur la sévérité du SAOS. Ce n'est qu'en 2009 que l'équipe de Verhulst et *al* (2009) ont poursuivi ces travaux, repris par ailleurs par Van Hoorenbeeck et *al* (2012) puis Corgosinho et *al* (2015) et Van Eyck et *al* (2018).

Siegfried et *al* (1999) ont étudié 38 adolescents et jeunes adultes obèses morbides (âge moyen 18 ans) chez lesquels 24% présentaient un SAOS diagnostiqué par polygraphie ventilatoire selon un IAH > 5 évènements/heure. La prise en charge, d'une durée de 3 à 9 mois proposait une restriction calorique (1600kcal/jour) et des activités physiques (natation, marche, ski et renforcement musculaire) sans que la proportion ni la durée de ces activités ne soient précisées. Au terme de ce traitement, l'IMC moyen était diminué de 45,5 à 33,8 kg/m² et le SAOS était traité chez 67% des sujets.

Van Hoorenbeeck et *al* (2012), Verhulst et *al* (2009) et Van Eyck et *al* (2018) faisant partie d'une même équipe de recherche, ils ont évalué, dans le même centre, les effets d'une prise en charge de 4 à 6 mois au cours de laquelle une restriction calorique (1400-1600 kcal/jour) et une dizaine d'heures d'activités physiques hebdomadaires (4h/semaine d'un programme d'entraînement, 2h/semaine de sports variés, 1h de natation et 3 heures d'un sport au choix) étaient proposées. Le dépistage du SAOS était réalisé au moyen d'un examen de polygraphie, ne permettant de mesurer ni la durée ni la composition du sommeil.

Van Hoorenbeeck et *al* (2012) ont par ailleurs recruté 132 enfants, âgés de 10,1 à 18,0 ans, et présentant un z-score d'IMC moyen de 2,72. A l'entrée, un SAOS, diagnostiqué selon un indice de désaturation en oxygène (IDO) >2 était observé chez 39% d'entre eux. Au terme de la prise en charge, le z-score d'IMC a diminué de 0,86, et le SAOS s'est normalisé chez 71% des sujets, permettant de conclure aux effets bénéfiques de ce

type de prise en charge pour le traitement du SAOS. Similairement, Verhulst et *al* (2009) et Van Eyck et *al* (2018) ont recruté des sujets d'âge et de z-score d'IMC équivalents à ceux étudiés par Van Hoorenbeeck et *al* (2012), et ont observé, respectivement, une prévalence de 61 et 31,9 % du SAOS diagnostiqué selon un IAH ≥ 2 et un IDO ≥ 2 , à l'entrée de la prise en charge. Au terme des deux études, les z-scores d'IMC moyens étaient respectivement diminués de 0,9 et 0,86, et le SAOS normalisé chez 62 et 80% des patients. Si les auteurs ont pu conclure qu'une telle prise en charge devrait constituer le traitement de première ligne du SAOS dans une population d'enfants et d'adolescents en surpoids et obèses, les apports éventuels de l'exercice physique chronique sur le traitement du SAOS n'étaient toutefois pas quantifiés ni pris en compte dans leurs travaux.

Deux études (Corgosinho et *al.*, 2015; Mendelson et *al.*, 2016), ont décrit le programme de réentraînement et d'activités physiques mis en place au cours de la prise en charge, mais seuls Mendelson et *al* (2016) en ont évalué les effets sur le sommeil. Dans ces études, la polysomnographie était utilisée pour l'étude de la respiration et du sommeil.

En effet, Corgosinho et *al* (2015) ont mesuré le sommeil de 55 adolescents obèses sévères (IMC : 37 kg/m²) âgés de 15 à 19 ans, avant et après une prise en charge pluridisciplinaire d'un an au cours de laquelle ils ont bénéficié de 3 séances d'activités physiques adaptées d'une heure (chacune comportant 30 minutes d'exercice aérobie à SV1 et 30 minutes d'exercices en résistance) par semaine, et d'un suivi psychologique et diététique. A l'entrée de la prise en charge, un SAOS (déterminé selon un IAH > 5) était diagnostiqué chez 21,9% des sujets. Au terme du programme, une perte de poids moyenne de 9,6 kg a été observée et le SAOS était normalisé chez 60% des sujets. Quant au temps de sommeil total, d'une durée moyenne 400 minutes (6h40), il n'était pas modifié par l'entraînement. Il en est de même pour le sommeil NREM (N1%, N2% et N3) malgré une diminution de la latence d'apparition et une augmentation de la proportion du sommeil paradoxal. Bien que les sujets soient toujours obèses à l'issue de la prise en charge, une réduction de 10% du poids de corps a permis de diminuer la

prévalence du SAOS et d'améliorer l'architecture du sommeil.

Quant à Mendelson et *al* (2016), ils ont mesuré les effets d'un entraînement de 12 semaines à raison de 3 séances hebdomadaires (2 fois 1h, 1 fois 2h) sur la qualité et la quantité de sommeil chez des adolescents d'obésité modérée ($34,0 \pm 4,7$ kg/m²). Au cours des séances d'une heure, les adolescents réalisaient 30 minutes d'exercice aérobic d'intensité modérée en début de prise en charge (60% de VO_{2pic}), et de haute intensité en fin de prise en charge (80% de VO_{2pic}) suivis de 20 minutes d'exercices en résistance puis de 10 minutes d'étirements et de récupération douce. Au cours des séances de deux heures, les adolescents réalisaient 25 minutes d'exercice aérobic ainsi que deux sessions de résistance. A l'issue de l'entraînement, bien qu'aucune modification du poids et de l'IMC n'ait été observée, la durée du sommeil (419 min *vs* 355 min) et l'efficacité de sommeil ont augmenté et la proportion de sommeil paradoxal s'est normalisée (23,3% *vs* 19,4%). De plus, le pourcentage de sommeil léger (N1) était diminué mais ceux des stades de sommeil lent léger (N2) et profond (N3) n'étaient pas modifiés. Enfin, L'IAH de 4,2 évènements/heure n'était pas diminué avec l'entraînement.

L'absence de diminution de l'IAH dans l'étude de Mendelson et *al* (2016) peut toutefois s'expliquer par le fait que les auteurs n'aient pas distingué les sujets avec et sans SAOS, ce qui n'a pas permis d'apprécier l'effet de l'entraînement sur ce syndrome. D'autre part, dans cette étude, le programme était plus court et sans perte de poids en comparaison à celui de Corgosinho et *al* (2015). Dans ces mêmes études, les capacités à l'exercice n'étaient pas évaluées, son amélioration pouvant expliquer les modifications du SAOS ou du sommeil.

Cependant, l'ensemble des prises en charge pluridisciplinaires, d'une durée de 3 à 6 mois, ont un effet bénéfique sur la diminution du SAOS, et ce malgré l'absence de modification du statut pondéral. Le SAOS étant associé à des troubles métaboliques et à une inflammation systémique, il paraît néanmoins nécessaire d'évaluer l'impact de ces prises en charge sur ces paramètres.

8.5. Impact de la prise en charge sur les troubles métaboliques et les marqueurs de l'inflammation chez l'adolescent obèse présentant un SAOS

Corgosinho et al (2015) ont observé, chez des adolescents SAOS, qu'une prise en charge, comme celle décrite dans la partie précédente, a normalisé la leptinémie, chez les sujets avec ou sans SAOS, et abaissé les taux de cholestérol total, sans que l'insulinémie et le HOMA ne soient diminués, contrairement à des non SAOS. Selon ces auteurs, bien qu'une perte de poids ait été observée et que le SAOS ait été normalisé pour les deux tiers des sujets, ce syndrome pouvait compromettre l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. A l'inverse, Van Hoorenbeeck et al (2013), après une prise en charge telle que décrite dans la partie précédente, ont rapporté chez 224 adolescents obèses, une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une diminution des concentrations de cholestérol total et de triglycérides chez des sujets SAOS. Toutefois, après ajustement pour le z-score d'IMC, les concentrations de ces variables étaient principalement médiées par le poids tant en situation basale qu'en post-intervention. Ces mêmes auteurs (Van Hoorenbeeck et al., 2012) se sont intéressés à l'inflammation systémique mesurée par la CRP ultra-sensible (hs-CRP), les leucocytes, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles. Une relation entre la sévérité du SAOS à l'admission et les paramètres de l'inflammation était observée et persistait après ajustement pour le z-score d'IMC. La hs-CRP, quant à elle, était positivement corrélée au poids de corps, mais pas à la sévérité du SAOS. En fin de prise en charge, alors que tous les paramètres de l'inflammation étaient améliorés et le SAOS normalisé chez 71% des sujets, les auteurs n'ont pas mis en évidence de relation entre l'amélioration du profil inflammatoire et celle du sommeil ni avec la perte de poids. Bien que les profils inflammatoires liés au SAOS et à l'obésité ne soient dépendants l'un de l'autre, tous deux se potentialisent (Hakim et al., 2015; Kim Van Hoorenbeeck et al., 2012). Ainsi, les auteurs ont suggéré que l'amélioration de ce profil pouvait être expliquée par les effets concomitants de la perte de poids et de la normalisation du SAOS.

Si ces auteurs n'ont pas identifié précisément les mécanismes à l'origine de la diminution de l'inflammation dans une population pédiatrique obèse et souffrant d'un SAOS, il est toutefois bien admis que des programmes interventionnels améliorent le profil inflammatoire dans de nombreuses populations (Beavers *et al.*, 2010; Cayres *et al.*, 2016; Nicklas *et al.*, 2005).

En dehors de la présence d'un SAOS et d'une obésité, la perte de poids, qu'elle soit induite par un régime hypocalorique ou par l'exercice modifie l'inflammation systémique par une diminution des concentrations d'IL6, des TNF- α et de la CRP (You & Nicklas, 2006). Toutefois, l'exercice, indépendamment d'une perte de poids, diminue le profil inflammatoire tant chez l'adolescent obèse (Balagopal *et al.*, 2005) que chez l'adulte (Ounis *et al.*, 2009; Goodyear & Kahn, 1998), augmente l'adiponectinémie et améliore la sensibilité à l'insuline (Kriketos *et al.*, 2004).

Si les mécanismes qui expliquent la baisse de l'inflammation par l'exercice méritent d'être approfondis, une étude réalisée chez la souris a, malgré tout, démontré que l'exercice serait à l'origine d'une inhibition de l'infiltration des monocytes et des macrophages et d'une modification du phénotype de ces macrophages au sein du tissu adipeux, lesquels retrouveraient des propriétés anti-inflammatoires (Kawanishi *et al.*, 2010). Cette fonction anti-inflammatoire liée à l'exercice physique, serait médiée par les hormones glucocorticoïdes et catécholaminergiques qui inhibent la fonction inflammatoire des macrophages (Mosser & Edwards, 2008). Toutefois, l'effet régulateur de ces neuro-hormones peut être altéré par la baisse de la sensibilité de leurs récepteurs au niveau macrophagique, les catécholamines, ayant des récepteurs β adrénergiques qui inhibent la production de TNF par les monocytes. En effet, une baisse de la sensibilité de ces récepteurs au niveau cardiaque est étroitement liée à une élévation de la CRP chez des sujets sains (Euteneuer *et al.*, 2012).

Plus récemment, il a été rapporté qu'une meilleure endurance aérobie protégerait la baisse de la sensibilité des récepteurs adrénergiques β , et serait, par conséquent, associée à une moindre inflammation systémique (Hong *et al.*, 2014).

Par opposition, l'inactivité physique augmenterait la CRP et les IL-6, et ce indépendamment de l'obésité (Fischer et *al.*, 2007). Une méta-analyse s'intéressant aux facteurs de morbi-mortalité cardiovasculaire, réalisée à partir de 36 études, a ainsi mis en évidence que le risque de mortalité cardiovasculaire était moins élevé chez des sujets présentant un IMC élevé mais ayant une bonne condition physique que chez les sujets normo-pondérés chez lesquels la condition physique est faible (Fogelholm, 2010).

S'il est reconnu qu'une prise en charge pluridisciplinaire proposant une modification des comportements alimentaires et l'introduction d'activités physiques diminue la prévalence du SAOS et l'inflammation systémique chez des adolescents obèses, aucune étude ne s'est, à notre connaissance, intéressée aux bénéfices d'un reconditionnement à l'exercice physique, en dehors de ceux de la perte de poids, sur ces différents paramètres.

Contribution personnelle

OBJECTIFS SCIENTIFIQUES

Au cours de l'exposé sur les données de la littérature, une relation entre restriction du temps total de sommeil et développement d'une obésité de l'enfant ou de adolescent a été évoquée (Chaput et *al.*, 2011; Fatima et *al.*, 2015; Touchette et *al.*, 2008). Dans une population jeune obèse, le risque de développer un SAOS est majoré (Redline et *al.*, 1999), et une diminution du sommeil paradoxal est couramment rapportée sans que les raisons de cette baisse ne soient élucidées (Liu et *al.*, 2008; Scott et *al.*, 2016). Dans ce contexte, nous avons étudié le sommeil par polysomnographie d'adolescents obèses sévères par comparaison à celui de sujets témoins normo-pondérés, sans pathologie cardio-métabolique connue, et nous avons vérifié si le statut pondéral influençait la composition quantitative et qualitative du sommeil, ainsi que la prévalence du SAOS (*publication 1*).

Des programmes interventionnels combinant un reconditionnement à l'exercice physique ou la pratique d'activités physiques et une modification des comportements alimentaires normalisent le SAOS chez 62 à 80% des sujets, et sont responsables d'une perte de poids (Corgosinho et *al.*, 2015; Van Eyck et *al.*, 2018; Siegfried et *al.*, 1999; Van Hoorenbeeck et *al.*, 2013; Verhulst et *al.*, 2009). Toutefois, dans ces études, l'utilisation de la polygraphie ventilatoire pour l'évaluation du SAOS (Siegfried et *al.*, 1999; Van Eyck et *al.*, 2018; Van Hoorenbeeck et *al.*, 2013; Verhulst et *al.*, 2009) ne permet pas d'obtenir des données précises quant à l'architecture nocturne et la durée du sommeil. C'est pourquoi, la publication 2 s'est proposée d'étudier les effets d'une modification du mode de vie par l'introduction d'une alimentation équilibrée et d'un programme de reconditionnement à l'exercice physique sur les adaptations physiologiques à l'exercice et sur le sommeil et ses troubles respiratoires (*publication 2*).

Le SAOS et l'obésité représentent deux pathologies systémiques (Bulló et *al.*, 2003; Nishimura et *al.*, 2009; Unnikrishnan et *al.*, 2015) aux comorbidités comparables, associés indépendamment à des dyslipidémies (Bhushan et *al.*, 2015; Cook & Kavey, 2011; Watson et *al.*, 2014) et à une résistance à l'insuline (Gueugnon et

al., 2012; Patinkin et *al.*, 2017). Pour le SAOS, les comorbidités sont induites par l'hypoxie intermittente (Chiang, 2006), la sur-activation du système nerveux (Bisogni et *al.*, 2016; Chouchou et *al.*, 2013) et le stress oxydant (Lavie, 2015) alors que pour l'obésité, elles sont provoquées non seulement par l'hypoxie mais aussi par l'infiltration macrophagique du tissu adipeux (Engin, 2017; Hosogai et *al.*, 2007). Ces deux pathologies sont à l'origine d'une inflammation systémique, augmentant le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire *via* le développement d'une dysfonction endothéliale et l'apparition à long terme de plaques athéromateuses (Iantorno et *al.*, 2014; Lovren et *al.*, 2015; Viridis, 2016). A notre connaissance, plusieurs études ont montré, chez des adolescents obèses (non SAOS), les bénéfices d'une prise en charge pluridisciplinaire sur les troubles métaboliques (Blüher et *al.*, 2014; Gueugnon et *al.*, 2012; Masquio et *al.*, 2015), mais peu de travaux se sont intéressés à une population d'adolescents obèses présentant un SAOS (Corgosinho et *al.*, 2015; Van Hoorenbeeck et *al.*, 2013). Pour ces raisons, nous avons, d'une part, vérifié s'il existait une relation entre SAOS et santé cardio-métabolique, évaluée au moyen du MetScore ou score de risques cardio-métaboliques (Brage et *al.*, 2004; Thivel et *al.*, 2009), et d'autre part si la prise en charge influençait ce risque cardio-métabolique (*publication 3*).

Par ailleurs, nous nous sommes intéressés aux facteurs à l'origine de l'inflammation systémique de bas grade, retrouvée non seulement dans le SAOS, l'obésité, mais aussi en cas de privation de sommeil (DeBoer, 2013; Hayes et *al.*, 2011; Kim et *al.*, 2011; Meier-Ewert et *al.*, 2004; Patel et *al.*, 2009; Unnikrishnan et *al.*, 2015). Enfin, nous avons cherché à démontrer si les modifications des marqueurs inflammatoires pouvaient être expliquées par les variables anthropométriques, l'endurance cardiorespiratoire, la durée du sommeil, la fragmentation du sommeil ou l'hypoxie intermittente (*publication 4*).

MATERIEL & METHODES

1. Population

❖ Critères d'inclusion

Cette étude a été conduite chez des adolescents inscrits en aout 2015 dans le service de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) pédiatrique « La Beline » de Salins les Bains (Jura), dans le cadre d'un séjour thérapeutique de 9 mois. Les adolescents présentaient une obésité, définie selon l'âge par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à l'IOTF-30 (Cole & Lobstein., 2012) et une situation d'échec dans la prise en charge de leur surpoids en premier et second recours.

❖ Critères d'exclusion

Les participants souffrant d'une pathologie de nature à contre-indiquer des exercices physiques d'intensité maximale n'ont pas participé à l'étude. Les participants présentant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) traité par appareillage à pression positive continue (PPC) ont été exclus de l'étude.

❖ Sujets inclus

Trente-deux adolescents (16 filles, 16 garçons) obèses (IMC moyen : $40,2 \pm 0,9$ kg/m², z-score d'IMC : $4,7 \pm 0,9$) âgés de 13 à 17 ans (âge moyen : $14,6 \pm 1,2$ ans) ont été inclus. En amont de leur entrée dans le service de SSR, chaque adolescent et ses parents ont bénéficié d'une explication détaillée du protocole et des objectifs de l'étude, à l'issue desquels un consentement éclairé a été signé en accord avec la déclaration d'Helsinki. L'étude a été approuvée par le comité de protection de la personne (CPP) du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Franche-Comté sous le numéro 2015-A00763-46.

Deux garçons ont été exclus en raison d'un appareillage par PPC.

❖ Groupe témoin

Un groupe témoin de 12 adolescents (6 filles, 6 garçons) normo-pondérés (IMC moyen $19,4 \pm 1,7$ kg/m², âge moyen $15,7 \pm 1,4$ ans) a été recruté au sein de collèges et lycées de la région. Un enregistrement polysomnographique a été réalisé un jour de semaine en période scolaire. Les techniques d'enregistrements sont détaillées dans le paragraphe qui y est consacré.

Pour ce groupe, la pose a été effectuée au centre médical santé-sommeil « ellipse » de Franois, et les sujets dormaient à leur domicile. Les données ont été recueillies le lendemain.

Ce groupe a été constitué de manière à comparer le sommeil des adolescents obèses de l'étude principale à celui d'une population appariée pour l'âge.

2. Protocole expérimental & programme d'intervention

A l'admission et en post-intervention, des mesures anthropométriques et de composition corporelle, une épreuve d'effort maximale triangulaire, une polysomnographie nocturne et un prélèvement sanguin à jeun ont été réalisés pour chaque sujet. Une prise en charge interventionnelle de 9 mois (nutritionnelle, psychologique et reconditionnement à l'exercice physique) a été proposée.

❖ Mesures anthropométriques & Composition corporelle

Le poids a été mesuré au 0,1 kg près à l'aide d'un pèse-personne calibré, et la taille au 0,01 mètre près au moyen d'une toise, en sous-vêtements. L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé suivant la formule : poids (kg) divisé par la taille (en mètre) au carré, et le z-score d'IMC suivant les valeurs de références françaises (Mellerio et *al.*, 2012). Le tour de taille, mesuré horizontalement entre la dernière côte et la crête

iliaque supérieure, et le tour de hanche, mesuré de part et d'autre du grand trochanter, ont été appréciés au 0,5cm près, en position debout avec un ruban de couturière non-élastique. Le rapport « tour de taille-tour de hanche » est calculé en divisant le tour de taille (cm) par le tour de hanche (cm).

La masse grasse et la masse maigre ont été mesurées au réveil, à jeun et vessie vide. Les mesures ont été réalisées sur un hémicorps en position allongée, avec une bioimpédance utilisant quatre électrodes de surfaces (BIA, Impedimed Limited, Pinkenba, QLD 4008 Australia).

❖ Epreuve d'effort maximale

L'épreuve d'effort sur cyclo-ergomètre a consisté en un exercice progressivement croissant jusqu'à épuisement du sujet, au cours duquel la fréquence cardiaque (FC), la ventilation minute (VE), les échanges gazeux (VO_2 , VCO_2) et la puissance maximale aérobie (PMA) ont été mesurés (MetaMax[®], Matsport, Saint Ismier, France). Les sujets avaient pour consigne de pédaler à une fréquence comprise entre 60 et 70 rpm pendant 3 minutes d'échauffement à 30 watts, puis la charge de travail était ensuite augmentée de 10 watts par minute jusqu'à la puissance maximale tolérée. Les sujets étaient encouragés par l'opérateur pendant toute la durée de l'épreuve. En récupération, les sujets avaient pour consigne de pédaler à une fréquence de 50W par minute pendant au moins 5 minutes.

Cette épreuve d'effort a permis de déterminer le pic de consommation d'oxygène (VO_{2pic}) pour l'individualisation du réentraînement.

❖ Polysomnographie nocturne

L'enregistrement polysomnographique (PSG) du sommeil est l'examen de référence pour l'analyse du sommeil et le dépistage du SAOS en pédiatrie (HAS, 2012). Les enregistrements ont été réalisés en ambulatoire (Morpheus, Micromed, Italy) au

SSR, un jour de semaine, pendant la période scolaire et à distance des épreuves d'effort en raison des possibles effets de l'exercice sur l'architecture du sommeil.

Le sommeil a été étudié suivant les techniques polysomnographiques standards utilisant le référentiel international 10-20 (Jasper, 1958). Au cours de la PSG, les variables électroencéphalographiques (EEG) représentées par Fz, Cz, F4-M1, C4-M1, O2-M1, F3-M2, C3-M2 et O1-M2, les électro-oculogrammes, l'électromyogramme au niveau du menton, les activités des muscles tibiaux antérieurs gauche et droit et l'électrocardiogramme ont été enregistrés et analysés avec le logiciel Brain RT (SleepRT™ software; Brain RT, OSG, Rumst, Belgium).

Les efforts respiratoires ont été mesurés au moyen de bandes à inductance placées au niveau thoracique et abdominal (SleepSense, S.L.P Inc., Elgin IL 60124 USA). Le flux respiratoire a été mesuré par canules nasales et thermistance buccale (ThermoCan, SleepSense, S.L.P Inc., Elgin IL 60124 USA), et les ronflements déterminés suivant la filtration du signal de pression nasale. La saturation pulsée en oxygène (SpO₂) et la fréquence cardiaque ont été enregistrées par oxymètre de pouls (Nonin medical, Inc. Plymouth, Minnesota, USA).

Les enregistrements EEG ont été scorés visuellement par périodes de 30 secondes suivant les recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine (AASM)(Berry et al., 2015).

La latence d'endormissement, le temps de sommeil total (TST), l'efficacité du sommeil, l'index de micro-éveil (nombre de micro-éveils/TST), l'index de mouvements périodiques jambiers (nombre de mouvements périodiques jambiers/TST), les éveils intra-sommeil (minutes), les proportions (% et minutes) des stades de sommeil : sommeil léger (N1), sommeil lent (N2), sommeil lent profond (N3) et sommeil paradoxal (SP ou REM) ont été recueillis.

Les évènements respiratoires ont été scorés par périodes de 3 minutes suivant les critères de l'AASM (Berry et *al.*, 2012). L'apnée est définie selon une diminution du flux respiratoire $\geq 90\%$ pendant au moins deux respirations, associée à un effort respiratoire dans le cas des apnées obstructives, ou sans effort respiratoire pendant une portion de l'évènement dans le cas des apnées mixtes. Les apnées centrales sont définies par une diminution du flux respiratoire $\geq 90\%$ sans effort respiratoire pendant au moins 20 secondes ou pendant deux respirations, accompagnées d'une diminution de la $SpO_2 \geq 3\%$. Les hypopnées sont définies par une diminution du flux respiratoire $\geq 30\%$ pendant au moins deux respirations, accompagnées d'une diminution de la $SpO_2 \geq 3\%$ et/ou d'un micro-éveil. Les limitations de flux sont définies par une augmentation des efforts respiratoires pendant au moins deux respirations, caractérisées par un aplatissement de la portion inspiratoire nasale, conduisant à un micro-éveil.

L'index de désaturations en oxygène (IDO) est déterminé en divisant le nombre de désaturations $\geq 3\%$ par heures de sommeil (nb d'évènements/TST). L'index de limitations correspond au nombre total de limitations divisé par le TST (RERA index). L'index d'apnées-hypopnées (IAH) correspond au nombre total d'apnées et d'hypopnées divisé par le TST. L'index d'apnées-hypopnées obstructives (IAHO) correspond au nombre total d'apnées obstructives, mixtes et d'hypopnées divisé par le TST. L'index de problèmes respiratoires (IPR) correspond au total des limitations, hypopnées et apnées. L'IPR a été calculé sur le TST, le REM (IPR/REM) et le non-REM (IPR/NREM).

Dans le cadre de notre étude, nous avons fixé le seuil diagnostique du SAOS à un IAHO $\geq 2/h$ (Verhulst et *al.*, 2007).

La lecture des enregistrements polysomnographiques a été systématiquement effectuée par deux personnes expérimentées.

❖ Dosages biologiques

Les dosages ont été réalisés à partir d'échantillons sanguins, collectés le matin sur des tubes secs et héparinés au niveau de la veine anté-ulnaire après un jeûne de 12 heures minimum. Les échantillons de sang ont été centrifugés (4000g pour 10 minutes à 4°C) et le plasma/sérum a été pipeté dans des cryotubes puis conservé à -80°C jusqu'à analyse.

Le glucose, le cholestérol total, le HDL-cholestérol et le LDL-cholestérol, ainsi que les triglycérides plasmatiques ont été analysés par méthode enzymatique, l'insuline par chémoluminescence, l'adiponectine et la leptine par méthode radio-immunologique et la CRP par immunonéphélométrie. La ghréline a aussi été analysée par méthode radio-immunologique mais les données ne seront pas exposées ici. Elles feront l'objet d'une publication future.

La résistance à l'insuline a été estimée au moyen de l'Homeostasis model-assessment of insulin resistance (HOMA_{IR}), calculé à l'aide de la formule suivante: $\text{insuline à jeun (mUI/L)} * \text{glucose à jeun (mmol/L)} / 22.5$ (Matthews et al., 1985).

❖ MetScore

Le MetScore ou score de risque cardio-métabolique a été calculé (Eisenmann, 2008; Thivel et al., 2009) en convertissant en z-score les variables suivantes ; insuline, glucose, triglycérides, HDL-cholestérol, IMC ou tour de taille, et pressions artérielles systoliques et diastoliques moyennées. Chaque z-score a été obtenu après soustraction de la moyenne de l'échantillon à la valeur individuelle divisée par l'écart type de l'échantillon : $\text{z-score} = (\text{valeur individuelle} - \text{moyenne de l'échantillon}) / \text{écart type}$. Les 6 z-scores ont été ensuite moyennés et divisés par 6 pour obtenir un score continu de risque cardio-métabolique.

❖ Prise en charge interventionnelle

Approche nutritionnelle & psychologique

Le programme d'intervention de 9 mois était basé sur un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) incluant une prise en charge psychologique, nutritionnelle et une reprise d'activités physiques adaptées aux aptitudes physiques des jeunes.

Les adolescents, qui étaient hébergés dans l'établissement ne rentraient dans leur famille que certains weekends et étaient scolarisés dans des établissements proches du SSR. L'accompagnement a pour objectif l'autonomie du jeune et de sa famille dans la mise en place de changements durables de leurs habitudes de vie. L'approche psychologique en groupe, à la fois cognitive et comportementale, permet le renforcement de l'estime de soi et de l'image du corps, le soutien de la motivation et la formulation positive d'objectifs, tout en traitant en individuel les psychopathologies, si nécessaire.

La modification des apports énergétiques est médiée par une déculpabilisation autour des aliments, une remise en question des habitudes alimentaires en vue d'un retour progressif à une alimentation équilibrée, pour atteindre un apport calorique quotidien total, calculé en fonction de l'âge et du sexe, d'environ 2300-2500 kcal.

❖ Programme de reconditionnement à l'exercice et activités physiques adaptées

Au cours de la durée de la prise en charge, les sujets réalisaient au minimum 5 séances d'exercices physiques de 45 à 60 minutes chacune, par semaine. Ces séances incluaient un programme intermittent sur cyclo-ergomètre consistant en neuf sessions de 5 minutes chacune, deux fois par semaine. Les intensités imposées ont été calculées

à partir des données de la VO_{2pic} obtenues lors de l'épreuve d'effort pré-réentraînement. Chaque session de réentraînement alternait 4 minutes à intensité modérée (50 % de la VO_{2pic}) et 1 minute d'exercice intense (85% de la VO_{2pic}).

En plus du reconditionnement à l'exercice, des activités physiques adaptées d'intensité modérée à intense comme de la marche rapide, de la natation, du VTT, de l'escalade et des sports collectifs (handball, football, basketball ...) ainsi que des exercices de renforcement musculaire et de relaxation étaient réalisés 3 fois par semaine.

A ce programme s'ajoutaient les séances d'éducation physique et sportive (EPS) scolaire et des déplacements actifs, ainsi que des séances d'ETP afin de sensibiliser les adolescents à l'importance de la pratique d'activités physiques et de diminuer leurs comportements sédentaires.

3. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Gaphpad (version 8.00, Tulsa, Okla., USA) et le logiciel XLSTAT (Addinsoft, New York, NY, USA). Les données sont présentées sous forme de moyennes \pm écarts types et la significativité des résultats a été fixée pour un $p < 0,05$. La normalité des variables a été testée avec le test de Kolmogorov-Smirnov.

Les analyses statistiques ont été réalisées soit sur la population totale, soit en fonction du sexe, soit sur des sous-groupes qualifiés « SAOS » et « Non-SAOS », « SAOS résiduel » et « SAOS normalisé ».

A l'admission, la comparaison par sexe ou entre les sous-groupes a été testée avec le test T de Student non apparié ou le test de Mann Whitney en fonction de la normalité des variables.

L'effet de la prise en charge sur la population totale ou dans les sous-groupes a été évalué avec le test T de Student apparié ou le test de Wilcoxon selon la distribution des variables.

Des corrélations entre différentes variables obtenues à l'admission ont été réalisées avec le test de Pearson ou le test de Spearman en fonction de la normalité des variables. Enfin, des ANCOVA ajustées pour le sexe ont été réalisées à l'admission et sur le Δ (différence entre la valeur post intervention et à l'admission d'une variable) des variables.

Résultats

PUBLICATION N°1

SNORING, SLEEP APNEA AND SLEEP REDUCTION IN
ADOLESCENTS WITH SEVERE OBESITY DO NOT MODIFY SLEEP
ARCHITECTURE

Roche J., Perret F., Gillet V., Mouglin F.

A soumettre prochainement dans *Brain & Development*

Ce travail sera présenté sous forme de communication orale

XIX^{èmes} Journées d'Etudes Francophones en Activités Physiques Adaptées, Toulon,
23-25 Mai 2018.

RESUME

CONTEXTE. Il est admis que les troubles du sommeil, traduits par un temps de sommeil trop court et fragmenté, constituent un facteur de risque d'obésité chez l'adolescent. De plus, la prévalence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) augmente en cas d'obésité. Toutefois, les données concernant les variables polysomnographiques chez des adolescents obèses sont limitées. Ainsi, nous avons analysé et comparé les variables polysomnographiques chez des adolescents obèses sévères (OB) et des sujets contrôles normo-pondérés (NP) afin d'examiner l'impact du statut pondéral et du sexe sur le sommeil.

METHODES. Trente-deux adolescents obèses (indice de masse corporelle (IMC)= $40,2 \pm 6,5$ kg/m²) et 12 sujets contrôles (IMC= $19,4 \pm 1,7$ kg/m²) ont réalisé une polysomnographie ambulatoire dans un service de soins de suite et de réadaptation pour les obèses, et à domicile pour les contrôles, un jour de semaine afin de comparer le temps de sommeil total (TST), l'architecture du sommeil et la respiration nocturne (index de ronflements, index de problèmes respiratoires (IPR), index d'apnées-hypopnées obstructives (IAHO)).

RESULTATS. Un TST plus court a été observé chez les OB comparés à celui des NP en dépit d'une proportion similaire de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal dans les deux groupes. Chez les OB, un index de ronflement plus important a été rapporté bien qu'aucune différence d'IPR et d'IAHO n'ait été observée. Chez les filles-OB, l'IPR, l'IAHO, l'index de ronflements étaient plus élevés, et le TST plus court en comparaison aux filles-NP, mais les proportions des différents stades de sommeil n'étaient pas différentes. Les garçons OB et NP présentaient un TST et des paramètres respiratoires similaires. Le SAOS, mesuré d'après un IAHO ≥ 2 a été diagnostiqué chez 11 OB et 3 NP.

CONCLUSION. Malgré la présence de ronflements, d'un SAOS et d'un temps de sommeil court, aucune altération de la qualité de sommeil n'a été observée chez les adolescents

obèses sévères, probablement en raison d'une architecture du sommeil plus robuste à une durée de sommeil courte est aux évènements respiratoires en comparaison à celle d'adolescents normo-pondérés. La prévalence élevée du SAOS chez les adolescents obèses met toutefois en évidence la nécessité d'une prise en charge précoce de l'obésité et du SAOS en raison des effets délétères de ces deux pathologies sur la santé cardio-métabolique.

Snoring, sleep apnea and sleep reduction in adolescents with severe obesity do not modify sleep architecture

Johanna Roche ^{a,b,c}, Frédéric Perret, M.D. ^d, Valérie Gillet, M.D. ^c, Fabienne Mougin, PhD. ^{a,b}.

a: Research unit EA3920 “Prognostic Markers and Regulatory Factors of Cardiovascular Diseases”, and “Exercise Performance, Health, Innovation platform”, Université Bourgogne Franche-Comté, F-25000 Besançon, France.

b: Sports Science Faculty, Université Bourgogne Franche-Comté, 31 chemin de l’Epitaphe. F-25000 Besançon, France.

c: Sleep Medicine Center, Ellipse, 9 chemin des quatre Journaux. F-25770 Franois, France.

d: UGECAM Bourgogne Franche-Comté, Specialized residential nursing institution « La Beline », F-39110 Salins les Bains, France

Purpose: There is increasing recognition that sleep disturbances including sleep restriction and sleep disruption are a risk factor for obesity in adolescents. Furthermore, the prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) increases with obesity, but data concerning polysomnographic variables in obese teenagers are limited. Thus, we aimed to analyze differences in polysomnographic variables between severely obese (OB) adolescents and healthy normal-weight (NW) controls to examine the impact of body weight status on sleep quality.

Methods: Thirty-two severely obese [body mass index (BMI) = 40.2 ± 6.5 kg/m²] and 12 normal-weight controls (BMI= 19.4 ± 1.7 kg/m²) underwent ambulatory polysomnography in a nursing institution for OB, and at home for NW, on a weekday to compare total sleep time (TST), sleep architecture and nocturnal respiration.

Results: A shorter TST among OB compared to NW was found despite similar amounts of slow-wave sleep stages and rapid-eye movement sleep. We reported higher snoring index in OB but no differences concerning respiratory parameters compared to NW. Respiratory disturbance index (RDI), OAHl and snoring were higher, and TST lower in OB-girls than NW-girls but stages proportions were similar. OB and NW boys exhibited similar TST and respiratory parameters. Obstructive sleep apnea (OSA), diagnosed with a criteria of OAHl ≥ 2 was found in 11 OB-subjects and 3 NW-subjects.

Conclusions: Despite the presence of snoring, sleep apnea and shorter sleep, no alterations of sleep quality were observed in severe OB adolescents probably due to more robust sleep architecture to a short sleep duration and respiratory events than NW-adolescents. The high prevalence of OSA in obese adolescents point to a need for early care because of cardio-metabolic implications of both obesity and OSA.

Keywords: obesity, teenager, sleep architecture, polysomnography, SDB

Introduction

Chronically insufficient sleep is endemic and has been declared as a public health problem [1]. If a majority of adults are sleep deprived, children and adolescents are also affected by this condition because of both the rhythm of schooling and the use of screens [2]. Indeed, the abusive use in bed of smartphones and other blue-light devices is recognized to induce delayed sleep onset [3, 4], and thus to reduce amount of sleep. [5]. Numerous studies [2, 6–9] have suggested a strong relationship between short sleep duration and the development of obesity in both adulthood and childhood. Sleep restriction promotes weight gain because of fatigue, decreased physical activity, more available time for night eating and increased food consumption [10–13]. On the other hand, obesity in youth is also associated with a decrease in rapid eye movement (REM) sleep [14–16]. Despite the incomplete knowledge of its functions, some research tend to establish an “anti-obesigenic” effect of the REM whose the final stage suppression might be involved in enhanced food consumption and food desire [17–19]. Finally, obesity induces sleep alterations and fragmentation, mostly because of obstructive sleep apnea (OSA). Since the prevalence of OSA is about 1-3% [20] in the general pediatric population, whereas it ranges from 33 to 61% in the obese pediatric population [21–24], obesity is considered as a main risk factor for obstructive sleep apnea [25]. Despite some reports in overweight children [15, 16], to the best of our knowledge only one study [26] have compared sleep parameters between severe obese adolescents and normal weight adolescents. Mendelson et al [26] indeed reported a shorter sleep duration and a higher apnea-hypopnea index (AHI) in obese adolescents compared to normal-weight controls, a decrease in REM sleep for the

benefit of light sleep. Therefore, the present study aimed at analyzing differences in polysomnographic variables between morbid obese adolescents and healthy normal-weight controls.

Methods

Subjects

Thirty-two adolescents with severe obesity were recruited from a private center for management of excess weight and obesity in adolescents. Obesity was defined as age-specific BMI greater than the French 97th percentile [27]. BMI z-scores were calculated and a value greater than 3 indicated severe obesity.

The clinical and electroencephalographic data were assessed at the beginning of the academic year when they first entered the center. Ten subjects (6 boys, 4 girls) were excluded from the study; 2 boys were treated by continuous positive airway pressure (CPAP), 1 due to polysomnographic recording failed, 2 were too young, and 5 did not complete the study.

All obese adolescents were free of systemic diseases, endocrine disorders or syndromic obesity. Twenty-two severe obese adolescents (9 boys, 13 girls) were thus eligible for final inclusion.

In addition, a group of 12 healthy normal-weight, (NW) (6 boys, 6 girls) adolescents matched for sex and age were recruited from the community to serve as controls.

Protocol overview

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethical committee of the University Hospital Center of Franche-Comté (n°2015-A00763-46). All participants and their parents or legal guardians were fully informed of the experimental procedures and provided written

informed consent before enrolment in the study.

Clinical evaluation

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg using a calibrated scale and height was determined to the nearest 0.01 m using a standing stadiometer. Body mass and height were measured bare-foot while wearing underwear. Body mass index (BMI) was computed as body mass (in kilograms) divided by [height (in meters) squared]. BMI z-score was calculated for age and sex reference values adapted to the French pediatric population [28].

Nocturnal recordings

All subjects underwent an ambulatory polysomnography (PSG; Morpheus, Micromed, Italy) on a weekday and during a school period. Recordings were performed between 9 pm and 8 am in the specialized residential nursing institution for OB subjects, and at home for NW subjects. Sleep was assessed with standard PSG techniques using the 10-20 system [29] and the following variables were also continuously measured : Fz, Cz, F4-M1, C4-M1, O2-M1, F3-M2, C3-M2 and O1-M2, left and right electrooculogram, chin electromyogram, left and right anterior tibialis electromyogram and electrocardiogram. Respiratory efforts were studied by thoracic and abdominal inductance plethysmography (SleepSense, S.L.P Inc., Elgin IL 60124 USA). Airflow was measured with a thermistor and nasal pressure cannula (ThermoCan, SleepSense, S.L.P Inc., Elgin IL 60124 USA) and snoring was determined by filtration of the nasal pressure signal.

Peripheral oxygen saturation (SpO₂) and heart rate were both recorded by pulse oximetry (Nonin medical, Inc. Plymouth, Minnesota, USA). PSG data were recorded directly to a data acquisition, storage, and analysis system

(SleepRT™ software; Brain RT, OSG, Rumst, Belgium).

The electroencephalogram (EEG) recordings were visually scored in 30-second periods by an experienced board-certified sleep physician using the American Academy of Sleep Medicine's standard rules to obtain the overnight pattern of sleep stages [30].

The following sleep parameters were recorded: sleep latency (time from lights out to sleep onset, defined as the first epoch of any sleep stage, min), total sleep time (TST, min), sleep efficiency (TST/time in bed × 100; %), arousal index (number of arousal/TST, %), wake after sleep onset (WASO, min), percentage of stage 1 sleep in TST (N1, %), percentage of stage 2 sleep in TST (N2, %), percentage of stage 3 sleep in TST (N3, %), percentage of stage REM in TST (REM, %), and REM latency (time from sleep onset to the first stage of REM epoch).

Respiratory events were scored in 3-min periods for airflow by an experienced board-certified sleep physician according to the criteria of the American Academy of Sleep Medicine [31]. Apnea was defined as ≥ 90% reduction in airflow for at least the duration of 2 breaths, associated with the presence of respiratory effort for obstructive apnea (OA), or associated with absent respiratory effort during one portion of the event and the presence of inspiratory effort in another portion for mixed apnea (MA). Central apnea (CA) was defined as ≥ 90% reduction in airflow, for at least 20 seconds with absent inspiratory effort throughout the entire event, or for at least the duration of 2 breaths associated with ≥ 3% fall in oxygen saturation and/or arousal. Hypopnea was defined as ≥ 30% reduction in airflow for at least 2 breaths associated with ≥ 3% fall in oxygen saturation and/or arousal. Respiratory Effort-Related Arousal (RERA) was defined as increasing respiratory effort for at least 2 breaths,

characterized by a flattening of the inspiratory portion of the nasal pressure, and leading to arousal from sleep[31]. Apnea, obstructive apnea, central apnea, mixed apnea, hypopnea and RERA index (AI, OAI, CAI, MAI, HI and RERA-I) were determined by dividing the number of apnea, obstructive apnea, central apnea, mixed apnea, hypopnea and RERA events, respectively, by hours of sleep. Obstructive apnea-hypopnea index (OAH; events per hour) was determined by dividing the number of obstructive apnea plus mixed apnea and hypopnea by hours of sleep. Apnea-hypopnea index (AHI; events per hour) was determined by dividing the number of apneas plus hypopneas by hours of sleep. Respiratory Disturbance Index (RDI) was defined by the sum of AHI and RERA index. RDI in REM was determined by dividing the number of apnea, hypopnea and RERA events during REM stage by total hours spent in REM stage. Oxygen Desaturation Index (ODI) was determined by dividing the number of oxygen desaturation $\geq 3\%$ by hours of sleep.

The diagnosis of OSA was defined by the presence of an OAH $\geq 2/h$ of total sleep time (TST) [32].

Statistical analysis

Statistical analysis were performed using Graphpad software (version 8.00, Tulsa, Okla., USA). Data are presented as mean \pm standard deviation (SD), with a level of significance set at $p < 0.05$. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test the assumption of distribution normality for quantitative parameters. Sleep latency, sleep efficiency, WASO, %REM, OAH, AHI, AI, OAI, MAI, CAI and ODI were not normally distributed. Unpaired T tests were used to compare parametric characteristics and Mann-Whitney test to compare non-parametric values.

Pearson's correlations were used to assess correlations between BMI and TST, N1%, N2%, N3% and heart rate. Spearman's correlations were used to assess correlations between REM%, OAH and ODI. Chi² was used for sex and OSA distribution between groups.

Results

Anthropometric characteristics (Table 1)

Clinical characteristics of obese and normal-weight teenagers are disclosed in **Table 1**. OB did not significantly differ from their lean counterparts in age, height and pubertal development. As expected, greater body weight, BMI and BMI z-score were obtained in OB ($p < 0.0001$). BMI-z scores in the latter were higher than three, indicating severe obesity.

Sleep parameters (Table 1)

OSA, with diagnosis criteria of OAH ≥ 2 , was diagnosed in 11 OB subjects (6 girls, 5 boys) and 3 NW subjects (3 boys).

TST and arousal index were significantly lower in OB compared to those measured in NW subjects ($p < 0.05$). In contrast, sleep latency, sleep efficiency, WASO and PLMS were similar between OB and NW. No difference was found for respiratory events between both groups, but snoring index ($p < 0.01$), ODI ($p < 0.05$) and HR ($p < 0.01$) were higher in OB than those obtained in NW.

If we only compare girls and boys to each other (OB vs NW), we observe that sleep parameters and respiratory events differ (**Table 2**).

Indeed, TST was shorter in OB-girls in comparison to that recorded in NW-girls ($p < 0.05$), while it was not different in boys groups.

Sleep latency, sleep efficiency, WASO and PLMS were similar between OB and NW in both sex ($p>0.05$).

Arousal index was not different in girls groups but it was lower in OB boys than in NW-boys ($p<0.05$).

N2, N3, REM (expressed in percentage or minute) and REM latency did not differ between OB et NW boys ; only percentage of N1 was lower in OB-boys ($p<0.05$).

At last, duration of N2 (min) was shorter in OB than NW-girls while no differences in the other stages sleep (N1, N3 and REM) were found. Furthermore, higher OAH1, AHI and HI were recorded in OB-girls compared to those found in NW-girls ($p<0.01$). Finally, RERA index, RDI in total sleep, in REM and in NREM, snoring index and ODI were more elevated in OB girls compared to those measured in NW-girls.

These differences were not found in boys. Only HR was higher in OB-boys than in NW-boys ($p<0.001$).

Correlations (Table 3)

In the entire population, positive correlations were found between BMI and OAH1 ($r=0.38$, $p<0.05$), ODI ($r=0.48$, $p<0.01$) and heart rate ($r=0.35$, $p<0.05$). Correlations between BMI and OAH1 ($r=0.57$, $p<0.05$) and ODI ($r=0.51$, $p<0.05$) were observed in girls group, whereas they did not appear in boys group (table 3).

Discussion

The epidemic of short sleep duration induces health concern in childhood and youth. The majority of longitudinal studies have shown that insufficient sleep duration in children is associated with long-term risk of obesity, in infancy, early childhood, school age years and adolescence [6–9]. In the current study, we reported that OB adolescents slept less (about

7:30 min) than their peers (8:12 min) although the sleep latency, sleep efficiency and sleep architecture were not significantly different. The amount of total sleep time for OB is below that recommended by the National Sleep Foundation's guidance [33] which mentions a range of sleep duration from 8 to 10 hours per day for teenagers aged between 14-17 years. Acute sleep restriction is known for inducing some changes in sleep architecture, and especially a decrease in the final REM sleep period. In the present study and despite a short sleep duration, OB maintained a satisfying proportion and distribution of REM sleep, suggesting a chronic sleep deprivation. Many hypotheses have been proposed to address the question of sleep loss in adolescents, being the syndrome of the sleep phase delay (a tendency to stay up later at night and to sleep later in the morning) and the morning school period some of the mainly causes. Moreover, Owens et al [34] showed that a school time delay of 30 minutes was able to increase 45 minutes of sleep and the number a students that slept at least 8 hours increased from 16.4% to 54.7%. Therefore, schools should consider a later time of study for adolescents. In the current study, all participants started school activities in the morning and this chronic sleep deprivation may have led to weight gain in these subjects.

When looking for sleep parameters of OB-girls in comparison with NW, we observed a shorter sleep duration (7:34 min vs 8:40), which was made at the expense of stage 2 sleep without other stage sleep being different. On the contrary, the respiratory events are higher without the sleep being more fragmented. As for boys, only lower proportion of N1 in OB was measured, which could be related to the lower arousal index. On the other hand, the respiratory disorders

Table 1. Anthropometric and sleep characteristics values in obese adolescents (n=22) and lean adolescents (n=12)

	Obese	Lean	p
Sex repartition (girls/boys)	13/9	6/6	0.46
Age (years)	14.85 ± 1.16	15.70 ± 1.40	0.07
Height (cm)	167.10 ± 6.73	166.10 ± 6.64	0.68
Body weight (kg)	111.5 ± 20.85	53.64 ± 7.03	<0.0001
BMI (kg/m ²)	40.06 ± 7.12	19.38 ± 1.68	<0.0001
BMI z-score	4.62 ± 0.94	-0.17 ± 0.61	<0.0001
Sleep Characteristics			
Sleep latency (min)	17.58 ± 13.32	15.69 ± 12.99	0.69
TST (min)	450.80 ± 31.61	492.00 ± 53.31	<0.05
Sleep efficiency (%)	88.75 ± 6.04	90.04 ± 4.30	0.62
Arousal index (nb/h)	7.52 ± 2.27	10.27 ± 4.89	0.03
WASO (min)	31.59 ± 38.05	34.45 ± 18.20	0.07
PLMS (nb/h)	4.31 ± 3.50	10.65 ± 10.48	0.99
NREM and REM sleep			
N1 total (min)	22.00 ± 12.79	36.19 ± 12.87	<0.01
%N1/TST	4.89 ± 2.88	7.66 ± 3.47	0.02
N2 total (min)	242.90 ± 23.89	257.64 ± 41.03	0.20
%N2/TST	53.86 ± 4.39	52.18 ± 5.32	0.34
N3 total (min)	94.77 ± 22.38	100.68 ± 31.20	0.54
%N3/TST	20.99 ± 4.59	20.45 ± 5.74	0.77
REM latency (min)	106.80 ± 35.97	111.60 ± 47.47	1.00
REM total (min)	91.45 ± 16.80	96.50 ± 27.10	0.51
%REM/TST	20.23 ± 3.13	19.52 ± 3.59	0.33
Respiratory events			
OSA n (%)	11 (50)	3 (25)	0.15
OAHl (nb/h)	1.93 ± 1.37	2.63 ± 2.88	0.39
AHI (nb/h)	2.09 ± 1.49	1.77 ± 2.81	0.15
Apnea index (nb/h)	0.42 ± 0.52	0.47 ± 0.66	1.00
Obstructive apnea index (nb/h)	0.22 ± 0.31	0.05 ± 0.07	0.14
Mixed apnea index (nb/h)	0.02 ± 0.07	0.09 ± 0.14	0.08
Central apnea index (nb/h)	0.18 ± 0.29	0.33 ± 0.57	0.73
Hypopnea index (nb/h)	1.67 ± 1.17	1.30 ± 2.26	0.53
RERA index (nb/h)	5.88 ± 3.16	4.46 ± 3.73	0.25
RDI (nb/h)	7.97 ± 4.12	6.23 ± 5.88	0.32
RDI in REM (nb/h)	21.60 ± 12.90	13.66 ± 8.45	0.07
RDI in NREM (nb/h)	4.60 ± 3.02	4.43 ± 5.83	0.15
Snoring index (nb/h)	203.10 ± 185.90	29.75 ± 36.68	<0.01
ODI (nb/h)	3.17 ± 1.92	1.82 ± 1.71	0.03
Mean SpO ₂ (%)	95.08 ± 1.67	95.49 ± 1.23	0.46
Mean heart beat (bpm)	67.60 ± 7.43	59.62 ± 7.93	<0.01

BMI = body mass index; TST = total sleep time; WASO = wake after sleep onset; N1 = stage 1 sleep; N2 = stage 2 sleep; N3 = stage 3 sleep; REM = rapid eye movement. OAHl = obstructive apnea-hypopnea index; AHI = apnea-hypopnea index; RERA = respiratory effort related arousal; RDI = respiratory disturbance index; ODI = oxygen desaturation index. Values are presented as mean ± standard deviation. Unpaired T test for parametric data; Mann-Whitney test for non-parametric data. χ^2 for sex and OSA comparison between groups

index is identical between both groups, because of the presence of OSA in 3 NW and 5 OB. In the present study, OB exhibit the same proportion

of REM compared to NW, despite the shorter sleep duration. These results are in contradiction with those of other authors [15, 16, 26] who reported a lighter quantity of

Table 2. Anthropometric and sleep characteristics values in obese and lean girls and boys

	Girls		Boys	
	Obese (n=13)	Lean (n=6)	Obese (n=9)	Lean (n=6)
Age (years)	14.78 ± 1.30	15.35 ± 1.72	14.93 ± 1.01	16.05 ± 1.03
Height (cm)	164.90 ± 6.48	164.60 ± 5.08	170.30 ± 6.02	167.70 ± 8.09
Body weight (kg)	102.50 ± 16.32	51.83 ± 7.63***	124.50 ± 20.48	55.45 ± 6.53***
Body mass index (kg/m ²)	37.59 ± 4.78	19.08 ± 2.10***	43.19 ± 8.57	19.68 ± 1.27***
BMI z-score	4.20 ± 0.68	-0.24 ± 0.69***	5.21 ± 0.92	-0.11 ± 0.57***
Sleep characteristics				
Sleep latency (min)	16.22 ± 10.87	17.26 ± 12.80	19.53 ± 16.77	14.38 ± 14.22
TST (min)	454.80 ± 34.30	520.00 ± 63.93*	445.10 ± 28.22	468.7 ± 45.75
Sleep efficiency (%)	90.32 ± 3.93	90.66 ± 3.27	86.48 ± 7.91	89.52 ± 5.26
Arousal index (nb/h)	8.39 ± 1.64	7.84 ± 2.54	6.27 ± 2.55	12.30 ± 5.63*
WASO (min)	23.08 ± 15.29	25.70 ± 7.85	43.89 ± 56.23	41.75 ± 24.73
NREM and REM sleep				
N1 total (min)	23.81 ± 15.01	36.80 ± 16.74	19.38 ± 8.84	35.68 ± 10.30**
%N1/TST	5.22 ± 3.32	7.48 ± 4.29	4.42 ± 2.21	7.80 ± 3.05*
N2 total (min)	247.30 ± 24.55	281.90 ± 32.20*	236.60 ± 22.76	237.40 ± 38.18
%N2/TST	54.40 ± 4.92	54.32 ± 3.66	53.09 ± 3.63	50.40 ± 3.05
N3 total (min)	91.04 ± 24.13	93.70 ± 29.34	100.00 ± 19.66	106.50 ± 34.20
%N3/TST	19.98 ± 4.95	17.80 ± 3.89	22.43 ± 3.82	22.65 ± 6.41
REM latency (min)	109.00 ± 30.89	101.50 ± 33.99	103.7 ± 44.11	119.9 ± 58.28
REM total (min)	92.88 ± 19.25	107.50 ± 32.08	89.39 ± 13.32	87.33 ± 20.64
%REM/TST	20.35 ± 3.58	20.34 ± 4.18	20.04 ± 2.55	18.83 ± 3.25
Respiratory events				
OSA n (%)	6 (46.2)	0 (0)*	5 (55.5)	3 (50)
OAH1 (nb/h)	2.03 ± 1.38	0.22 ± 0.17**	1.74 ± 1.42	2.63 ± 2.88
AHI (nb/h)	2.27 ± 1.52	0.38 ± 0.37**	1.83 ± 1.50	3.15 ± 3.55
Apnea index (nb/h)	0.53 ± 0.56	0.25 ± 0.32	0.24 ± 0.41	0.68 ± 0.86
Obstructive apnea index (nb/h)	0.25 ± 0.36	0.33 ± 0.05	0.17 ± 0.24	0.67 ± 0.82
Mixed apnea index (nb/h)	0.03 ± 0.09	0.05 ± 0.05	0.01 ± 0.03	0.10 ± 0.20
Central apnea index (nb/h)	0.25 ± 0.34	0.15 ± 0.25	0.09 ± 0.18	0.52 ± 0.75
Hypopnea index (nb/h)	1.74 ± 1.08	0.13 ± 0.14**	1.57 ± 1.34	2.47 ± 2.83
RERA index (nb/h)	5.97 ± 2.97	2.80 ± 1.95*	5.76 ± 3.59	6.12 ± 4.49
RDI (nb/h)	8.24 ± 3.64	3.18 ± 2.25**	7.59 ± 4.93	9.27 ± 6.98
RDI in REM (nb/h)	23.80 ± 12.98	10.82 ± 8.73*	18.42 ± 12.84	16.50 ± 7.85
RDI in NREM (nb/h)	4.45 ± 2.69	1.02 ± 1.28**	4.81 ± 3.60	7.85 ± 6.71
Snoring index (nb/h)	174.50 ± 141.70	18.70 ± 16.86*	244.50 ± 239.60	40.80 ± 48.82
ODI (nb/h)	3.45 ± 2.08	0.83 ± 0.43**	2.77 ± 1.71	2.80 ± 1.99
Mean SpO ₂ (%)	95.31 ± 0.98	95.77 ± 1.47	94.76 ± 2.38	95.22 ± 1.00
Mean heart beat (bpm)	67.75 ± 8.50	64.28 ± 5.79	67.39 ± 6.02	54.95 ± 7.25***

BMI = body mass index; TST = total sleep time; WASO = wake after sleep onset; N1 = stage 1 sleep; N2 = stage 2 sleep; N3 = stage 3 sleep; REM = rapid eye movement. OAH1 = obstructive apnea-hypopnea index; AHI = apnea-hypopnea index; RERA = respiratory effort related arousal; RDI = respiratory disturbance index; ODI = oxygen desaturation index. Values are presented as mean ± standard deviation. Unpaired T test for parametric data; Mann-Whitney test for non-parametric data. χ^2 for OSA comparison between groups

REM sleep in overweight [16] or obese [15, subjects and supported the hypothesis that 26] youths compared to normal weight REM is a key player in weight gain in

Table 3. Correlations between sleep variables and BMI in the whole population, girls and boys

	Whole population		Girls		Boys	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
TST	-0.21	0.22	-0.02	0.93	0.33	0.23
N1 sleep stage (%)	-0.26	0.13	-0.15	0.54	-0.40	0.14
N2 sleep stage (%)	0.06	0.74	-0.01	0.96	0.17	0.55
N3 sleep stage (%)	0.04	0.80	0.09	0.71	-0.05	0.86
REM sleep (%)	0.18	0.30	0.08	0.74	0.45	0.09
OAHl	0.38	0.03	0.57	0.01	0.16	0.56
ODI	0.48	<0.01	0.51	<0.01	0.35	0.20
Heartrate	0.35	0.04	0.24	0.33	0.53	0.05

BMI = body mass index; TST = total sleep time; N1 = stage 1 sleep; N2 = stage 2 sleep; N3 = stage 3 sleep; REM = rapid eye movement. OAHl = obstructive apnea-hypopnea index; ODI = oxygen desaturation index;

humans. Mendelson et al [26], in adolescents subjects, reported 19.4% of REM in OB vs 23.2% in NW subjects. Despite these discrepancies, and in view of our results, it appears our obese subjects, maintain a satisfying proportion of REM sleep, above 20% of the total sleep duration, and of slow wave sleep as regards of both NW control group and published normative values [38]. These results suggest first the influence of other pathways in the development of obesity, and second a robust sleep architecture to any fragmentation induced by respiratory events, as suggested by other authors [39]. Indeed, short sleep duration and OSA do not seem, for now, to alter sleep organization in this morbidly obese population. Nevertheless, obesity is one of the main risk factor for OSA in youth, increased by a factor of 4.59 [25], which was observed in 50% of OB participants. This prevalence confirms the consequences of obesity on nocturnal respiration [40]. More, OSA, when not treated, may increase risks for cardio-

metabolic diseases. In our study, ODI is higher in the OB subjects compared to NW subjects, such as heartrate. Positive correlations were found between BMI and OAHl, heart rate and ODI. Intermittent hypoxia, induced by respiratory event, is associated to sympathetic over-activity on one way, and oxidative stress on the other way. Together, and through different pathways, they lead to systemic inflammation, and finally to endothelial dysfunction [41]. When associated to obesity, consequences of OSA are even more dramatic since these two diseases worsen each other [40]. In a pediatric population, studies have shown beneficial effects of long-term rehabilitation with exercise training on both weight status [42], OSA [42] and sleep duration [26].

However, this study has some limitations that deserve to be underlined. The sample size is relatively small. Three subjects from the NW-boys group exhibited OSA and sleep fragmentation, which might explain the high

proportion of N1 sleep, and of respiratory events in this group. In our study, subjects underwent ambulatory polysomnography, but it would have been useful to have one adaptation night before the recording used for study purposes. The logistic conditions of this study, plus the drawbacks of polysomnography, such as high cost and time-consuming process, were limitations on the feasibility of allowing one night of adaptation. Furthermore, the measurement of carbon dioxide concentrations by capnometry during the night could have been interesting for the assessment of the obesity hypoventilation syndrome, as often found in obese subjects. However, because of the planning of the protocol, this measurement could not be achieved. Mostly, we did not assess reported sleep quality with the “Pittsburgh sleep quality index” or sleepiness with the Epworth’s scale. In addition, we were not able to assess the sleep cyclic alternating pattern. This technique allows interest in sleep microstructure, and identifies different patterns of stability within NREM sleep, even in the absence of disrupted conventional sleep organization.

In conclusion, our results show that morbidly obese adolescents maintain a robust sleep architecture to OSA and short sleep duration in comparison to healthy normal weight controls. Obese adolescents keep a satisfying proportion of REM and NREM sleep, and overall a good sleep quality, despite both shorter sleep duration and OSA. These results underline the question of the relationship between weight status and sleep organization, and the implication of REM sleep in severe obese adolescents. Nevertheless, both untreated obesity and OSA induce serious cardio-metabolic disorders in adulthood because of intermittent hypoxia and systemic inflammation. Early management of obesity

and obstructive sleep apnea, and more largely, sleep education, are a necessity in view of the alarming prevalence of obesity worldwide.

Acknowledgements: The authors would like to thank “Le Don Du Souffle” for financial support, the Sleep Medicine Center “Ellipse” for technical support, Fanny Capellier for sleep scoring and technical advices and Fiona Ecartot for editorial assistance. The authors are grateful to the staff of “La Beline” for technical assistance. The authors would like to address a particular word of thanks to the study participants and their parents.

References

1. Czeisler CA (2011) Impact of Sleepiness and Sleep Deficiency on Public Health—Utility of Biomarkers. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 7:S6–S8.
2. Felső R, Lohner S, Hollódy K, et al (2017) Relationship between sleep duration and childhood obesity: Systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 27:751–761.
3. Weaver E, Gradisar M, Dohnt H, et al (2010) The Effect of Presleep Video-Game Playing on Adolescent Sleep. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 6:184–189.
4. Cain N, Gradisar M (2010) Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review. *Sleep Med* 11:735–742.
5. Munezawa T, Kaneita Y, Osaki Y, et al (2011) The Association between Use of Mobile Phones after Lights Out and Sleep Disturbances among Japanese Adolescents: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *Sleep* 34:1013–1020.
6. Chaput J-P, Lambert M, Gray-Donald K, et al (2011) Short sleep duration is independently associated with overweight and obesity in Quebec children. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique* 102:369–374.
7. Fatima Y, Doi S a. R, Mamun AA (2015) Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 16:137–149.

8. Eisenmann JC, Ekkekakis P, Holmes M (2006) Sleep duration and overweight among Australian children and adolescents. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 95:956–963.
9. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala N-B, et al (2008) Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 31:619–626.
10. Beebe DW, Simon S, Summer S, et al (2013) Dietary intake following experimentally restricted sleep in adolescents. *Sleep* 36:827–834.
11. Hjorth MF, Sjödin A, Dalskov S-M, et al (2015) Sleep duration modifies effects of free ad libitum school meals on adiposity and blood pressure. *Appl Physiol Nutr Metab* 41:33–40.
12. Chaput J-P, Dutil C (2016) Lack of sleep as a contributor to obesity in adolescents: impacts on eating and activity behaviors. *Int J Behav Nutr Phys Act* 13:103.
13. Chaput J-P, Tremblay MS, Katzmarzyk PT, et al (2018) Sleep patterns and sugar-sweetened beverage consumption among children from around the world. *Public Health Nutr* 1–9.
14. Liu X, Forbes EE, Ryan ND, et al (2008) Rapid Eye Movement Sleep in Relation to Overweight in Children and Adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 65:924–932.
15. Scott B, Johnson RF, Mitchell Md RB (2016) Obstructive Sleep Apnea: Differences between Normal-Weight, Overweight, Obese, and Morbidly Obese Children. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 154:936–943.
16. Chamorro R, Algarín C, Garrido M, et al (2014) Night time sleep macrostructure is altered in otherwise healthy 10-year-old overweight children. *Int J Obes* 38:1120–1125.
17. Horne JA (2015) Human REM sleep: influence on feeding behaviour, with clinical implications. *Sleep Med* 16:910–916.
18. Greer SM, Goldstein AN, Walker MP (2013) The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. *Nat Commun* 4:2259.
19. Shechter A, O’Keeffe M, Roberts AL, et al (2012) Alterations in sleep architecture in response to experimental sleep curtailment are associated with signs of positive energy balance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 303:R883-889.
20. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al (2003) Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 142:383–389.
21. Kalra M, Inge T, Garcia V, et al (2005) Obstructive sleep apnea in extremely overweight adolescents undergoing bariatric surgery. *Obes Res* 13:1175–1179.
22. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, et al (2007) Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child* 92:205–208.
23. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al (2001) Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest* 120:1930–1935.
24. Gislason T, Benediktsdóttir B (1995) Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 107:963–966.
25. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, et al (1999) Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1527–1532.
26. Mendelson M, Borowik A, Michallet A-S, et al (2016) Sleep quality, sleep duration and physical activity in obese adolescents: effects of exercise training. *Pediatr Obes* 11:26–32.
27. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, et al (1991) Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 45:13–21.
28. Mellerio H, Alberti C, Druet C, et al (2012) Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years. *Pediatrics* 129:e1020-1029.
29. Jasper HH (1958) The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10:371–375.
30. Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM, et al (2015) AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 11:1253–1254.
31. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al (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 JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 8:597–619.
32. Van Eyck AV, Hoorenbeek KV, Winter BYD, et al (2017) Sleep-disordered breathing, systemic adipokine secretion, and metabolic dysregulation in overweight and obese children and adolescents. *Sleep Med* 30:52–56.

33. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al (2015) National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health J Natl Sleep Found* 1:40–43.
34. Owens JA, Belon K, Moss P (2010) Impact of Delaying School Start Time on Adolescent Sleep, Mood, and Behavior. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164:608–614.
35. Awad KM, Drescher AA, Malhotra A, Quan SF (2012) Effects of exercise and nutritional intake on sleep architecture in adolescents. *Sleep Breath* 17:117–124.
36. Kayaba M, Park I, Iwayama K, et al (2017) Energy metabolism differs between sleep stages and begins to increase prior to awakening. *Metabolism* 69:14–23
37. Morselli LL, Guyon A, Spiegel K (2012) Sleep and metabolic function. *Pflugers Arch* 463:139–160.
38. Scholle S, Beyer U, Bernhard M, et al (2011) Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: Quantitative sleep parameters. *Sleep Med* 12:542–549.
39. Wing Y, Hui S, Pak W, et al (2003) A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Arch Dis Child* 88:1043–1047.
40. Hakim F, Kheirandish-Gozal L, Gozal D (2015) Obesity and Altered Sleep: A Pathway to Metabolic Derangements in Children? *Semin Pediatr Neurol*.
41. Lévy P, Pépin J-L, Arnaud C, et al (2008) Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J* 32:1082–1095.
42. Verhulst SL, Franckx H, Van Gaal L, et al (2009) The Effect of Weight Loss on Sleep-disordered Breathing in Obese Teenagers. *Obesity* 17:1178–1183.

PUBLICATION N°2

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND SLEEP
ARCHITECTURE IN ADOLESCENTS WITH SEVERE OBESITY:
EFFECTS OF A 9-MONTH LIFESTYLE MODIFICATION PROGRAM
BASED ON REGULAR EXERCISE AND A BALANCED DIET

Roche J., Gillet V., Perret F., Mougin F.

Sous presse dans: Journal of Clinical Sleep Medicine

Ce travail a été présenté sous forme de communications orales à :

*17ème Congrès international de l'Associations des Chercheurs en Activités Physiques
et Sportives, Dijon, 28-31 Octobre 2017*

The International Week, Besançon, 23-25 Octobre 2017

RESUME

OBJECTIF. L'exercice physique ainsi que les modifications du mode de vie sont reconnus comme un traitement additionnel du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) chez les adultes en surpoids. A ce jour, à notre connaissance, peu d'études se sont intéressées à l'adolescent obèse présentant un SAOS. Les objectifs de cette étude ont été d'évaluer les effets d'un exercice physique chronique combiné à un rééquilibrage alimentaire sur la composition et la durée de sommeil ainsi que sur le SAOS chez des adolescents obèses sévères.

METHODES. Cette étude interventionnelle s'est déroulée dans un service de soins de suite et réadaptation. Les participants étaient âgés de $14,6 \pm 1,2$ ans et obèses (indice de masse corporelle (IMC) = $40,2 \pm 6,5$ kg/m²). A l'admission et à 9 mois, des enregistrements polysomnographiques ambulatoires et une épreuve d'effort incrémentale ont été réalisés.

RESULTATS. Vingt-quatre participants ont terminé l'étude. Les analyses ont été réalisées sur la population totale et un sous-groupe de sujets présentant un SAOS (sous-groupe SAOS). Le SAOS, défini selon un index d'apnées-hypopnées obstructives (IAHO) ≥ 2 , a été diagnostiqué dans 58,3% de la population. L'IAHO était corrélé à la masse grasse uniquement chez les garçons ($r=0,75$, $p<0,05$). A 9 mois, une perte de poids (-11,1 kg, $p<0,0001$), et une amélioration de l'endurance cardiorespiratoire par une VO_{2pic} plus élevée (+4,9ml/min/kg, $p<0,001$) ont été observées chez tous les sujets. La durée de sommeil a été améliorée (+ 34min, $p<0,05$), la proportion de sommeil paradoxal a augmenté (+2,5%, $p<0,05$) alors que celle du stade N3 a diminué (-3,1%, $p<0,001$). Des résultats similaires ont été observés dans le sous-groupe SAOS, sans que l'IAHO ne soit modifié ($p=0,18$).

CONCLUSION. La combinaison d'un exercice aérobic supervisé et d'une alimentation équilibrée s'accompagne d'une perte de poids, d'une amélioration de l'endurance cardiorespiratoire et d'une modification de l'architecture du sommeil, sans que le syndrome d'apnées obstructives du sommeil ne soit réduit.

Obstructive sleep apnea syndrome and sleep architecture in adolescents with severe obesity: effects of a 9-month lifestyle modification program based on regular exercise and a balanced diet

Johanna Roche ^{a,b,c}, Valérie Gillet, M.D.^c, Frédéric Perret, M.D.^d, Fabienne Mougin, PhD.^{a,b}.

a: Research unit EA3920 “Prognostic Markers and Regulatory Factors of Cardiovascular Diseases”, and “Exercise Performance, Health, Innovation platform”, Université Bourgogne Franche-Comté, F-25000 Besançon, France.

b: Sports Science Faculty, Université Bourgogne Franche-Comté, 31 chemin de l’Épitaphe. F-25000 Besançon, France.

c: Sleep Medicine Center, Ellipse, 9 chemin des quatre Journaux. F-25770 Franois, France.

d: UGECAM Bourgogne Franche-Comté, Specialized residential nursing institution « La Beline », F-39110 Salins les Bains, France

Study objectives: Physical exercise and lifestyle modification are recognized as adjunct therapy for obstructive sleep apnea (OSA) in overweight adults. The objectives of this study were to investigate the effects of long-term physical exercise combined with a balanced diet on sleep architecture, sleep duration and OSA in adolescents with severe obesity.

Methods: This interventional study was conducted in a nursing institution. Participants were aged 14.6 ± 1.2 y with obesity (body mass index (BMI) $=40.2 \pm 6.5$ kg/m²). At admission and at 9 months, participants underwent ambulatory polysomnography and incremental maximal exercise test to determine cardiorespiratory fitness.

Results: Twenty-four subjects completed the study. Analyses were performed on the whole population and on a subgroup of subjects with OSA (OSA-subgroup). OSA, defined as obstructive apnea-hypopnea index (OAH) ≥ 2 , was diagnosed in 58.3% of the population. OAH was only associated with fat mass in boys ($r=0.75$, $p<0.05$). At 9 months post-intervention, weight loss (-11.1 kg, $p<0.0001$) and improved cardiorespiratory fitness ($V_{O_{2peak}}$: $+4.9$ ml/min/kg, $p<0.001$) were found in the whole population. Sleep duration was increased ($+34$ min, $p<0.05$) and sleep architecture was changed with an increase of rapid eye movement sleep ($+2.5\%$, $p<0.05$) and a decrease of stage 3 sleep (-3.1% , $p<0.001$). Similar results were found in the OSA-subgroup. However, OAH remained unchanged ($p=0.18$).

Conclusions: A combination of supervised aerobic exercise and a balanced diet led to weight loss, improved aerobic capacity and modified sleep architecture without changes in OSA.

Keywords: obesity, teenager, physical exercise, cardiorespiratory fitness, weight loss, sleep architecture, polysomnography, OSA, SDB

Introduction

Over the past few decades, the prevalence of pediatric overweight and obesity has increased dramatically worldwide¹. There is currently a large body of evidence suggesting that obesity during youth is a risk factor for the development of several conditions, including low grade inflammation, metabolic syndrome, type II diabetes² and obstructive sleep apnea (OSA)^{3, 4}. Pediatric obesity is a multifactorial disease that results from an impaired balance between energy intake and expenditure. Moreover, lifestyle modifications, such as spending time watching TV^{5,6} or using a mobile phone late into the evening^{7,8} lead to sleep disturbances and short sleep duration. Numerous studies⁹⁻¹³ have suggested a strong relationship between short sleep duration and the development of obesity in both adulthood and childhood. On the other hand, obesity is known to alter sleep quality, because of OSA. In the general pediatric population, the prevalence of OSA is about 1-3%^{4,14,15}, whereas it ranges from 33 to 61% in the obese pediatric population¹⁶⁻¹⁸. Over the last decade, studies have shown the beneficial effects of weight loss induced by lifestyle intervention on the severity of OSA in adults^{19,20}. Furthermore, exercise training is also recognized as an adjunct therapy for OSA treatment²¹⁻²³ and sleep improvement²⁴. Accordingly, it is well accepted that lifestyle modification based on a healthy diet and increased physical activity is useful as a therapeutic treatment to manage obesity. Nevertheless, only a few studies have focused on the effects of long term pediatric obesity management on OSA²⁵⁻²⁸. Authors have studied the effects of weight loss therapy on sleep in obese adolescents and young adults aged between 15 and 19 years (Corgosinho et al.²⁵), and aged between 14 and 23 years (Siegfried et al.²⁶). They used adult definition for OSA (AHI ≥ 5) and found a decrease of OSA prevalence about 60% and 67% respectively at the end of the program. Verhulst et al.²⁷, otherwise, studied younger adolescents (mean age 14.8 years) and used AHI ≥ 2 to define OSA. At the end of the 5-month program, an average weight

loss of 24 kg was observed and OSA (measured by respiratory polygraphy) was treated in 62% of the subjects. Finally, in a context of pediatric obesity management program, a 12-week exercise program increased sleep duration, assessed by polysomnography without change in AHI and in body weight (Mendelson et al.²⁸). In view of the discrepancies between the use of devices for sleep assessment, definitions of OSA, modalities and evaluations of exercises, it remains unknown whether body weight reduction and enhanced cardiorespiratory fitness, achieved through both long-term modified dietary habits and exercise training, can improve sleep architecture and decrease OSA in obese youths.

Therefore, the purpose of this study was first to investigate the effects of physical exercise combined with a balanced diet on sleep architecture in severe obese adolescents with or without OSA and second, to focus on the effects of this intervention on a subgroup of adolescents presenting OSA. Our hypotheses were that this lifestyle modification would (i) improve the duration and quality of sleep and (ii) decrease OSA via the induced weight loss and increased cardiorespiratory fitness.

Methods

Subjects

Thirty-two adolescents (16 girls and 16 boys) with severe obesity were recruited from a nursing institution specialized in the management of adolescent obesity. Obesity was defined as age-specific BMI greater than the French 97th percentile and severe obesity as BMI z-score greater than 3²⁹. All subjects were free of cardiac or endocrine disorders.

Protocol overview

Obese adolescents spent an academic year in a specialized residential nursing institution with the aim of body weight reduction. Experts in nutrition and physical activity, and pediatricians oversaw the lifestyle intervention for a period of 9 months without the involvement of the subjects' parents. The body weight reduction program, which aimed to promote a healthier lifestyle, was based on the

introduction of physical exercise, modification of eating habits and individual psychological care.

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the medical ethics committee of the University Hospital Center of Franche-Comté (n°2015-A00763-46). All participants and their parents or legal guardians were fully informed of the experimental procedures and gave written informed consent before enrolment in the study.

Experimental procedures and lifestyle intervention

At enrolment, clinical evaluation, maximal exercise testing, and nocturnal recordings were performed for all subjects. These measurements were repeated at the end of a 9-month lifestyle modification program, during which diet and nutritional education were proposed.

Clinical evaluation

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg using a calibrated scale and height was determined to the nearest 0.01 m using a standing stadiometer. Body mass and height were measured bare-foot while wearing underwear. Body mass index (BMI) was computed as body mass (in kilograms) divided by [height (in meters) squared]. Waist circumference (WC) and hip circumference (HC) were measured to the nearest 0.5 cm in a standing position with a standard nonelastic tape that was applied horizontally midway between the last rib and the superior iliac crest and from both sides of the greater trochanter respectively. Waist-hip ratio was calculated as waist circumference (in cm) divided by hip circumference (in cm). BMI z-score was calculated for age and sex reference values adapted to the French pediatric population³⁰.

Fat mass (FM) and fat-free mass (FFM) were measured by bioelectrical impedance (BIA, Impedimed Limited, Pinkenba, QLD 4008 Australia) in the supine position, with an impedance analyser using two body surface electrodes.

Maximal exercise test

Maximal exercise test was performed at least two days before nocturnal polysomnography, because of possible modifications in sleep architecture the night following intense exercise. Each subject underwent an ambulatory incremental exercise test on a fixed cycle ergometer with gas exchange measurement (MetaMax®, Matsport, Saint Ismier, France).

During warm-up, subjects were required to pedal continuously for 3 min at 30W and then the workload was increased by 10W every minute until exhaustion to determine individual maximal aerobic power, ventilation minute ($\dot{V}E$) and peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$). The subjects pedaled at a frequency between 60 and 70 rpm, which is the recommended standard to achieve highest oxygen uptake. During each test, the assessor spurred the subject on, stimulating them to reach maximal effort, as materialized by a peak in oxygen uptake. All subjects were instructed to stop the test only when they felt maximal fatigue. During recovery, the subjects were asked to pedal at 50W per minute for at least 5 minutes.

Nocturnal recordings

All subjects underwent, under the same conditions, a standard ambulatory polysomnography (PSG) on a weekday and during the school period at entrance and at the end of the intervention. Recordings were performed in the specialized residential nursing institution with an ambulatory polysomnograph (Morpheus, Micromed, Italy). Sleep was assessed with standard PSG techniques using the 10-20 system³¹ and the following variables were also continuously measured and recorded for at least 6 h: Fz, Cz, F4-M1, C4-M1, O2-M1, F3-M2, C3-M2 and O1-M2, left and right electrooculogram, chin electromyogram, left and right anterior tibialis electromyogram and electrocardiogram.

Respiratory efforts were studied by thoracic and abdominal inductance plethysmography (SleepSense, S.L.P Inc., Elgin IL 60124 USA). Airflow was measured with a thermistor and nasal pressure cannula (ThermoCan, SleepSense, S.L.P Inc., Elgin IL 60124 USA) and snoring was

determined by filtration of the nasal pressure signal.

Peripheral oxygen saturation (SpO₂) and heart rate were both recorded by pulse oximetry (Nonin medical, Inc. Plymouth, Minnesota, USA). PSG data were recorded directly to a data acquisition, storage, and analysis system (SleepRT™ software; Brain RT, OSG, Rumst, Belgium).

The electroencephalogram (EEG) recordings were visually scored in 30-second periods by an experienced board-certified sleep physician using the American Academy of Sleep Medicine's standard rules to obtain the overnight pattern of sleep stages³².

The following sleep parameters were recorded: sleep latency (time from lights out to sleep onset, defined as the first epoch of any sleep stage, min), total sleep time (TST, min), sleep efficiency (TST/time in bed × 100; %), arousal index (number of arousal/TST, %), wake after sleep onset (WASO, min), percentage of stage 1 sleep in TST (N1, %), percentage of stage 2 sleep in TST (N2, %), percentage of stage 3 sleep in TST (N3, %), percentage of stage REM in TST (REM, %), and REM latency (time from sleep onset to the first stage of REM epoch).

Respiratory events were scored in 3-min periods for airflow by an experienced board-certified sleep physician according to the criteria of the American Academy of Sleep Medicine³³. Apnea was defined as ≥ 90% reduction in airflow for at least the duration of 2 breaths, associated with the presence of respiratory effort for obstructive apnea (OA), or associated with absent respiratory effort during one portion of the event and the presence of inspiratory effort in another portion for mixed apnea (MA). Central apnea (CA) was defined as ≥ 90% reduction in airflow, for at least 20 seconds with absent inspiratory effort throughout the entire event, or for at least the duration of 2 breaths associated with ≥ 3% fall in oxygen saturation and/or arousal. Hypopnea was defined as ≥ 30% reduction in airflow for at least 2 breaths associated with ≥ 3% fall in oxygen

saturation and/or arousal. Respiratory Effort-Related Arousal (RERA) was defined as increasing respiratory effort for at least 2 breaths, characterized by a flattening of the inspiratory portion of the nasal pressure, and leading to arousal from sleep³³. Apnea, obstructive apnea, central apnea, mixed apnea, hypopnea and RERA index (AI, OAI, CAI, MAI, HI and RERA-I, respectively; events per hour) were determined by dividing the number of apnea, obstructive apnea, central apnea, mixed apnea, hypopnea and RERA events, respectively, by hours of sleep. Obstructive apnea-hypopnea index (OAHl; events per hour) was determined by dividing the number of obstructive apnea plus mixed apnea and hypopnea by hours of sleep. Apnea-hypopnea index (AHI; events per hour) was determined by dividing the number of apneas plus hypopneas by hours of sleep. Respiratory Disturbance Index (RDI) was defined by the sum of AHI and RERA index. RDI in REM was determined by dividing the number of apnea, hypopnea and RERA events during REM stage by total hours spent in REM stage. Oxygen Desaturation Index (ODI) was determined by dividing the number of oxygen desaturation ≥ 3% by hours of sleep.

The diagnosis of OSA was defined by the presence of an OAHl ≥ 2/h of total sleep time (TST).

9-month lifestyle intervention program

Over the duration of the study, subjects performed physical exercise at least 5 times per week for 45 to 60 min, including an interval training program consisting of nine sessions of 5 min each, twice a week. Each training session alternated 4-min of moderate work (50% of VO_{2peak}) and 1 min of intense work (85% of VO_{2peak}) based on initial testing. Workloads were readjusted (+10W) to maintain target heart rate over time. In addition, moderate and high activities, such as walking, swimming, cycling, climbing and group games (handball, football, basketball, badminton), and muscle strengthening were performed three times per week during the program. Adolescents also had physical education lessons on how to incorporate exercise into their daily life (leisure physical activities with their family) and how to

reduce sedentary behaviors (such as watching television and computer or video game playing).

Diet and nutritional education

Changes in dietary habits included the consumption of a balanced diet and nutritional education sessions. Total daily calorie intake was controlled at about 2300-2500 kcal, according to age and recommended French allowances³⁴, and contained 30% fat, 14% proteins and 57% carbohydrates. Moreover, individual and group nutritional education sessions, consisting in promoting healthy cooking methods, portion size control and food labelling were held twice a week. Finally, special attention was paid to the subjective feelings of hunger and satiety, and the pleasure of eating.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Graphpad software (version 8.00, Tulsa, Okla., USA). Data are presented as mean \pm standard deviation (SD), with a level of significance set at $p < 0.05$. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test the assumption of distribution normality for quantitative parameters. Sleep latency, sleep efficiency, WASO, %REM, OAH, AHI, AI, OAI, MAI, CAI, ODI and relative VO_{2peak} were not normally distributed. Wilcoxon matched pairs tests were used to compare these non-parametric data in the whole population and in the OSA-subgroup before and after the 9-month lifestyle intervention. Paired T tests were used to compare every other parametric data in the whole population, in females and in males subjects, and in the OSA-subgroup before and after the 9-month lifestyle intervention program. Unpaired T tests were used to compare anthropometric characteristics and body composition between females and males at entrance. Spearman's correlation coefficient was used to assess the association between OAH and anthropometric and body composition characteristics in the whole population, in females and in males at admission.

Results

Characteristics of the population

Eight subjects (5 boys, 3 girls) were excluded from the study; 2 boys were treated by continuous positive airway pressure (CPAP), 1 polysomnographic recording failed and 5 subjects failed to complete the 9-month lifestyle intervention program. In total, 24 subjects (11 boys, 13 girls) were considered for analysis with a mean age (\pm SD) of 14.7 ± 1.3 years.

At entrance in the study, OAH was not associated with BMI, BMI z-score, WC, HC, waist-hip ratio, FFM and FM in the whole population. Similar results were found in girls. In boys, OAH was positively associated with percentage of FM ($r = 0.75$, $p = 0.03$) and negatively associated with percentage of FFM ($r = -0.75$, $p = 0.03$) (**Table 1**). On the bases of the OAH results, OSA was diagnosed in 58.3% (14 subjects; 7 males, 7 females) of the studied population, who represents the OSA-subgroup.

Comparison of clinical characteristics between genders

At entrance, females and males presented the same age and height ($p < 0.05$). Males exhibited higher BMI and waist-hip ratio than females ($p < 0.05$). Body weight, BMI z-score, WC and HC were also higher in males ($p < 0.01$) (**Table 2**).

Effects of a 9-month lifestyle intervention program in the whole population

Anthropometric characteristics and body composition by gender

Females and males both presented a significant decrease in body weight, BMI, BMI z-score, WC, and HC ($p < 0.01$). Waist-hip ratio also decreased in females ($p < 0.05$) and males ($p < 0.001$). Change in percentage in FFM and FM was found in males ($p < 0.05$) whereas no modification was found in females ($p > 0.05$) (**Table 2**).

Table 1. Spearman's correlations between anthropometric variables and obstructive apnea-hypopnea index (OAH) in the whole population, females and males subjects at admission

	Whole population		Females		Males	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Body Mass Index (kg/m ²)	0,31	0.17	-0.06	0.86	0.52	0.13
Body Mass Index z-score	0.28	0.20	-0.20	0.50	0.63	0.06
Waist Circumference (cm)	0.22	0.33	0.01	0.97	0.57	0.10
Hip Circumference (cm)	0.14	0.53	0.07	0.84	0.22	0.55
Waist-hip ratio	0.17	0.44	-0.03	0.94	0.52.	0.13
Fat Mass (%)	-0.20	0.39	-0.57	0.07	0.75	0.03
Fat-Free Mass (%)	0.20	0.39	0.57	0.07	-0.75	0.03

Anthropometric characteristics and body composition in the whole population

Paired T tests showed a significant decrease in body weight, BMI, BMI z-score, WC, HC and waist-hip ratio ($p < 0.0001$). A decrease in FM

($p < 0.01$), and an increase in FFM ($p < 0.01$) and height ($p < 0.001$) were also found at the end of the program. (Table 2).

Polysomnographic analysis and respiratory events in the whole population

A tendency towards a decrease in sleep latency at the end of the program was observed with Wilcoxon matched pairs test, although the modification did not reach statistical significance ($p = 0.06$). TST and arousal index were significantly increased ($p < 0.05$) without a significant modification in sleep efficiency and WASO. Analyses showed an increase of the amount of N1 ($p < 0.01$) and a decrease of the amount of N3 ($p < 0.001$) at the end of the program. No significant change in the amount of N2 was found. REM was significantly increased ($p < 0.05$) without modification of REM latency. At the end of the program, OAH, OAI, MAI, HI, AHI, CAI, RDI in TST in REM and NREM, snoring index, ODI and mean SpO₂ were not significantly changed ($p > 0.05$). RERA was increased ($p < 0.05$) (Table 3).

Maximal cardiorespiratory values in the whole population

Maximal cardiorespiratory values are presented in Table 4. We observed a significant increase in maximal aerobic power ($p < 0.0001$), absolute ($p < 0.01$) and relative ($p < 0.001$) $\dot{V}O_{2peak}$. $\dot{V}E$ was also increased at the end of the program ($p < 0.01$).

Effects of a 9-month lifestyle intervention program in the OSA-subgroup (Table 5)

Anthropometric characteristics and body composition

At the end of the program, body weight, BMI, BMI-z score, WC, waist-hip ratio ($p < 0.001$) and FM ($p < 0.005$) were significantly decreased.

Polysomnographic analysis and respiratory events

TST was significantly increased ($p < 0.01$) while no modification was found for sleep latency, arousal index or WASO ($p > 0.05$). N1 and N2 were not modified ($p > 0.05$). REM was significantly increased while N3 was significantly decreased ($p < 0.05$). At the end of the program, subjects with OSA still exhibited the same OAH, OAI, MAI and HI as at enrolment ($p > 0.05$). Similarly, AHI, CAI, RERA index, RDI in TST, in REM and in NREM, snoring index, ODI and mean SpO₂ also remained unchanged.

Table 2. Clinical characteristics in obese adolescents at admission and at 9 months (n=24) post intervention

	Whole population (n=24)		Females (n=13)		Males (n=11)	
	Admission	At 9 months	Admission	At 9 months	Admission	At 9 months
Age (yrs)	14.66 ± 1.30	15.30 ± 1.34***	14.78 ± 1.30	15.47 ± 1.29***	14.51 ± 1.36 ^{ns}	15.09 ± 1.41***
Weight (kg)	111.7 ± 19.95	100.60 ± 16.84***	102.50 ± 16.32	94.29 ± 15.3***	122.70 ± 18.77††	108.80 ± 15.76***
Height (cm)	166.6 ± 6.74	168.4 ± 7.04***	164.90 ± 6.48	165.9 ± 6.32***	168.50 ± 6.78 ^{ns}	171.60 ± 6.90**
BMI (kg/m ²)	40.27 ± 6.82	35.33 ± 5.68***	37.59 ± 4.78	34.23 ± 5.08***	43.43 ± 7.69††	36.75 ± 6.35***
BMI z-score	4.71 ± 0.95	3.97 ± 1.06***	4.20 ± 0.69	3.58 ± 0.89***	5.32 ± 0.87††	4.48 ± 1.10***
WC (cm)	121.60 ± 15.88	98.41 ± 12.85***	112.80 ± 11.85	97.69 ± 13.83***	132.10 ± 13.76††	99.44 ± 12.01***
HC (cm)	126.80 ± 10.75	114.80 ± 10.04***	121.50 ± 9.61	114.00 ± 9.98***	133 ± 8.68††	116.00 ± 10.63***
WHR	0.96 ± 0.71	0.86 ± 0.08***	0.93 ± 0.05	0.85 ± 0.08***	0.99 ± 0.08†	0.86 ± 0.08***
FFM (%)	60.72 ± 5.22	65.85 ± 5.21**	62.88 ± 4.23	65.85 ± 6.50 ^{ns}	60.34 ± 8.69 ^{ns}	66.22 ± 5.99*
FM (%)	39.28 ± 5.22	34.15 ± 5.21**	37.12 ± 4.23	34.15 ± 6.50 ^{ns}	39.66 ± 8.69 ^{ns}	31.78 ± 5.99*

BMI = body mass index; WC = waist circumference; HC; hip circumference; WHR; waist-hip ratio; FFM = fat-free mass; FM = fat mass. Values are presented as mean ± standard deviation. Unpaired T test for comparison at admission between male and female, ^{ns} = not significant, † = p < 0.05, †† = p < 0.01. Paired T test for comparison in the whole population and per gender between admission and post intervention, ^{ns} = not significant, * = p < 0.05, ** = p < 0.01, *** = p < 0.001.

Maximal cardiorespiratory values

Maximal aerobic power (p<0.001), absolute (p<0.05) and relative $\dot{V}O_{2peak}$ (p<0.01) significantly increased at the end of the program and. $\dot{V}E$ (p=0.08) and maximal heart rate (p=0.11) remained unchanged.

Discussion

The main findings of this study are: firstly, that the decrease in body mass and improvement in cardiorespiratory fitness induced by the 9-month lifestyle modification program increase total sleep time and change sleep architecture in obese youths; and secondly, that this program has no effect on obstructive sleep apnea (OSA).

Before the 9-month lifestyle modification program, the subjects slept on average 7 and half hours per night, which is less than recommended for adolescents aged 14 to 17 years old. Indeed, in the National Sleep Foundation's guidance, Hirshkowitz et al.³⁵ recommended a range of sleep duration from 8 to 10 hours per day. This short sleep duration in our adolescents may have potentially led to obesity and poor health. A large body of evidence suggests a strong relation between short sleep duration and development of obesity⁹⁻¹³. In the present study, sleep deprivation was accompanied by an alteration of sleep architecture, with reduced REM sleep. Some authors have previously reported a relation

between reduced REM sleep and obesity³⁶⁻³⁸, but the underlying mechanisms remain unclear. Some studies have shown that the sleeping metabolic rate is higher in REM sleep, with elevated brain glucose utilization³⁹. In case of a decrease in REM sleep, such as observed in the present study, it may be hypothesized, as already suggested by Liu et al³⁸ that energy expenditure is reduced.

Horne³⁷ speculated that REM sleep is involved in feeding behavior and more specifically, the final REM period of sleep, which may be an appetite suppressant. Thus, the low amount of REM sleep, as measured in our subjects, might explain their high BMI, or contribute to weight gain by enhancing their appetite. Nevertheless, further investigations are needed to clarify the loss of REM sleep in obese adolescents.

Since sleep loss leads to obesity, obesity itself is recognized to be a main risk factor for SDB, and more precisely for OSA. In pediatric populations, the risk of OSA increases by a factor of 4.59 in case of obesity³. In our population, OSA was observed in 58.3% of participants. These data are consistent with those of Verhulst et al.²⁷ who diagnosed OSA with the same threshold in about 60.7% of severe obese adolescents, with a BMI z-score equal to 2.7, slightly lower than that observed in our study.

Table 3. Polysomnographic characteristics in obese adolescents at admission and at 9 months post-intervention (n=24)

	Admission	At 9 months	<i>p</i>
Sleep latency (min)	17.65 ± 13.83	13.55 ± 7.55	0.06
TST (min)	451.20 ± 30.39	485.50 ± 48.49	0.03
Sleep efficiency (%)	88.90 ± 5.83	91.30 ± 3.74	0.18
Arousal index (nb/h)	7.76 ± 2.50	10.94 ± 5.30	0.03
WASO (min)	31.29 ± 36.40	29.45 ± 19.18	0.24
NREM and REM sleep			
%N1/TST	4.97 ± 2.77	7.17 ± 2.46	<0.01
%N2/TST	54.00 ± 4.58	52.39 ± 6.60	0.34
%N3/TST	21.12 ± 4.77	18.03 ± 4.36	<0.001
REM latency (min)	111.50 ± 39.34	110.20 ± 44.09	0.97
%REM/TST	19.89 ± 3.20	22.40 ± 3.93	0.03
Respiratory events			
OAH1 (nb/h)	2.35 ± 2.49	2.07 ± 2.54	0.24
AHI (nb/h)	2.73 ± 3.40	2.28 ± 2.54	0.32
Apnea index (nb/h)	0.84 ± 2.10	0.77 ± 1.10	0.99
Obstructive apnea index (nb/h)	0.33 ± 0.62	0.55 ± 1.05	0.88
Mixed apnea index (nb/h)	0.13 ± 0.54	0.01 ± 0.03	0.25
Central apnea index (nb/h)	0.38 ± 1.00	0.21 ± 0.35	0.50
Hypopnea index (nb/h)	1.89 ± 1.54	1.51 ± 1.70	0.23
RERA index (nb/h)	5.72 ± 3.18	8.09 ± 4.8	0.04
RDI (nb/h)	8.45 ± 4.62	10.37 ± 6.43	0.23
RDI in REM (nb/h)	21.73 ± 12.62	26.25 ± 14.38	0.28
RDI in NREM (nb/h)	5.18 ± 4.05	6.24 ± 5.41	0.36
Snoring index (nb/h)	199.10 ± 182.70	237.80 ± 295.00	0.33
ODI (nb/h)	3.92 ± 4.05	3.97 ± 3.45	0.97
Mean SpO ₂ (%)	95.04 ± 1.62	95.33 ± 2.28	0.35

TST = total sleep time; WASO = wake after sleep onset; N1 = stage 1 sleep; N2 = stage 2 sleep; N3 = stage 3 sleep; REM = rapid eye movement; RDI = respiratory disturbance index; AHI = apnea-hypopnea index; ODI = oxygen desaturation index; SpO₂ = Peripheral oxygen saturation. Values are presented as mean ± standard deviation. Paired T test for parametric data; Wilcoxon matched pairs test for non-parametric data.

Similarly, Li et al⁴⁰ observed OSA in 64% of obese children, although they used a criteria of AHI > 1. This prevalence confirms the consequences of obesity on nocturnal respiration, despite the lack of positive associations between anthropometric parameters of the whole population and the OAH1.

Since a multidisciplinary program with physical exercise and weight loss is the first line of obesity management, we hypothesized that this program would contribute to reducing OSA in our population. It is indeed well recognized that both weight loss²⁵⁻²⁷ and physical exercise²¹ decrease OSA. As regards weight loss, as expected, our

population experienced a significant decrease in anthropometric parameters and an improvement in body composition, with a decrease in FM and an increase in FFM at the end of the program. Similar results were found by our team in a previous study^{41,42}. At entrance, males had higher body weight and BMI z-score than females but both presented significant weight loss at the end of the program. Males exhibited a mean weight loss about 13.9 kg, against 8.2 kg in females. Despite this encouraging outcome, we failed to show any decrease of OAH1 (still ≥ 2 per hours of TST) in patients with OSA, although other authors²⁵⁻²⁷ have previously reported a significant

Table 4. Maximal cardiorespiratory values in obese adolescents at admission and at 9 months post intervention (n=24)

	Admission	At 9 months	<i>p</i>
Maximal aerobic power (W)	138.60 ± 29.00	178.70 ± 37.45	<0.0001
$\dot{V}O_{2peak}$ (l/min)	2.51 ± 0.50	2.74 ± 0.59	<0.01
$\dot{V}O_{2peak}$ (ml/min/kg)	22.77 ± 3.18	27.71 ± 5.26	<0.001
Maximal heart rate (bpm)	185.50 ± 8.94	182.00 ± 14.29	0.06
$\dot{V}E$ (l/min)	90.15 ± 21.74	101.60 ± 26.95	<0.01

$\dot{V}O_{2peak}$ = peak of oxygen uptake; $\dot{V}E$ = ventilation minute. Values are presented as mean ± standard deviation. Paired T test for parametric data; Wilcoxon matched pairs test for non-parametric data.

reduction of OSA in obese adolescents after a similar program. Verhulst et al.²⁷ studied 61 obese children and adolescents (mean age 14.8 years) who were recruited in a revalidation center for 5.2 months. The prevalence of OSA, defined as AHI ≥ 2 , was 61% at the start of the study, and at the end of the program, 8 out of 21 subjects (38%) continued to have residual OSA. At baseline, mean BMI z-score was 2.7 ± 0.4 , and the subjects experienced a median weight loss of 24 kg, corresponding to a relative decrease in BMI z-score of 34.8% (16.2–76.3%), or 0.9. In our study, BMI z-score decreased by 0.8 in the OSA-subgroup. Nevertheless, our OSA-subjects were morbidly obese with a mean BMI z-score of 4.98 before therapy. Two other authors^{25,26} assessed the effects of long term weight loss therapy on sleep, respectively in severe (Corgosinho, Dâmaso, et al., 2015) and morbidly²⁶ obese adolescents and young adults. Because of the age of the subjects, both authors used adult definition for OSA (AHI ≥ 5). Corgosinho et al.²⁵ recruited 55 obese subjects (range for age: 15-19 years, mean BMI: 37.6 kg/m²) in part of 1-year interdisciplinary program. At entrance, OSA was diagnosed in 21.9% of the population. In addition to nutritional and psychological therapy, the subjects underwent 3 hours of combined aerobic and resistance exercise per week. At the end of the program, mean weight loss was about 9.4 kg and prevalence of OSA was decreased by 60% (7/12 subjects). Otherwise, Siegfried et al.²⁶ studied 38 morbidly obese adolescents and young adults (mean age 17.98 years). The prevalence of OSA was 24%. At the end of the three-to nine-month program, mean BMI decreased from 45.3 to 35.8 kg/m² and OSA

was treated in 67% of the subjects. Our results are partially divergent from those obtained in these two studies, because of the different definition of OSA, and because of different severity of obesity at entrance²⁵ and lesser weight loss than Siegfried et al.²⁶ at the end of the care.

Finally, the lack of any decrease in OAH in our study may be explained by the fact that our OSA-subjects presented a morbid obesity (grade 3 obesity, BMI >40) before the 9-month lifestyle program, and despite a significant weight loss, remained severely obese (grade 2 obesity, BMI >35) at the end of the program. Greater weight loss was probably required to observe an improvement in nocturnal respiration in this particular population. When considering physical training we found a significant enhancement of cardiorespiratory fitness and maximum workload during maximal exercise at the end of the 9-month lifestyle modification program in our studied subjects. Unfortunately, we cannot compare our results with other pediatric studies since Verhulst et al.²⁷ and Siegfried et al.²⁶ did not assess these parameters, despite the presence of physical activity rehabilitation in their program. Nevertheless, physical exercise has been recognized in adult populations as an interesting tool and an inexpensive alternative for OSA management. Even if the underlying mechanisms remain unclear, some authors have hypothesized that first, exercise increases respiratory muscle recruitment, and might result in increased upper airway (UA) muscle activation to increase UA diameter, reduce UA resistance and oppose pharyngeal collapse during sleep⁴³.

Table 5. Anthropometric, sleep characteristics and cardiorespiratory values in obese adolescents with OSA at admission and at 9 months post-intervention (n=14)

	Admission	At 9 months	<i>p</i>
Age (yrs)	14.53 ± 1.48	15.15 ± 1.56	<0.0001
Body weight (kg)	115.20 ± 22.53	102.00 ± 19.78	<0.001
BMI (kg/m ²)	42.37 ± 7.72	36.43 ± 6.74	<0.0001
BMI z-score	4.98 ± 1.10	4.17 ± 1.29	<0.0001
WC (cm)	124.30 ± 17.37	98.75 ± 12.96	<0.0001
Waist-hip ratio	0.97 ± 0.08	0.86 ± 0.07	<0.001
FM (%)	39.90 ± 6.14	34.06 ± 5.05	<0.05
Sleep Characteristics			
Sleep latency (min)	17.31 ± 14.21	11.18 ± 6.17	0.18
TST (min)	441.90 ± 21.87	494.90 ± 47.57	<0.01
Arousal index (nb/h)	8.37 ± 2.08	11.38 ± 5.69	0.13
WASO (min)	27.23 ± 20.64	31.46 ± 23.18	0.98
%N1/TST	5.69 ± 3.15	6.32 ± 2.69	0.31
%N2/TST	53.37 ± 4.60	51.61 ± 7.00	0.50
%N3/TST	21.40 ± 5.36	19.20 ± 3.11	<0.05
%REM/TST	19.51 ± 3.29	22.88 ± 4.78	<0.05
Respiratory events			
OAHl (nb/h)	3.67 ± 2.62	2.98 ± 3.04	0.32
AHI (nb/h)	4.23 ± 3.90	3.09 ± 3.08	0.18
Apnea index (nb/h)	1.37 ± 2.71	1.03 ± 1.33	0.31
Obstructive apnea index (nb/h)	0.59 ± 0.73	0.92 ± 1.28	0.69
Mixed apnea index (nb/h)	0.22 ± 0.72	0.00 ± 0.03	0.50
Central apnea index (nb/h)	0.56 ± 1.30	0.11 ± 0.19	0.06
Hypopnea index (nb/h)	2.86 ± 1.32	2.06 ± 2.06	0.13
RERA index (nb/h)	7.24 ± 2.86	9.23 ± 5.58	0.22
RDI (nb/h)	11.47 ± 3.17	12.32 ± 7.64	0.72
RDI in REM (nb/h)	29.75 ± 9.61	31.47 ± 15.79	0.86
RDI in NREM (nb/h)	6.93 ± 4.32	7.41 ± 6.58	0.80
Snoring index (nb/h)	207.30 ± 237.30	214.00 ± 249.20	0.37
ODI (nb/h)	5.48 ± 4.77	4.56 ± 4.41	0.12
Mean SpO ₂ (%)	95.10 ± 2.02	95.70 ± 2.34	0.15
Maximal cardiorespiratory values			
Maximal aerobic power (W)	129.20 ± 28.13	170.60 ± 38.03	<0.001
$\dot{V}O_{2peak}$ (l/min)	2.53 ± 0.52	2.71 ± 0.63	<0.05
$\dot{V}O_{2peak}$ (ml/min/kg)	22.31 ± 2.39	27.09 ± 4.48	<0.01
Maximal heart rate (bpm)	184.50 ± 11.38	181.50 ± 11.71	0.14
$\dot{V}E$ (l/min)	86.95 ± 19.92	98.37 ± 24.84	0.08

OSA = obstructive sleep apnea; BMI = body mass index; WC = waist circumference; HC = hip circumference; FM = fat mass; TST = total sleep time; WASO = wake after sleep onset; N1 = stage 1 sleep; N2 = stage 2 sleep; N3 = stage 3 sleep; REM = rapid eye movement. OAHl = obstructive apnea-hypopnea index; AHI = apnea-hypopnea index; RERA = respiratory effort related arousal; RDI = respiratory disturbance index; ODI = oxygen desaturation index; $\dot{V}O_{2peak}$ = peak of oxygen uptake; $\dot{V}E$ = ventilation minute. Values are presented as mean ± standard deviation. Paired T test for parametric data; Wilcoxon matched pairs test for non-parametric data.

Second, exercise reduces rostral fluid shift. As a sedentary lifestyle is associated with fluid retention in the legs, the recumbent position during sleep contributes to fluid displacement accumulation in the neck, thus increasing OSA severity⁴⁴. Conversely, exercise contributes to improving leg fluids dynamics, and decreases OSA severity⁴⁵. Finally, exercise leads to reduced body weight. Previous reports have shown that a 10% reduction in BMI is associated with a 30% reduction in AHI^{19,46,47}.

In a moderate-to-severe OSA overweight adult population, Sengul et al.²³ reported an increase in relative $\dot{V}O_{2peak}$ after a 12-week training program based on moderate intensity aerobic exercise (45-to-60', 3 times/week), with a decrease in OSA and no modification of anthropometric parameters. Other authors^{21,22,48} also found a decrease in OSA after a training program in adults. These results are not in accordance with those observed in our adolescent population. Nevertheless, our OSA-subjects presented less AHI at entrance compared to other studies, which may explain this discrepancy.

Besides a 25% decrease in OSA, evaluated by AHI by Kline et al.²² reported a modification in the amount of N3 sleep stage compared to a control group in an overweight/obese adult population, after a 12-week program of exercise training. The program included twice weekly aerobic sessions and resistance exercise, and led to a significant increase in the percentage of TST spent in stage N3. Another study reported comparable changes in stage N3 after acute exercise (Kredlow et al., 2015). The slow wave sleep stage is known for being involved in hormonal and metabolic homeostasis⁴⁹ and neurophysiologic recuperation⁵⁰, and its increase in response to exercise can thus lead to more restorative sleep. Surprisingly, at the end of our program, in addition to an increase in TST, a significant decrease in stage N3 was found in every subject, in favor of REM sleep. Mendelson et al.²⁸ reported an increase in REM sleep in obese adolescents (age 14.5 ± 1.7 years) after a 12-week supervised program consisting of 4 hours of moderate-to-high aerobic exercise and resistance

training per week without weight loss. A significant decrease in NREM sleep was also found, explained by a decrease in stage 1 sleep²⁸. In agreement with Mendelson et al.²⁸, our physical activity program is able to change sleep architecture, and increase sleep duration. Corgosinho et al.²⁵ also reported an increase in REM sleep in obese adolescents after a one year of interdisciplinary therapy, without modification of TST, and with a significant weight loss and a 60% reduction of OSA. Nevertheless, the authors did not discuss this result.

However, this study has some limitations that deserve to be underlined. The sample size is relatively small. In our study, subjects underwent ambulatory polysomnography, but it would have been useful to have one adaptation night before the recording used for study purposes.

The logistic conditions of this study, plus the drawbacks of polysomnography, such as high cost and time consuming process, were limitations on the feasibility of allowing one night of adaptation. Furthermore, the measurement of carbon dioxide concentrations by capnometry during the night could have been interesting for the assessment of the obesity hypoventilation syndrome, as often found in obese subjects. However, because of the planning of the protocol, this measurement could not be achieved.

In addition, because of the duration of the program (9 months), it was difficult to control some parameters, such as food consumption and the physical activity intervention. In further studies, it would be useful to objectively consider these parameters during comparable, but shorter programs. We used waist circumference and waist-hip ratio for the estimation of abdominal obesity, but it would have been interesting to perform a direct measure of visceral fat (e.g. DXA, MRI).

In conclusion, our results show that a 9-month lifestyle modification program, with induced weight loss and enhanced cardiorespiratory fitness by exercise training, improves sleep duration and changes sleep architecture. However, despite these changes, the OAH did not decrease.

The absence of any change in OSA might be explained by the low, albeit significant, weight loss. At the end of the program, subjects remained nonetheless severely obese, which may explain the persistence of nocturnal respiratory events. In view of the alarming prevalence of OSA in this population, and the long term implications for health of these two diseases, further studies are needed to better explore the combined effects of weight loss and exercise training on OSA and sleep architecture in severe obese adolescents.

Abbreviations

AHI, apnea-hypopnea index
 AI, apnea index
 BMI, body mass index
 CAI, central apnea index
 FM, fat mass
 FFM, fat-free mass
 HC, hip circumference
 HI, hypopnea index
 MAI, mixed apnea index
 NREM, non-rapid eye movement
 NS, non-significant
 N1, stage 1 sleep
 N2, stage 2 sleep
 N3, stage 3 sleep
 OAH, obstructive apnea-hypopnea index
 OAI, obstructive apnea index
 ODI, oxygen desaturation index
 PSG, polysomnography
 RDI, respiratory disturbance index
 REM, rapid eye movement
 RERA, respiratory effort-related arousal
 SDB, sleep-disordered breathing
 SpO₂, peripheral oxygen saturation
 TST, total sleep time
 VE, ventilation minute
 V̇O_{2peak}, peak of oxygen uptake
 WASO, wake after sleep onset
 WC, waist circumference

Acknowledgements

The authors would like to thank “Le Don Du Souffle” for financial support, the Sleep Medicine Center “Ellipse” for technical support, Fanny Capellier for sleep scoring and technical advices

and Fiona Ecarnot for editorial assistance. The authors are grateful to Olivier Marlot, Solène Martin and the staff of “La Beline” for technical assistance. The authors would like to address particular words of thanks to the study participants and their parents.

References

1. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *The Lancet*. 2010;375(9727):1737-1748.
2. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(3):405-419.
3. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1527-1532.
4. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr*. 2003;142(4):383-389.
5. Wells JCK, Hallal PC, Reichert FF, Menezes AMB, Araújo CLP, Victora CG. Sleep patterns and television viewing in relation to obesity and blood pressure: evidence from an adolescent Brazilian birth cohort. *Int J Obes*. 2008;32(7):1042-1049.
6. Erik Landhuis C, Poulton R, Welch D, Hancox RJ. Programming obesity and poor fitness: the long-term impact of childhood television. *Obes Silver Spring Md*. 2008;16(6):1457-1459.
7. Munezawa T, Kaneita Y, Osaki Y, et al. The Association between Use of Mobile Phones after Lights Out and Sleep Disturbances among Japanese Adolescents: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *Sleep*. 2011;34(8):1013-1020.
8. Van den Bulck J. Adolescent Use of Mobile Phones for Calling and for Sending Text Messages After Lights Out: Results from a Prospective Cohort Study with a One-Year Follow-Up. *Sleep*. 2007;30(9):1220-1223.
9. Touchette É, Petit D, Tremblay RE, et al. Associations Between Sleep Duration Patterns and Overweight/Obesity at Age 6. *Sleep*. 2008;31(11):1507-1514.
10. Chaput J-P, Lambert M, Gray-Donald K, et al. Short sleep duration is independently associated with overweight and obesity in Quebec children. *Can J Public Health*. 2011;102(5):369-374.

11. Eisenmann JC, Ekkekakis P, Holmes M. Sleep duration and overweight among Australian children and adolescents. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992; 2006;95(8):956-963.
12. Fatima Y, Doi S a. R, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(2):137-149.
13. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala N-B, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008;31(5):619-626.
14. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest*. 2001;120(6):1930-1935.
15. Gislason T, Benediktsdóttir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest*. 1995;107(4):963-966.
16. Kalra M, Inge T, Garcia V, et al. Obstructive sleep apnea in extremely overweight adolescents undergoing bariatric surgery. *Obes Res*. 2005;13(7):1175-1179.
17. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child*. 2007;92(3):205-208.
18. Wing Y, Hui S, Pak W, et al. A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1043-1047.
19. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021.
20. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea – Clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev*. 2013;17(5):321-329.
21. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of Exercise Training on Sleep Apnea: A Meta-analysis. *Lung*. 2014;192(1):175-184.
22. 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):1631-1640.
23. 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 Schlaf Atm*. 2011;15(1):49-56.
24. Kredlow MA, Capozzoli MC, Hearon BA, Calkins AW, Otto MW. The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *J Behav Med*. 2015;38(3):427-449.
25. Corgosinho FC, Dâmaso AR, Tufik S, et al. One year of interdisciplinary therapy decreases predictors and prevalence of sleep-breathing disorder in obese adolescents. *J Health Biol Sci*. 2015;3(1):10-17.
26. Siegfried W, Siegfried A, Rabenbauer M, Hebebrand J. Snoring and Sleep Apnea in Obese Adolescents: Effect of Long-term Weight Loss-Rehabilitation. *Sleep Breath*. 1999;3(03):083-088.
27. Verhulst SL, Franckx H, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. The Effect of Weight Loss on Sleep-disordered Breathing in Obese Teenagers. *Obesity*. 2009;17(6):1178-1183.
28. Mendelson M, Borowik A, Michallet A-S, et al. Sleep quality, sleep duration and physical activity in obese adolescents: effects of exercise training. *Pediatr Obes*. 2016;11(1):26-32.
29. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45(1):13-21.
30. Mellerio H, Alberti C, Druet C, et al. Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years. *Pediatrics*. 2012;129(4):e1020-1029.
31. Jasper HH. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1958;10:371-375.
32. Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM, et al. AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(11):1253-1254.
33. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
34. Martin A. The "apports nutritionnels conseillés (ANC)" for the french population. *Reprod Nutr Dev*. 2001;41(2):119-128.
35. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1(1):40-43.
36. Horne J. Obesity and short sleep: unlikely bedfellows? *Obes Rev*. 2011;12(5):e84-e94.

37. Horne JA. Human REM sleep: influence on feeding behaviour, with clinical implications. *Sleep Med.* 2015;16(8):910-916.
38. Liu X, Forbes EE, Ryan ND, Rofey D, Hannon TS, Dahl RE. Rapid Eye Movement Sleep in Relation to Overweight in Children and Adolescents. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(8):924-932.
39. Kayaba M, Park I, Iwayama K, et al. Energy metabolism differs between sleep stages and begins to increase prior to awakening. *Metabolism.* 2017;69:14-23.
40. Li AM, Chan MHM, Chan DFY, et al. Insulin and obstructive sleep apnea in obese Chinese children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(12):1175-1181.
41. Gueugnon C, Mougín F, Simon-Rigaud M-L, Regnard J, Nègre V, Dumoulin G. Effects of an inpatient treatment program based on regular exercise and a balanced diet on high molecular weight adiponectin, resistin levels, and insulin resistance in adolescents with severe obesity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(4):672-679.
42. Gueugnon C, Mougín F, Nguyen NU, Bouhaddi M, Nicolet-Guénat M, Dumoulin G. Ghrelin and PYY levels in adolescents with severe obesity: effects of weight loss induced by long-term exercise training and modified food habits. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(5):1797-1805.
43. Vincent HK, Shanely RA, Stewart DJ, et al. Adaptation of upper airway muscles to chronic endurance exercise. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):287-293.
44. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):241-246.
45. 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):142-150.
46. Dobrosielski DA, Patil S, Schwartz AR, Bandeen-Roche K, Stewart KJ. Effects of exercise and weight loss in older adults with obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(1):20-26.
47. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2408-2413.
48. Norman JF, Von Essen SG, Fuchs RH, McElligott M. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res Online SRO.* 2000;3(3):121-129.
49. Hanlon EC, Van Cauter E. Quantification of sleep behavior and of its impact on the cross-talk between the brain and peripheral metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 3:15609-15616.
50. Benington JH, Heller HC. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol.* 1995;45(4)

PUBLICATION N°3

SLEEP-DISORDERED BREATHING, SLEEP ARCHITECTURE AND
CARDIOMETABOLIC RISKS: EFFECTS OF WEIGHT LOSS INDUCED
BY LONG-TERM EXERCISE TRAINING AND MODIFIED FOOD
HABITS IN OBESE YOUTH

Roche J., Gillet V., Perret F., Isacco L., Mougin F.

Congrès SLEEP, Boston MA, 3-7 Juin 2017, Sleep 40(suppl_1):A333-A333 · Avril
2017

DOI: 10.1093/sleepj/zsx050.896

Ce travail a fait l'objet de communications orale et affichée à :

Le Congrès du Sommeil, Strasbourg, 16-19 Novembre 2016. Médecine du Sommeil
14(1) :12 March 2017.

Fribourg Obesity Research Conference (FORC), Fribourg, 19 Octobre 2017

Sleep-disordered breathing, sleep architecture and cardiometabolic risks: Effects of weight loss induced by long-term exercise training and modified food habits in obese youth



Roche J^{1,2}, Gillet V², Perret F³, Isacco L¹, Mouglin F¹

¹EA3920, Exercise Performance Health Innovation Platform, University of Franche-Comté, Besançon, France
²Sleep and Health Medicine Center « Elipse », Le Don Du Souffle, Besançon, France
³UGECAM Bourgogne Franche-Comté, Salins Les Bains, France



Introduction

The relationships between sleep-disordered breathing (SDB) and cardiometabolic comorbidities in pediatric population are currently of major interest. It is well accepted that lifestyle modification based on an increased physical activity and healthy diet is useful as therapeutic treatment to manage obesity and its cardiometabolic risks (CMR). However, it remains unknown whether a weight reduction, achieved by both long-term exercise training and modified dietary habits improves sleep architecture, decreases SDB and CMR. The aim of this study was therefore to assess in obese adolescents:

- ❖ The association between SDB and CMR,
- ❖ The effects of a 9-month lifestyle intervention (physical activity and balanced diet) on these parameters and sleep architecture.

Methods

Twenty-nine subjects (14.6 ± 1.3 yrs., BMI z-score = 4.7 ± 0.9) were studied. At admission and after the lifestyle intervention, several assessments were performed :

- ❖ Standard overnight ambulatory polysomnography during which total sleep time (TST), %REM, %NREM stages, apnea-hypopnea index (AHI) and respiratory-disturbance index (RDI) have been recorded,
- ❖ MetScore, a cardiometabolic risks predictor, calculated from the average of the z-score of fasting insulin, glucose, triglycerides, HDL-Cholesterol, waist-circumference and blood pressures,
- ❖ CRP concentration,
- ❖ Fat mass assessed by bioelectrical impedance analysis.

Conclusion

This study showed a strong relation between SDB and MetScore, indicating a higher cardiometabolic risk in adolescents with severe obesity. A combination of supervised aerobic exercises and a balanced diet lead to weight, CMR and systemic inflammation reduction without changes in SDB. Further investigations will be necessary to understand the association between changes in sleep architecture and weight loss.

Support : "Le Don Du Souffle", Besançon, FRANCE

Results

The subjects were divided in 2 groups (table 1) :

- ❖ Group 1: AHI <2 (33.3%),
- ❖ Group 2: AHI ≥2 (66.7%).

At admission

- ❖ MetScore was higher in G2 (0.25) than G1 (-0.26),
- ❖ CRP was associated with MetScore (r = 0.44, p<0.05),
- ❖ AHI and RDI were correlated with MetScore (r = 0.46 and r = 0.50, p<0.05 respectively ; figure b).

At the end of the 9-month lifestyle intervention program :

- ❖ MetScore and CRP were lower (-0.65, p<0.001 and -4mg/l, p<0.05) in G2,
- ❖ AHI and RDI were not decreased in G2 despite a decline of BMI z-score and fat mass,
- ❖ TST was extended only in G2 (489 min at admission vs 455 min at 9 months) with an increase of %REM and a decrease of %N3 (table 2).

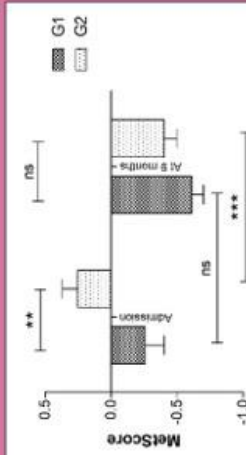
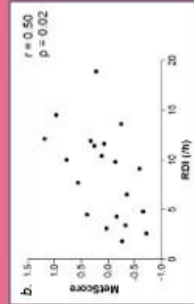
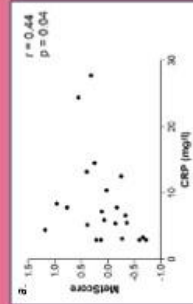


Figure c. MetScore in both group at admission and at 9 months

Table 1. Clinical characteristics at admission

	Group 1 (n = 8)	Group 2 (n = 16)	p
Σ I/Σ II	4/4	9/7	0.77
Age (yrs.)	14.98 ± 0.90	14.60 ± 1.46	0.41
BMI (kg/m ²)	36.87 ± 4.10	41.96 ± 7.36	0.09
BMI z-score	4.29 ± 0.68	4.93 ± 1.04	0.12
WC (cm)	115.9 ± 3.2	124.5 ± 16.6	0.22
HC (cm)	123.8 ± 8.00	128.3 ± 11.8	0.34
FFM (%)	64.04 ± 7.82	60.48 ± 6.99	0.26
FM (%)	35.96 ± 7.82	39.52 ± 6.99	0.26
Cardiometabolic parameters			
Chol. (g/l)	1.37 ± 0.23	1.45 ± 0.47	0.70
LDL-C (g/l)	0.90 ± 0.40	0.79 ± 0.35	0.52
HDL-C (g/l)	0.49 ± 0.12	0.41 ± 0.09	0.11
Glucose (g/l)	0.77 ± 0.07	0.78 ± 0.06	0.52
Insulin (μU/ml)	18.60 ± 8.09	22.66 ± 10.72	0.17
TG (g/l)	0.70 ± 0.27	1.15 ± 1.03	0.23
CRP (mg/l)	5.14 ± 2.87	10.19 ± 7.66	0.09
HOMA-IR	3.07 ± 1.60	4.42 ± 2.18	0.17
SBP (mmHg)	120 ± 10	130 ± 8	0.04
DBP (mmHg)	70 ± 6	71 ± 9	0.66
MetScore	-0.26 ± 0.42	0.25 ± 0.61	0.04

Values are presented as mean ± sd



Figures. Correlation of CRP (a.) and RDI (b.) with MetScore at admission

Table 2. Sleep variables and respiratory events in obese at admission and after a 9-month lifestyle intervention program

	Group 1 (n = 8)		Group 2 (n = 16)	
	Admission	At 9 months	Admission	At 9 months
TST (min)	455 ± 39	479 ± 51 ^{ns}	450 ± 28 ^{ns}	489 ± 45 [*]
%N1/TST	3.13 ± 1.34	8.51 ± 1.80 ^{***}	5.03 ± 2.97 [†]	6.49 ± 2.43 ^{ns}
%N2/TST	54.83 ± 5.18	53.91 ± 6.04 ^{ns}	53.37 ± 4.37 ^{ns}	51.63 ± 6.50 ^{ns}
%N3/TST	21.43 ± 4.18	16.49 ± 6.35 [*]	21.36 ± 5.09 ^{ns}	18.81 ± 3.33 [*]
%REM/TST	20.64 ± 3.55	21.07 ± 2.12 ^{ns}	19.61 ± 3.15 ^{ns}	23.07 ± 4.29 [*]
Respiratory events				
RDI (nb/h)	3.25 ± 1.24	7.58 ± 3.55 [*]	11.22 ± 3.02 ^{†††}	11.76 ± 7.18 ^{ns}
RDI in REM (nb/h)	8.98 ± 5.16	21.29 ± 10.32 ^{ns}	28.87 ± 9.62 ^{†††}	28.92 ± 14.70 ^{ns}
RDI in NREM (nb/h)	1.88 ± 0.70	4.40 ± 2.84 [*]	6.93 ± 4.00 ^{†††}	7.23 ± 5.76 ^{ns}
AHI (nb/h)	0.54 ± 0.41	1.00 ± 0.68 ^{ns}	3.90 ± 3.72 ^{†††}	2.92 ± 2.90 ^{ns}
ODI (nb/h)	1.36 ± 0.78	2.74 ± 0.60 [*]	5.49 ± 4.54 [*]	4.59 ± 4.11 ^{ns}
Mean SaO ₂ (%)	94.88 ± 0.99	94.66 ± 2.04 ^{ns}	95.08 ± 1.89 ^{ns}	95.62 ± 2.32 ^{ns}

Values are presented as mean ± sd. Unpaired T test or Mann Whitney for comparison between groups at admission, †, ††, †††, respectively p<0.05, p<0.01, p<0.001. Paired T test for post hoc *, **, *** respectively p<0.05, p<0.01, p<0.001

PUBLICATION N°4

BENEFICAL EFFECTS OF A LIFESTYLE INTERVENTION PROGRAM
ON C-REACTIVE PROTEIN: IMPACT OF CARDIORESPIRATORY
FITNESS IN OBESE ADOLESCENTS WITH SLEEP-RELATED
DISORDERS

Roche J., Isacco L., Perret F., Dumoulin G., Gillet V., Mouglin F.

Soumis dans: The Journal of Pediatrics

Ce travail est soumis pour communication orale

*24^{ème} Congrès de l'European Sleep Research Society, Bale Suisse, 25-28 Septembre
2018.*

RESUME

OBJECTIFS. Une prise en charge thérapeutique par une modification des habitudes alimentaires et par l'introduction d'une pratique d'activités physiques régulières s'avère efficace pour traiter le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) du jeune obèse, mais ses effets sur les marqueurs de l'inflammation ne sont pas totalement élucidés. Les objectifs de cette étude ont été d'évaluer, chez des adolescents obèses sévères, la relation entre l'inflammation et le SAOS, et de démontrer si les modifications des marqueurs inflammatoires suite à une prise en charge de 9 mois incluant un rééquilibrage alimentaire et un programme de reconditionnement à l'exercice pouvaient être expliquées par les variables anthropométriques, l'endurance cardiorespiratoire, la durée du sommeil ou les troubles respiratoires nocturnes.

METHODES. Les 23 participants étaient âgés de $14,6 \pm 1,2$ ans, avec un indice de masse corporelle (IMC) de $40,2 \pm 6,5$ kg/m². Le sommeil, les paramètres anthropométriques, le métabolisme glucidique, le profil inflammatoire et l'endurance cardiorespiratoire ont été mesurés en pré et post prise en charge. La VO_{2pic} a été rapportée au poids (VO_{2picPC} ; ml/min/kg) et à la masse maigre ($V'O_{2picMM}$; ml/min/kg_{MM}). Les relations entre concentrations de protéine C-réactive (CRP) et IMC, sexe, index de désaturation en oxygène (IDO), fragmentation du sommeil, temps de sommeil total (TST) et $V'O_{2peak}$ ont été étudiées par ANCOVA. Le SAOS a été déterminé selon un index d'apnées-hypopnées obstructives (IAHO) ≥ 2 et a permis la constitution de groupes « SAOS » et « Non SAOS ».

RESULTATS. A l'admission, les sujets SAOS (n=13) présentaient un IMC légèrement supérieur, bien que non significatif (p=0,09) et des concentrations de CRP plus élevées comparés à ceux des sujets Non-SAOS. L'IMC, ajusté pour le sexe, l'index de micro-éveils, l'IDO, le TST et la $V'O_{2picPC}$, était associé aux concentrations de CRP (r^2 ajusté =0,32, p< 0,05). En post-intervention, l'IAHO n'a pas été modifié dans le groupe SAOS et dans la population totale, mais le SAOS a été normalisé chez 6 sujets (46%). Les taux de CRP et de leptine ont été significativement diminués alors que ceux d'adiponectine

ont été augmentés dans le groupe SAOS et dans la population totale. La diminution des niveaux de CRP en post-intervention a été expliquée par une amélioration de la $\dot{V}O_{2picMM}$ ajustée pour le sexe, la perte de poids et la modification des paramètres du sommeil étudiés (r^2 ajusté = 0,75, $p < 0,05$).

CONCLUSION. Malgré des niveaux supérieurs de CRP dans le groupe SAOS comparés à ceux du groupe Non-SAOS, l'obésité prédomine sur les effets pro-inflammatoires induits à la fois par les troubles du sommeil présents dans l'obésité et la faible endurance cardiorespiratoire, à l'admission. Bien que le programme n'ait pas permis de normaliser le SAOS chez tous les sujets, les taux de CRP et des adipokines se sont améliorés, mais restent cependant alarmants.

Enfin, la diminution de l'inflammation systémique est expliquée par l'amélioration du VO_{2picMM} après ajustement pour le sexe, la perte de poids, la fragmentation et la modification du temps de sommeil, et l'hypoxie intermittente.

Nos résultats confirment que le SAOS et l'obésité ont bien un impact sur la santé cardio-métabolique qu'il est nécessaire de considérer dans des études ultérieures. L'exercice représente une alternative thérapeutique majeure capable de réduire l'inflammation systémique déjà très élevée chez des jeunes obèses avec des troubles du sommeil associés.

Beneficial effects of a lifestyle intervention program on C-reactive protein: impact of cardiorespiratory fitness in obese adolescents with sleep-related disorders

Johanna Roche ^{a,b,c}, Laurie Isacco, PhD ^{a,b} Frédéric Perret, M.D ^d, Gilles Dumoulin, M.D ^{a,e}, Valérie Gillet, M.D ^c, Fabienne Mougin, PhD ^{a,b}.

a: Research unit EA3920 “Prognostic Markers and Regulatory Factors of Cardiovascular Diseases”, and “Exercise Performance, Health, Innovation platform”, University of Bourgogne Franche-Comté, F-25000 Besançon, France.

b: Sports Science Faculty, University of Bourgogne Franche-Comté, 31 chemin de l’Epitaphe. F-25000 Besançon, France.

c: Sleep Medicine Center, Ellipse, 9 chemin des quatre Journaux. F-25770 Franois, France.

d: UGECAM Bourgogne Franche-Comté, Specialized residential institution « La Beline », F-39110 Salins les Bains, France

e : University Hospital Jean Minjoz, Department of Medical Biochemistry, Boulevard Fleming, F-25000 Besançon, France

Objectives: To assess the relationship between inflammation and OSA and specifically, whether the effects of a lifestyle intervention program (LIP) on inflammatory markers are explained by changes in anthropometric parameters, cardiorespiratory fitness, sleep duration and sleep-related breathing disorders in severely obese adolescents.

Study design: Participants were aged 14.6 ± 1.2 years, with a body mass index (BMI) of $40.2 \pm 6.5 \text{ kg/m}^2$. Sleep, anthropometric parameters, glucose metabolism, inflammatory profile and cardiorespiratory fitness ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$ relative to body weight ($\dot{V}O_{2\text{peakBW}}$) and fat-free mass ($\dot{V}O_{2\text{peakFFM}}$)) were assessed at admission and at the end of a 9-month LIP. Associations between C-reactive protein (CRP) concentrations and BMI, sex, oxygen desaturation index (ODI), sleep fragmentation, total sleep time (TST) and $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ were assessed via ANCOVA.

Results: Twenty-three subjects completed the study. OSA-subjects (n=13) exhibited higher CRP concentrations and a trend for higher BMI than Non-OSA (p=0.09) at admission. Post-intervention, obstructive apnea-hypopnea index did not change but CRP and leptin levels significantly decreased, while adiponectin concentrations increased in the OSA-group and in the overall population. OSA was normalized in 6 subjects. At admission, BMI adjusted for sex, arousal index, ODI, TST and $\dot{V}O_{2\text{peakBW}}$ was associated with CRP levels (adjusted $r^2=0.32$, $p<0.05$). The decrease in CRP concentrations post-intervention was explained by enhanced $\dot{V}O_{2\text{peakFFM}}$ adjusted for sex, weight loss and changed sleep parameters (adjusted $r^2=0.75$, $p<0.05$).

Conclusions: Despite higher amounts of CRP in OSA-subjects, obesity severity outweighs the pro-inflammatory effects of sleep-related disorders and low cardiorespiratory fitness. However, enhanced cardiorespiratory fitness explains the decrease of inflammation after controlling for the same parameters.

Keywords: Teenager, C-reactive protein, adipokine, intermittent hypoxia, short sleep duration, cardiorespiratory fitness, fatness, weight loss

Introduction

Prevalence rates of childhood obesity have reached alarming levels¹. This disease is closely associated with obstructive sleep apnea (OSA), which is observed in 33 to 61% in obese youth²⁻⁵, along with short sleep duration⁶⁻⁹, both known pro-inflammatory factors¹⁰⁻¹⁵ promoting endothelial dysfunction¹⁵⁻¹⁸. Indeed, breathing disorders during sleep are associated with sleep fragmentation¹⁹ and intermittent hypoxia²⁰, leading to sympathetic overactivity^{21,22} and overproduction of radical oxygen species^{23,24}. Independently, oxidative stress and sympathetic activity promote an inflammatory state^{13,25}. In parallel, systemic inflammation in pediatric obesity is induced by adipose tissue dysfunction²⁶ and mediated by a large number of cytokines²⁷. Indeed, high levels of leptin and reduced adiponectin concentrations (respectively pro- and anti-inflammatory adipokines) are observed in obese adolescents²⁸. In clinical practice, C-reactive protein (CRP) assessment is routinely performed to determine systemic inflammatory profile and cardiometabolic risk²⁹. Despite conflicting results regarding the additional effects of OSA on inflammation in obese youths³⁰⁻³², this syndrome makes therapeutic approaches to pediatric obesity challenging. Although a few studies have shown the beneficial effects of a lifestyle intervention on the severity of OSA and sleep duration in obese adolescents^{33,34}, only one has assessed its effects on inflammation³⁵. In this study, Van Hoorenbeeck et al³⁵ reported positive relationships between inflammatory markers and both OSA and the severity of obesity at admission, with a 4-6 month lifestyle program including at least 10 hours of regular exercise per week. However, the reduction in inflammatory markers after the program was not associated with improvements in either sleep or anthropometric parameters, suggesting the involvement of other parameter mediating the inflammatory profile. Studies have shown that cardiorespiratory fitness has positive effects on inflammation in adolescents³⁶⁻³⁸. Nevertheless, no study has assessed the effects of enhanced cardiorespiratory fitness induced by exercise training as part of a

lifestyle intervention program on inflammation in obese adolescents with sleep-related disorders. Therefore, we aimed, firstly, to assess the relationship between inflammation and OSA; and secondly, to study whether the lifestyle program's effects on inflammatory markers are explained by changes in anthropometric parameters, cardiorespiratory fitness, sleep duration and sleep-related breathing disorders in severe obese adolescents.

Methods

Study participants

Thirty-two (16 girls and 16 boys) adolescents with severe obesity were recruited from a residential institution specialized in the management of adolescent obesity. Obesity was defined as age-specific body mass index (BMI: kg/m²) greater than the 97th French percentile and severe obesity as BMI z-score greater than 3.39. Subjects spent an academic year in a specialized residential institution with the aim of body weight reduction. Experts in nutrition and physical activity, and pediatricians oversaw the lifestyle intervention program (LIP) for a period of 9 months. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the medical ethics committee of the University Hospital of Besançon, France (n°2015-A00763-46). All participants and their parents or legal guardians were fully informed of the experimental procedures and provided written informed consent before enrolment in the study. Patient enrollment was performed in August 2015.

Experimental procedures

Anthropometric and body composition assessment, maximal exercise testing, blood sample collection and nocturnal recordings were performed at admission and post-intervention.

Anthropometric and body composition assessments

Waist circumference (WC) and hip circumference (HC) were measured to the nearest 0.5 cm in a standing position with a standard non-elastic tape

that was applied horizontally midway between the last rib and the superior iliac crest and from both sides of the greater trochanter respectively. Waist-hip ratio (WHR) was calculated as WC (in cm) divided by HC (in cm). BMI z-score was calculated for age and sex reference values adapted to the French pediatric population⁴⁰. Body fat mass (FM) and fat-free mass (FFM) were measured by bioelectrical impedance (BIA, Impedimed Limited, Pinkenba, Queensland, Australia) in the supine position and in a fasting state, with an impedance analyzer using four body surface electrodes.

Maximal exercise test

$\dot{V}O_2$ peak was measured during a graded exhaustive cycling test on a fixed cycle ergometer (Ergoselect 200K, Ergoline GmbH, Bitz, Germany) with gas exchange measurement (MetaMax®, Matsport, Saint Ismier, France) and was performed two days before nocturnal polysomnography. The initial power of 30 watts was maintained for 3 minutes and followed by 10 watt increments every minute. Adolescents were strongly encouraged by experimenters throughout the test to perform a maximal effort. $\dot{V}O_2$ peak was measured in absolute value (l/min) and then expressed relative to the body weight; $\dot{V}O_2$ peakBW (ml/min/kg), and to the fat-free mass; $\dot{V}O_2$ peakFFM (ml/min/kgFFM).

Blood chemistry

Blood samples were drawn via an antecubital vein after an overnight fast (12-hours) for assessments of C-reactive protein (CRP), leptin, adiponectin, insulin and glucose concentrations. Samples were centrifuged (4000g for 10 min at 4°C) and plasma was transferred into plastic tubes and stored at -80°C until analysis. CRP levels were measured by the immune nephelometry method. Plasma leptin and adiponectin concentrations were assessed by radioimmunoassay. Plasma insulin concentrations were assessed by chemoluminescence and glucose was determined by enzymatic methods. Homeostasis model-assessment of insulin resistance (HOMA) was calculated using the

following formula: fasting insulin (mUI/L)*fasting glucose(mmol/L)/22.5, and was a marker of insulin resistance⁴¹.

Sleep recordings

All subjects underwent, under the same conditions and on a weekday, a standard ambulatory polysomnography (PSG) (Morpheus, Micromed, Italy) in the residential institution. Sleep was assessed with standard PSG techniques using the 10-20 system⁴². Respiratory efforts were studied by thoracic and abdominal inductance plethysmography (SleepSense, S.L.P Inc., Elgin IL 60124 USA). Airflow was measured with a thermistor and nasal pressure cannula (ThermoCan, SleepSense, S.L.P Inc., Elgin IL 60124 USA) and snoring was determined by filtration of the nasal pressure signal. Peripheral oxygen saturation (SpO₂) and heart rate were both recorded by pulse oximetry (Nonin medical, Inc. Plymouth, Minnesota, USA). The average of SpO₂ values (Mean SpO₂) and the lowest SpO₂ value (Min SpO₂) during sleep were determined. PSG data were recorded directly to a data acquisition, storage, and analysis system (SleepRT™ software; Brain RT, OSG, Rumst, Belgium). The electroencephalogram (EEG) recordings were visually scored in 30-second periods⁴³ and respiratory events in 3-min periods for airflow⁴⁴ by an experienced board-certified sleep physician using the American Academy of Sleep Medicine's standard rules^{43,44} to obtain the overnight pattern of sleep stages. The following sleep parameters were retained for analyses: total sleep time (TST, min) and arousal index (number of arousals/TST, %). Apnea was defined as $\geq 90\%$ reduction in airflow for the duration of at least 2 breaths, associated with the presence of respiratory effort for obstructive apnea, or associated with absent respiratory effort during one portion of the event and the presence of inspiratory effort in another portion for mixed apnea. Hypopnea was defined as $\geq 30\%$ reduction in airflow for at least 2 breaths associated with $\geq 3\%$ fall in oxygen saturation and/or arousal⁴⁴. Obstructive apnea-hypopnea index (OAHI; events per hour) was determined by dividing the number

of obstructive apnea plus mixed apnea and hypopnea by hours of sleep. Oxygen desaturation index (ODI; events per hour) was determined by dividing the number of oxygen desaturations $\geq 3\%$ by hours of sleep. The diagnosis of OSA was defined by the presence of an OAH ≥ 2 /h of total sleep time (TST)⁴⁵ and subjects were thus classified as OSA group (OAH ≥ 2) or Non-OSA group (OAH < 2). At the end of the LIP, two other groups within the OSA group were distinguished according to the change of the OAH: normalized (OAH < 2) and residual OSA subjects (OAH ≥ 2).

Lifestyle intervention program (LIP)

The 9-month LIP was based on modified dietary habits associated with an interval training program whose intensity was dependent on the data obtained during initial incremental exercise test. This LIP has previously been described in detail elsewhere²⁸.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Graphpad software (version 8.00, Tulsa, OK, USA) and XLSTAT (Addinsoft, New York, NY, USA). Data are presented as mean \pm standard deviation (SD), with a level of significance set at $p < 0.05$. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test the assumption of distribution normality for quantitative parameters. FM, FFM, $\dot{V}O_{2peak}$, CRP, OAH and ODI were not normally distributed and logarithmic transformations were applied as appropriate.

Unpaired Student's *t* tests and Mann-Whitney tests were used, as appropriate, to compare data at admission between Non-OSA and OSA groups and between the normalized-OSA and residual-OSA groups in post intervention. Paired Student's *t* tests and Wilcoxon matched pair's tests were used, as appropriate, to compare data in the whole population, in the OSA, Non-OSA, normalized-OSA and residual-OSA groups at admission and post intervention.

ANCOVA adjusted for sex was performed to examine associations between inflammatory markers and anthropometric, sleep and cardiorespiratory fitness parameters at admission and post intervention.

Results

Characteristics of the whole population

Nine subjects (6 boys, 3 girls) were excluded from the study; 2 boys were treated by continuous positive airway pressure (CPAP), 1 boy did not undergo blood sample collections and maximal exercise test, 1 boy presented poor quality polysomnographic data and 3 girls and 2 boys failed to complete the 9-month LIP. In total, 23 subjects (10 boys, 13 girls) with severe obesity were considered for analysis. Anthropometric, biological and sleep parameters are reported in Tables 1.

Post-intervention

The LIP significantly reduced body weight, BMI, BMI z-score and FM ($p < 0.05$) and significantly increased FFM ($p < 0.05$) (Table 1).

CRP and leptin concentrations decreased (respectively $p < 0.05$; $p < 0.001$) and adiponectin levels significantly increased ($p < 0.05$), whereas no changes were found in glycemia, insulin concentrations and HOMAIR. TST and arousal index were increased ($p < 0.05$) while OAH, ODI, Mean SpO₂, Min SpO₂ were not improved following LIP (Table 1). Furthermore, LIP increased the absolute $\dot{V}O_{2peak}$ (2.74 ± 0.55 vs 2.50 ± 0.46 l/min, $p < 0.001$), and $\dot{V}O_{2peak}BW$ (27.89 ± 4.92 vs 22.91 ± 3.05 ml/min/kg, $p < 0.001$) and $\dot{V}O_{2peak}FFM$ (41.60 ± 5.44 vs 37.47 ± 5.39 ml/min/kgFFM, $p < 0.05$).

Non-OSA and OSA groups

At admission

Anthropometric and body composition assessments

No anthropometric or body composition differences were found at admission between Non-OSA and OSA groups despite a trend for a higher BMI in the OSA group ($p=0.09$) (Table 1).

Biological and sleep parameters

At admission, Non-OSA subjects presented lower levels of CRP compared to OSA subjects ($p<0.05$) but leptin, adiponectin, glucose, insulin concentrations and HOMAIR were similar between both groups. As expected, OAH and ODI were higher in the OSA group ($p<0.001$ and $p<0.01$, respectively). However, no difference in TST, arousal index, mean SpO₂ and min SpO₂ was observed between groups (Table 1).

Cardiorespiratory fitness

At admission, Non-OSA subjects exhibited similar absolute V̇O_{2peak} (2.49 ± 0.43 vs 2.54 ± 0.52 l/kg, $p>0.05$) and V̇O_{2peak}BW, (23.44 ± 3.89 vs 22.50 ± 2.39 ml/min/kg ml/min/kg, respectively; $p>0.05$) to OSA subjects. Similarly, V̇O_{2peak}FFM did not differ between groups (37.30 ± 3.64 vs 38.40 ± 6.48 ml/min/kgFFM, $p>0.05$).

Post-intervention

Anthropometric and body composition assessments

The LIP significantly reduced body weight, BMI, BMI z-score as well as FM ($p<0.05$) and significantly increased FFM in both groups ($p<0.05$) (Table 1).

Biological and sleep parameters

In the Non-OSA group, only leptin levels were decreased ($p<0.05$) while, in the OSA group, CRP and leptin concentrations decreased ($p<0.01$) and adiponectin concentrations increased ($p<0.05$). In both groups, no changes were found in glucose and insulin concentrations and HOMAIR ($p>0.05$) (Table 1). TST was not modified by the LIP in the Non-OSA group ($p>0.05$), whereas it increased in the OSA group ($p<0.05$). On the other hand,

OAH, arousal index, Mean SpO₂, Min SpO₂ did not change between admission and post intervention in either group, whereas ODI increased in the Non-OSA-group (Table 1).

Cardiorespiratory fitness

Absolute V̇O_{2peak} was improved in the Non-OSA group (2.78 ± 0.57 vs 2.49 ± 0.43 l/min, $p<0.05$) but not in the OSA group (2.71 ± 0.57 vs 2.54 ± 0.52 l/min, $p>0.05$). V̇O_{2peak}BW increased at the end of the program in both the Non-OSA group (28.40 ± 6.19 vs 23.44 ± 3.89 ml/min/kg; $p<0.05$), and the OSA group (27.50 ± 3.90 vs 22.50 ± 2.39 ml/min/kg, $p<0.001$). Despite a trend, the change in V̇O_{2peak}FFM was not significant in the Non-OSA group (41.98 ± 6.73 vs 37.30 ± 3.64 ml/min/kgFFM, $p=0.053$) while it was significantly increased in the OSA-group (41.36 ± 4.67 vs 37.30 ± 3.64 ml/min/kgFFM).

According to the change in OAH between admission and post-intervention in the OSA group, two subgroups were then distinguished; normalized (OAH < 2, 6 subjects, 46%) and residual OSA subjects (OAH \geq 2, 7 subjects, 54%).

Normalized and Residual OSA groups

At admission

Except for OAH, which was higher in the residual OSA group compared to the normalized OSA group ($p<0.05$), similar values in anthropometric, inflammatory, sleep duration and cardiorespiratory parameters were observed between these two groups (Table 2).

Post-intervention

At the end of the program, the anthropometric changes were similar between both groups. CRP levels did not change in the normalized OSA group but a trend towards a decrease was observed in the residual OSA group, without the difference being significant ($p=0.06$). Adipokine concentrations remained stable in the normalized OSA group ($p>0.05$) while leptin levels decreased

and adiponectin concentrations increased in the residual OSA group ($p < 0.05$). As for HOMAIR, it decreased only in the normalized OSA group ($p < 0.05$). TST was not modified in subjects with residual OSA ($p > 0.05$) whereas it was improved in the normalized group ($p < 0.05$). Finally, LIP significantly improved $\dot{V}O_2\text{peakBW}$ in both subjects ($p < 0.05$). Except for HOMAIR ($p < 0.05$), similar changes were observed between normalized and residual OSA groups (Table 2).

Associations of pro and anti-inflammatory markers with sex, weight status, sleep and cardiorespiratory parameters

At admission

A significant association between CRPlog, sex and WC was found (adjusted $r^2 = 0.18$, $p < 0.05$) while no significant associations were found with BMI z-score, FMlog and FFMlog and relative $\dot{V}O_2\text{peak}$ or $\dot{V}O_2\text{peakFFM}$ log.

ANCOVA showed a significant association between CRPlog, sex and BMI (Model 1; adjusted $r^2 = 0.24$, $p = 0.02$). This association persisted after adjusting for ODIlog, arousal index (Model 2; adjusted $r^2 = 0.30$, $p = 0.03$), TST (Model 3; adjusted $r^2 = 0.31$, $p = 0.04$) and $\dot{V}O_2\text{peakBW}$ (Model 4; adjusted $r^2 = 0.32$, $p < 0.05$). After adjusting for $\dot{V}O_2\text{peakFFM}$, the model was no longer significant (Model 4b; adjusted $r^2 = 0.27$, $p = 0.07$). These data are reported in Table 3a.

At admission, positive significant relationships between leptin concentrations and FMlog (adjusted $r^2 = 0.27$, $p = 0.01$) and a negative association with FFMlog (adjusted $r^2 = 0.25$, $p = 0.02$) were found after adjustment for sex. Adiponectin levels were negatively associated with WC after controlling for sex (adjusted $r^2 = 0.19$, $p < 0.05$).

LIP-induced changes

A negative association between Δ CRP and $\Delta \dot{V}O_2\text{peakBW}$ after adjusting for sex (adjusted $r^2 = 0.53$, $p < 0.001$) was found. Similarly, a relationship between Δ CRP and with Δ

$\dot{V}O_2\text{peakFFM}$ was also observed despite a sex-effect (adjusted $r^2 = 0.70$, $p < 0.01$). No relation was observed with Δ WC, Δ BMI z-score, Δ FM and Δ FFM.

A significant association was found between Δ CRP and Δ BMI after adjusting for sex (Model 1; adjusted $r^2 = 0.33$, $p = 0.02$), Δ ODI and Δ arousal index (Model 2; adjusted $r^2 = 0.38$, $p < 0.05$). This relation was not significant after adjusting for Δ TST (Model 3; adjusted $r^2 = 0.34$, $p = 0.08$). Nevertheless, when adjusting for $\Delta \dot{V}O_2\text{peak}$ (ml/min/kg), a significant relation between Δ CRP concentrations and $\Delta \dot{V}O_2\text{peakBW}$ appeared (Model 4; adjusted $r^2 = 0.77$, $p < 0.001$). A similar association was found between Δ CRP levels and $\Delta \dot{V}O_2\text{peakFFM}$ after adjusting for sex, Δ BMI, Δ ODI, Δ arousal index and Δ TST (Model 4b; adjusted $r^2 = 0.75$, $p < 0.05$). These data are reported in Table 3b.

Concerning leptin and adiponectin concentrations, associations were no longer observed between Δ leptin and Δ FM and Δ FFM, or between Δ adiponectin and Δ WC.

Discussion

Lifestyle modification is the first line of treatment for pediatric obesity in Europe but its effects on inflammation in an adolescent obese population at risk for sleep-related breathing disorders are not elucidated. In the present study, we aimed to assess the relationship between inflammation and OSA and to study whether the lifestyle program's effects on inflammatory markers were explained by changes in anthropometric parameters, cardiorespiratory fitness, short sleep and sleep-related breathing disorders in severely obese adolescents. At admission, CRP levels in the whole population were 8 times higher than normal levels⁴⁶. The CRP levels in this population reflect systemic low-grade inflammation and are associated with the degree of obesity and cardiovascular risk⁴⁷. On the other hand, OSA is also recognized as a pro-inflammatory factor, despite conflicting results in the obese

Table 1. Anthropometric and body composition assessments, biological and sleep parameters at admission and at 9 months post intervention in the whole population and between Non-OSA and OSA subjects

	Whole population (n = 23)		Non-OSA Group (n = 10)		OSA Group (n = 13)	
	At admission	At 9 months	At admission	At 9 months	At admission	At 9 months
Girls/ boys n (%)	13/10 (57/43)		6/4 (60/40)		7/6 (54/46)	
Anthropometric and body composition assessments						
Age (yrs)	14.71 ± 1.30	15.37 ± 1.32***	14.84 ± 1.04	15.50 ± 0.99***	14.62 ± 1.51 ^{ns}	15.26 ± 1.56***
Height (cm)	166.70 ± 6.84	168.40 ± 7.04***	169.05 ± 8.85	170.76 ± 8.76*	164.92 ± 4.37 ^{ns}	166.54 ± 5.00**
Weight (kg)	111.50 ± 20.38	100.60 ± 16.84***	106.81 ± 15.43	98.79 ± 12.85**	115.17 ± 23.44 ^{ns}	102.01 ± 19.78***
BMI (kg/m ²)	40.12 ± 6.93	35.33 ± 5.68***	37.32 ± 4.05	33.88 ± 3.76***	42.27 ± 8.01 ^{ns}	36.44 ± 6.75***
BMI z-score	4.68 ± 0.95	3.97 ± 1.06***	4.34 ± 0.52	3.71 ± 0.61**	4.94 ± 1.13 ^{0.09}	4.17 ± 1.29**
WC (cm)	121.10 ± 16.01	98.42 ± 12.55***	117.90 ± 13.51	98.00 ± 13.39***	123.54 ± 17.84 ^{ns}	98.75 ± 12.41***
HC (cm)	126.70 ± 10.98	114.80 ± 9.81***	125.00 ± 8.42	114.70 ± 7.60***	127.92 ± 12.80 ^{ns}	115.00 ± 11.54***
WHR	0.95 ± 0.07	0.86 ± 0.08***	0.94 ± 0.05	0.85 ± 0.09**	0.96 ± 0.08 ^{ns}	0.86 ± 0.07***
FM (%)	39.36 ± 4.86	33.35 ± 5.84***	38.53 ± 3.23	32.41 ± 7.30*	40.00 ± 5.87 ^{ns}	34.06 ± 4.61*
FFM (%)	60.64 ± 4.86	66.65 ± 5.84***	61.47 ± 3.23	67.59 ± 7.30*	60.00 ± 5.87 ^{ns}	65.94 ± 4.61*
Biological parameters						
CRP (mg/l)	8.46 ± 6.50	6.11 ± 4.07*	5.19 ± 2.41	5.25 ± 4.11 ^{ns}	10.98 ± 7.57†	6.78 ± 4.08**
Leptin (ng/ml)	65.54 ± 28.65	43.88 ± 19.74***	66.82 ± 38.19	46.11 ± 23.09*	64.56 ± 20.31 ^{ns}	42.16 ± 17.52**
Adiponectin (µg/ml)	7.55 ± 2.25	9.24 ± 3.20*	8.19 ± 2.17	9.18 ± 3.54 ^{ns}	7.06 ± 2.26 ^{ns}	9.28 ± 3.05*
Glucose (g/l)	0.78 ± 0.06	0.79 ± 0.06 ^{ns}	0.78 ± 0.07	0.81 ± 0.05 ^{ns}	0.79 ± 0.05 ^{ns}	0.78 ± 0.06 ^{ns}
Insulin (µUI/mL)	19.98 ± 9.52	18.99 ± 12.40 ^{ns}	16.06 ± 6.82	18.03 ± 8.58 ^{ns}	23.00 ± 10.42 ^{ns}	19.73 ± 15.01 ^{ns}
HOMA _{IR}	3.86 ± 1.91	3.80 ± 2.26 ^{ns}	3.10 ± 1.38	3.57 ± 1.68 ^{ns}	4.45 ± 2.09 ^{ns}	3.98 ± 2.68 ^{ns}
Sleep parameters						
TST (min)	451.50 ± 31.05	483.60 ± 45.37*	462.30 ± 37.33	473.00 ± 46.73 ^{ns}	443.20 ± 23.43 ^{ns}	491.80 ± 44.37**
OAH _I (nb/h)	2.37 ± 2.49	2.48 ± 2.59 ^{ns}	0.66 ± 0.51	1.93 ± 2.05 ^{ns}	3.68 ± 2.62†††	2.91 ± 2.95 ^{ns}
Arousal Index (nb/h)	7.76 ± 2.50	10.89 ± 4.93*	6.97 ± 2.87	10.35 ± 4.78 ^{ns}	8.37 ± 2.08 ^{ns}	11.30 ± 5.43 ^{ns}
ODI (nb/h)	3.92 ± 4.05	3.95 ± 3.29 ^{ns}	1.89 ± 1.32	3.19 ± 1.26**	5.48 ± 4.77††	4.53 ± 4.22 ^{ns}
Mean SpO ₂ (%)	95.03 ± 1.66	95.19 ± 2.21 ^{ns}	94.96 ± 0.90	94.74 ± 2.05 ^{ns}	95.08 ± 2.10 ^{ns}	95.53 ± 2.35 ^{ns}
Min SpO ₂ (%)	83.66 ± 5.83	85.52 ± 6.16 ^{ns}	84.26 ± 4.28	86.89 ± 6.32 ^{ns}	83.19 ± 6.93 ^{ns}	84.46 ± 6.06 ^{ns}

BMI = body mass index; WC = waist circumference; HC = hip circumference; WHR = waist to hip ratio; FM = fat mass; FFM = fat-free mass. CRP = C-reactive protein; HOMA_{IR} = homeostasis model assessment of insulin resistance; TST = total sleep time; OAH_I = obstructive apnea-hypopnea index; ODI = oxygen desaturation index; SpO₂ = peripheral oxygen saturation. Values are presented as mean ± standard deviation. Unpaired Student t test for parametric data and Mann-Whitney test for non-parametric data for comparison between N-OSA and OSA groups at admission; ^{ns} not significant, † p < 0.05, †† p < 0.01, ††† p < 0.001. Paired Student t test for parametric data and Wilcoxon matched pairs test for non-parametric data for comparison per group between admission and post intervention; ^{ns} not significant, * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001. Bold = significant differences.

pediatric population^{30,32,48}. In the present study, the CRP concentrations in the OSA group were twice as high at admission as the Non-OSA subjects. These results are in contradiction with those of Van Eyck et al³⁰ who did not find any difference in CRP levels between obese individuals without OSA,

those with mild OSA and those with moderate-severe OSA. In addition, for a similar severity of OSA, our adolescents exhibited higher inflammation compared to those of Van Eyck and collaborators³⁰. Yet, this discrepancy might be explained by the difference in the degree of obesity between studies.

Table 2. Anthropometric and body composition assessments, biological and sleep parameters and cardiorespiratory fitness between subjects with normalized and residual OSA

	Normalized OSA (n = 6; 46%)			Residual OSA (n = 7; 54%)		
	At admission	At 9 months	Δ	At admission	At 9 months	Δ
Anthropometric and body composition assessments						
Weight (kg)	119.80 ± 29.85 ^{ns}	106.10 ± 21.16*	-13.70 ± 11.45	111.20 ± 17.80	98.50 ± 19.44**	-12.70 ± 7.92 ^{ns}
BMI (kg/m ²)	42.40 ± 10.06 ^{ns}	36.69 ± 7.23*	-5.75 ± 4.25	42.15 ± 6.64	36.22 ± 6.90**	-5.92 ± 3.26 ^{ns}
BMI z-score	4.89 ± 1.28 ^{ns}	4.18 ± 1.22**	-0.71 ± 0.42	4.98 ± 1.09	4.16 ± 1.44**	-0.82 ± 0.53 ^{ns}
WC (cm)	122.50 ± 21.23 ^{ns}	97.67 ± 13.71**	-24.83 ± 13.67	124.43 ± 16.09	101.29 ± 12.80**	-23.14 ± 12.28 ^{ns}
FM (%)	39.60 ± 6.24 ^{ns}	34.24 ± 6.15 ^{ns}	-5.36 ± 6.05	40.24 ± 6.01	33.84 ± 3.30 ^{ns}	-6.40 ± 7.33 ^{ns}
Biological parameters						
CRP (mg/l)	10.45 ± 8.76 ^{ns}	6.10 ± 2.71 ^{ns}	-4.35 ± 7.65	11.49 ± 7.11	7.45 ± 5.12 _{0.06}	-4.04 ± 3.71 ^{ns}
Leptin (ng/ml)	53.93 ± 18.19 ^{ns}	38.27 ± 13.11 ^{ns}	-15.66 ± 19.78	73.89 ± 18.95	46.06 ± 20.97*	-27.83 ± 25.38 ^{ns}
Adiponectin (μg/ml)	7.38 ± 1.49 ^{ns}	7.86 ± 2.06 ^{ns}	+0.47 ± 1.12	6.77 ± 2.86	10.70 ± 3.32*	+3.93 ± 3.90 ^{ns}
HOMA _{IR}	4.08 ± 1.92 ^{ns}	2.47 ± 0.88*	-1.61 ± 1.12	4.75 ± 2.34	4.83 ± 3.09 ^{ns}	+0.08 ± 1.38†
Sleep parameters						
OAH (nb/h)	2.57 ± 0.53†	0.68 ± 0.34*	-1.88 ± 0.81	4.63 ± 3.35	4.81 ± 2.84 ^{ns}	+0.19 ± 3.49 ^{ns}
TST (min)	453.33 ± 23.40 ^{ns}	496.50 ± 36.22*	+44.17 ± 36.22	435.29 ± 22.04	474.67 ± 57.12 ^{ns}	+39.38 ± 56.13 ^{ns}
Cardiorespiratory fitness						
VO _{2peak} BW (ml/min/kg)	23.50 ± 2.88 ^{ns}	29.00 ± 1.90**	+5.50 ± 2.43	21.50 ± 1.26	26.50 ± 4.99*	+5.00 ± 4.11 ^{ns}

BMI = body mass index; WC = waist circumference; FM = fat mass; CRP = C-reactive protein; HOMA_{IR} = homeostasis model assessment of insulin resistance; OAH = obstructive apnea-hypopnea index; TST = total sleep time; VO_{2peak} = peak oxygen uptake; Δ = change in values between admission and post-intervention. Values are presented as mean ± standard deviation. Unpaired Student t test for parametric data and Mann-Whitney test for non-parametric data for comparison of basal values and delta values between Normalized OSA and Residual OSA groups; ^{ns} not significant. † p < 0.05. †† p < 0.01. ††† p < 0.001. Paired Student t test for parametric data and Wilcoxon matched pairs test for non-parametric data for comparison per group between admission and post intervention; ^{ns} not significant. * p < 0.05. ** p < 0.01. *** p < 0.001. Bold = significant differences

When we compare the OSA and Non-OSA subjects in our population, no significant differences in anthropometric parameters or body composition were found. Nevertheless, a trend for a higher BMI in the OSA-group, implying a greater degree of obesity, was observed and might explain the higher levels of CRP compared to the Non-OSA subjects.

Leptin, whose the main function is the control of energy balance and satiety signalling⁴⁹ is also implicated in breath control⁵⁰. Elevated leptin concentrations reflect the adipose tissue dysfunction observed in obese individuals and contribute to systemic inflammation. Independently, leptin resistance is also associated with OSA⁵¹. Unexpectedly, similar levels of leptin were observed in both groups.

In our population, leptin levels were higher than reported in previous studies^{52,53} and it may be hypothesized that the morbid degree of obesity in our population outweighs the potential effects of OSA and altered sleep on the release of pro-inflammatory adipokines.

When considering sleep parameters, we found similar short sleep duration and sleep fragmentation between OSA and Non-OSA subjects, while chronic intermittent hypoxia was, as expected, higher in the OSA group. These factors are all known to promote systemic inflammation through sympathetic over-activation and oxidative stress independently of obesity²¹⁻²³ and chronic intermittent hypoxia may partly explain the higher concentration of CRP in the OSA group. The multiple factors contributing to systemic inflammation and their potentiation prompted to investigate their specific impact on its etiology. ANCOVA analyses allowed us to determine that the degree of obesity alone explains systemic inflammation, even after controlling for sex, chronic intermittent hypoxia, sleep fragmentation, short sleep duration and low cardiorespiratory fitness. Although discordant with other authors^{32,35}, this finding reinforces the hypothesis that the morbid degree of obesity outweighs the additional effects of sleep disorders, independently of sex, and explains the very high levels of leptin and low concentrations of adiponectin in the individuals regardless of group.

Nevertheless, in accordance with other authors, the LIP induced positive changes in our population, with decreased CRP and leptin concentrations and increased adiponectin levels^{35,53}. Specifically, despite the unchanged OAHl in OSA-subjects, CRP, leptin and adiponectin profiles were improved with values similar to the Non-OSA group

post-intervention, suggesting that the LIP was effective in regulating these inflammatory factors for subjects suffering from OSA, although these concentrations remained alarming.

Despite the small sample size, it was relevant to observe the impact of LIP on OSA, namely normalized (n=6) and residual (n=7) OSA subjects. First, these subjects exhibited similar clinical phenotypes at admission, except for OAHl, which was higher in residual OSA and remained unchanged in post-intervention. Regarding the influence of the LIP, residual and normalized OSA subjects exhibited identical changes in body weight, fat mass, CRP levels, and cardiorespiratory fitness. It is thus difficult to explain why some subjects responded to the program and others did not in terms of OSA. Nevertheless, a recent study provided new insights, by showing that respiratory allergies were a predictive factor for residual OSA after a lifestyle intervention in obese adolescents⁵⁴. Second, subjects with normalized OSA exhibited increased sleep duration and decreased insulin resistance. It has previously been shown that both OSA^{55,56} and short sleep duration^{57,58} independently induce insulin resistance, and treating OSA thus appears to be a valuable strategy to improve insulin tolerance. The small sample size obliges us to consider these results with caution, but nonetheless provides new perspectives in terms of OSA management in the obese adolescent population.

Finally, the trend towards a decline in CRP levels in the residual OSA subjects (p=0.06) despite the total absence of change in OAHl, and more largely the decreased inflammation in the population led us to investigate which factors could explain this improvement.

Table 3 a. BMI explains basal CRP levels after controlling for sex, ODI, arousal index, sleep duration and VO_{2peak}BW (Models 1, 2, 3 and 4)

		Factor			Model		
		β	t	p	r ²	Adjusted r ²	p
Model 1	Sex	0.08	0.41	0.69	0.31	0.24	<0.05
	BMI	0.51	2.55	0.02			
Model 2	Sex	-0.10	-0.45	0.66	0.42	0.30	<0.05
	BMI	0.64	2.95	0.008			
	ODI _{log}	0.12	0.56	0.58			
	Arousal index	-0.42	-1.86	0.08			
Model 3	Sex	-0.10	-0.69	0.50	0.46	0.31	<0.05
	BMI	0.70	3.17	0.005			
	ODI _{log}	0.09	0.39	0.70			
	Arousal index	-0.42	-1.89	0.08			
	TST	-0.21	-1.18	0.26			
Model 4	Sex	-0.18	-0.81	0.43	0.50	0.32	<0.05
	BMI	0.62	2.69	0.015			
	ODI _{log}	0.10	0.45	0.66			
	Arousal index	-0.45	-2.02	0.06			
	TST	-0.21	-1.16	0.26			
	VO _{2peak} BW	-0.22	1.13	0.27			
Model 4bis	Sex	-0.15	-0.66	0.52	0.46	0.27	0.07
	BMI	0.70	3.08	0.01			
	ODI _{log}	0.09	0.40	0.69			
	Arousal index	-0.43	-1.85	0.08			
	TST	-0.21	-1.14	0.27			
	VO _{2peak} FFM	-0.04	-0.21	0.84			

CRP = C-reactive protein; BMI = body mass index; ODI = oxygen desaturation index. TST = total sleep time; VO_{2peak}BW = peak oxygen uptake expressed relative to body weight (ml/min/kg); VO_{2peak}FFM = peak oxygen uptake expressed relative to fat-free mass (ml/min/kg_{FFM}); Bold = significant values. *n* = 23

As expected, weight loss explained the decrease in low grade inflammation after adjusting for change in sleep fragmentation and intermittent hypoxia. However, this association disappeared after controlling for enhanced cardiorespiratory fitness relative to body weight. Surprisingly, improved cardiorespiratory fitness, when adjusted for all the parameters set out above, explained 77% of the decrease in inflammation. These results might, in part, explain those of Van Hoorenbeeck et al³⁵. As such, while inflammatory markers were associated with both OSA and the severity of obesity in

adolescents at entrance to the LIP, the lowering of the inflammatory profile post-intervention was not related to improvements in either sleep or anthropometric parameters. This program included at least 10 hours per week of regular exercise but changes in cardiorespiratory fitness were not assessed and might have played a pivotal role in the decrease of the inflammatory markers.

Indeed, it is well-known that cardiorespiratory fitness has a favorable impact on inflammation^{37,38,59}, but its effects as a component of a lifestyle program intervention

Table 3 b. Δ BMI explains Δ CRP after controlling for sex, Δ ODI, Δ arousal index (Models 1 and 2). Δ VO_{2peakBW} and Δ VO_{2peakFFM} explain Δ CRP after controlling for sex, Δ ODI, Δ arousal and Δ TST (Models 4 and 4bis)

		Factor			Model		
		β	t	p	r ²	Adjusted r ²	p
Model 1	Sex	0.18	0.07	0.95	0.41	0.33	<0.05
	Δ BMI	1.23	2.93	0.01			
Model 2	Sex	0.00	0.01	0.99	0.54	0.38	<0.05
	Δ BMI	0.72	2.63	0.022			
	Δ ODI	-0.05	-0.18	0.86			
	Δ Arousal index	0.32	1.13	0.28			
Model 3	Sex	0.60	0.15	0.88	0.55	0.34	0.08
	Δ BMI	1.50	2.57	0.026			
	Δ ODI	-0.05	-0.12	0.91			
	Δ Arousal index	0.33	1.12	0.29			
	Δ TST	-0.01	-0.55	0.59			
Model 4	Sex	-1.24	-0.41	0.69	0.87	0.77	<0.001
	Δ BMI	-0.17	-0.29	0.78			
	Δ ODI	0.82	2.30	0.05			
	Δ Arousal index	-0.27	-1.00	0.35			
	Δ TST	-0.01	-0.64	0.54			
	Δ VO _{2peakBW}	-1.97	-4.10	0.003			
Model 4bis	Sex	-1.25	-0.32	0.76	0.89	0.75	<0.05
	Δ BMI	0.57	0.98	0.37			
	Δ ODI	0.80	1.64	0.16			
	Δ Arousal index	-0.33	-0.91	0.40			
	Δ TST	-0.02	-1.13	0.31			
	Δ VO _{2peakFFM}	-1.08	-3.25	0.023			

CRP = C-reactive protein; BMI = body mass index; ODI = oxygen desaturation index. TST = total sleep time; VO_{2peakBW} = peak oxygen uptake expressed relative to body weight (ml/min/kg); VO_{2peakFFM} = peak oxygen uptake expressed relative to fat-free mass (ml/min/kg_{FFM}); Δ = change in values between admission and post-intervention. Bold = significant values. $n = 23$

remain controversial⁶⁰⁻⁶². However, in the present study, cardiorespiratory fitness was objectively assessed and allows us to confirm that improved fitness decreased inflammation in obese adolescents. On the other hand, other studies^{63,64} have discussed whether enhanced fitness might be explained by fatness. The use of VO_{2peak} relative to body weight is open to criticism since it is strongly related to adiposity and may alter the independent effect of fitness. As suggested by other authors^{63,64}, VO_{2peakFFM} may be the best indirect estimate

of the metabolic capacity of the muscle. In the present study, when adjusted for sex, weight loss and change in sleep parameters, the decrease of inflammation is explained among 75% by cardiorespiratory fitness related to fat-free mass.

Fatness and fitness are two factors independently involved in inflammation state^{38,65}. Despite a significant decrease in body weight and adiposity, the present population remained drastically fat post-intervention. In the context of severe obesity,

enhanced fitness modified the impact of excess body weight on inflammation. Fitness is thus protective against obesity-induced inflammation, and a LIP involving exercise training appears to be a valuable health strategy for this population. While the anti-inflammatory effect of exercise could be explained by the increased adiponectin levels, further studies are warranted to better understand these mechanisms.

This study has some limitations that deserve to be underlined. The sample size is small and the population studied is heterogeneous in view of the standard deviations. In our study, subjects underwent ambulatory polysomnography, but it would have been useful to have one adaptation night before the recording used for study purposes. However, the logistic conditions of this study, plus the drawbacks of polysomnography, e.g. high cost and time consuming process, were limitations on the feasibility of allowing one night of adaptation. Furthermore, the measurement of carbon dioxide concentrations by capnometry during the night would have been interesting for the assessment of the obesity hypoventilation syndrome, as often found in obese subjects. However, because of the planning of the protocol, this measurement could not be achieved. In addition to bio-impedance analyses, it would also have been interesting to perform a direct measure of fat (e.g. Dual x-ray absorptiometry, DEXA).

In conclusion, this study shows that despite higher amounts of CRP in adolescents with OSA, obesity outweighs the pro-inflammatory effects of short sleep duration, sleep fragmentation, intermittent hypoxia and low cardiorespiratory fitness and explains by itself the systemic inflammation at admission to a LIP. Although the program was not

effective in normalizing OSA in all subjects, the levels of CRP and adipokine profiles were improved at the end of the study in the overall population, although concentrations remained alarming. Finally, we show that the decrease in inflammation in this severely obese adolescent population is explained by enhanced cardiorespiratory fitness related to fat-free mass, after controlling for sex, weight loss and changes in sleep parameters. To the best of our knowledge, this is the first study to assess this relationship in this population independently of fatness.

In view of the long term health implications of obesity and OSA, and the challenging management of these two diseases in an adolescent population, these results provide new insights, and further studies in larger samples of subjects are warranted to better explore the relationship between fitness and inflammation in obese adolescents with sleep-related breathing disorders.

Acknowledgements

The authors would like to thank “Le Don Du Souffle” for financial support, the Sleep Medicine Center “Ellipse” for technical support and Fiona Ecartot for editorial assistance. The authors address special thanks to Fanny Capellier for her precious help in sleep scoring and her advice, and to Jocelyne Gototte for the blood sample analyses. The authors are grateful to Olivier Marlot, Solène Martin and the staff of “La Beline” for technical assistance. The authors would like to address a particular word of thanks to the study participants and their parents.

References

1. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *The Lancet* 2010; 375: 1737–1748.

2. Kalra M, Inge T, Garcia V, et al. Obstructive sleep apnea in extremely overweight adolescents undergoing bariatric surgery. *Obes Res* 2005; 13: 1175–1179.
3. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child* 2007; 92: 205–208.
4. Wing Y, Hui S, Pak W, et al. A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1043–1047.
5. Roche J, Gillet V, Perret F, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and sleep architecture in adolescents with severe obesity: effects of a 9-month lifestyle modification program based on regular exercise and a balanced diet. *J Clin Sleep Med* 2018.
6. Chaput J-P, Lambert M, Gray-Donald K, et al. Short sleep duration is independently associated with overweight and obesity in Quebec children. *Can J Public Health* 2011; 102: 369–374.
7. Eisenmann JC, Ekkekakis P, Holmes M. Sleep duration and overweight among Australian children and adolescents. *Acta Paediatr* 1992 2006; 95: 956–963.
8. Fatima Y, Doi S a. R, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16: 137–149.
9. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala N-B, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008; 31: 619–626.
10. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep* 2009; 32: 200–204.
11. Hayes AL, Xu F, Babineau D, et al. Sleep Duration and Circulating Adipokine Levels. *Sleep* 2011; 34: 147–152.
12. Kim J, Hakim F, Kheirandish-Gozal L, et al. Inflammatory pathways in children with insufficient or disordered sleep. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 178: 465–474.
13. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in Sleep Apnea: An Update. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16: 25–34.
14. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 678–683.
15. DeBoer MD. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. *Nutr* 2013; 29: 379–386.
16. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Lemmens K, et al. Childhood obesity-related endothelial dysfunction: an update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. *Pediatr Res* 2016; 79: 831–837.
17. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *The Lancet* 2001; 358: 1400–1404.
18. Kheirandish-Gozal L, Philby MF, Qiao Z, et al. Endothelial Dysfunction in Children With Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Elevated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Plasma Activity Levels. *J Am Heart* 2017.
19. Kimoff RJ. Sleep fragmentation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19: S61–66.
20. Chiang AA. Obstructive sleep apnea and chronic intermittent hypoxia: a review. *Chin J Physiol* 2006; 49: 234–243.
21. Chouchou F, Pichot V, Pépin 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, 2131a.
22. Bisogni V, Pengo MF, Maiolino G, et al. The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis* 2016; 8: 243–254.

23. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – Revisited – The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 2015; 20: 27–45.
24. Lavie L. Intermittent hypoxia: the culprit of oxidative stress, vascular inflammation and dyslipidemia in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2: 75–84.
25. Zamarrón C, Morete E, Matias F del C. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome as a Systemic Low-Grade Inflammatory Disorder. Epub ahead of print 2012.
26. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007; 56: 901–911.
27. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflamm*; 2013.
28. Gueugnon C, Mougin F, Simon-Rigaud M-L, et al. Effects of an in-patient treatment program based on regular exercise and a balanced diet on high molecular weight adiponectin, resistin levels, and insulin resistance in adolescents with severe obesity. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37: 672–679.
29. Salazar J, Martínez MS, Chávez M, et al. C-Reactive Protein: Clinical and Epidemiological Perspectives. *Cardiol Res Pract*; 2014. Epub ahead of print 2014.
30. Van Eyck A, Van Hoorenbeeck K, De Winter BY, et al. Sleep-disordered breathing and C-reactive protein in obese children and adolescents. *Sleep Breath* 2014; 18: 335–340.
31. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Inflammation mediates the association between visceral adiposity and obstructive sleep apnea in adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 311: E851–E858.
32. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, et al. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004; 113: e564-569.
33. Verhulst SL, Franckx H, Van Gaal L, et al. The Effect of Weight Loss on Sleep-disordered Breathing in Obese Teenagers. *Obesity* 2009; 17: 1178–1183.
34. Corgosinho FC, Dâmaso AR, Tufik S, et al. One year of interdisciplinary therapy decreases predictors and prevalence of sleep-breathing disorder in obese adolescents. *J Health Biol Sci* 2015; 3: 10–17.
35. Van Hoorenbeeck K, Franckx H, Debode P, et al. Weight loss and sleep-disordered breathing in childhood obesity: effects on inflammation and uric acid. *Obes Silver Spring Md* 2012; 20: 172–177.
36. Gutin B, Harris RA, Howe CA, et al. Cardiometabolic biomarkers in young black girls: relations to body fatness and aerobic fitness, and effects of a randomized physical activity trial. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 219268.
37. Ruiz JR, Ortega FB, Warnberg J, et al. Associations of low-grade inflammation with physical activity, fitness and fatness in prepubertal children; the European Youth Heart Study. *Int J Obes* 2007; 31: 1545–1551.
38. Martinez-Gomez D, Gomez-Martinez S, Ruiz JR, et al. Objectively-measured and self-reported physical activity and fitness in relation to inflammatory markers in European adolescents: the HELENA Study. *Atherosclerosis* 2012; 221: 260–267.
39. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, et al. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 13–21.
40. Mellerio H, Alberti C, Druet C, et al. Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years. *Pediatrics* 2012; 129: e1020-1029.
41. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
42. JASPER HH. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371–375.

43. Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM, et al. AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 1253–1254.
44. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597–619.
45. Eyck AV, Hoorenbeeck KV, Winter BYD, et al. Sleep-disordered breathing, systemic adipokine secretion, and metabolic dysregulation in overweight and obese children and adolescents. *Sleep Med* 2017; 30: 52–56.
46. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim* 1981; 117: 13–23.
47. Tam CS, Clément K, Baur LA, et al. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes Rev* 2010; 11: 118–126.
48. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, et al. Morning levels of C-reactive protein in children with obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 282–286.
49. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med* 2013; 7: 207–222.
50. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, et al. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol* 2000; 119: 163–170.
51. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2000; 279: 234–237.
52. Gueugnon C, Mouglin F, Nguyen NU, et al. Ghrelin and PYY levels in adolescents with severe obesity: effects of weight loss induced by long-term exercise training and modified food habits. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 1797–1805.
53. Corgosinho FC, Ackel-D'Elia C, Tufik S, et al. Beneficial effects of a multifaceted 1-year lifestyle intervention on metabolic abnormalities in obese adolescents with and without sleep-disordered breathing. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13: 110–118.
54. Van Eyck A, De Guchteneere A, Van Gaal L, et al. Clinical Predictors of Residual Sleep Apnea after Weight Loss Therapy in Obese Adolescents. *J Pediatr* 2018.
55. Watson SE, Li Z, Tu W, et al. Obstructive sleep apnoea in obese adolescents and cardiometabolic risk markers. *Pediatr Obes* 2014; 9: 471–477.
56. Canapari CA, Hoppin AG, Kinane TB, et al. Relationship between Sleep Apnea, Fat Distribution, and Insulin Resistance in Obese Children. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 268–273.
57. Klingenberg L, Chaput J-P, Holmbäck U, et al. Acute Sleep Restriction Reduces Insulin Sensitivity in Adolescent Boys. *Sleep* 2013; 36: 1085–1090.
58. Javaheri S, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. The Association of Short and Long Sleep Durations with Insulin Sensitivity In Adolescents. *J Pediatr* 2011; 158: 617–623.
59. McVean JF, Carrel AL, Eickhoff JC, et al. Fitness level and body composition are associated with inflammation in non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 153–159.
60. Lavie CJ, Church TS, Milani RV, et al. Impact of Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and Exercise Training on Markers of Inflammation: *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31: 137–145.
61. Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *Can Med Assoc J* 2005; 172: 1199–1209.
62. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 607–615.
63. Arngrímsson Sigurbjörn Árni, Ólafsdóttir Anna Sigríður. The relation between physical activity, fitness, and fatness in adolescents: A

mediation analysis. *Am J Hum Biol* 2016; 28: 584–586.

64. Hinriksdóttir G, Tryggvadóttir Á, Ólafsdóttir AS, et al. Fatness but Not Fitness Relative to the Fat-Free Mass Is Related to C-Reactive Protein in 18 Year-Old Adolescents. *PLOS ONE* 2015; 10: e0130597.

65. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, et al. Low-Grade Inflammation, Obesity, and Insulin Resistance in Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4569–4574.

Discussion générale & Perspectives

La privation de sommeil, l'obésité et le SAOS de l'adolescent sont tous trois à l'origine d'une détérioration de la santé cardio-métabolique, traduite en partie par l'apparition d'une inflammation de bas grade, augmentant les risques de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Lorsque comparés à des adolescents normo-pondérés actifs et sans problèmes de santé connus, les adolescents obèses sévères, étudiés au cours de ce travail, présentent un temps de sommeil plus court de 40 minutes, et d'une durée de 7h30 *vs* 9h, comme pourtant recommandée pour leur âge (Hirshkowitz et *al.*, 2015). Malgré cette durée réduite et la présence du SAOS, le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal sont préservés avec une efficacité du sommeil (temps de sommeil total/temps passé au lit) s'approchant de 90%. Ces résultats sont discordants avec ceux de Chamorro et *al* (2014), Liu et *al* (2008) et Scott et *al* (2016) qui ont montré une diminution du temps de sommeil paradoxal en cas d'obésité, suggérant que le sommeil paradoxal aurait une fonction « anti-obésogène » (Horne, 2015; Liu et *al.*, 2008). Seul le sommeil lent léger est plus faible, mais uniquement chez les filles. L'ensemble de ces données indique que le sommeil des adolescents obèses, contrairement à nos attentes, est récupérateur tant sur le plan physiologique que cognitif. Aucune différence sur la qualité du sommeil et sur les événements respiratoires nocturnes n'a été rapportée par comparaison à des sujets du même âge, confirmant les données de Wing et *al* (2003) qui se sont intéressés à une population obèse plus jeune (enfants pré-pubères). Toutefois, nos résultats méritent d'être complétés puisque, dans cette étude ancillaire, le nombre de sujets contrôles était faible et les enregistrements polysomnographiques ont été réalisés sur une seule nuit, sans que celle-ci ne soit précédée d'une ou plusieurs nuits d'habituation.

Quant aux résultats de notre étude principale, nous avons montré que la prise en charge, associant un reconditionnement à l'effort et un rééquilibrage alimentaire, a augmenté la durée du sommeil d'environ 30 minutes mais a diminué le sommeil lent profond au profit du sommeil paradoxal. Nous pouvons donc penser que le retour à

l'activité physique et les conseils d'hygiène de sommeil dispensés aux jeunes durant l'année ont été bénéfiques, mais la baisse du sommeil lent profond reste inexplicée. En effet, l'exercice physique chronique est reconnu pourtant pour augmenter ce stade de sommeil, en parallèle à une hypersécrétion de GH, en favorisant aussi la récupération physique (Brand *et al.*, 2010; Dworak *et al.*, 2008; Kline *et al.*, 2011). A l'inverse, l'augmentation du sommeil paradoxal confirme les données d'autres études antérieures, conduites chez des sujets comparables, ayant suivi un programme de reconditionnement accompagné (Corgosinho *et al.*, 2015) ou non d'une perte de poids (Mendelson *et al.*, 2016).

Par ailleurs, à propos du SAOS, diagnostiqué à l'entrée de notre étude chez 58% des participants, il a été normalisé chez 46% d'entre eux. Ces résultats divergent légèrement de ceux obtenus par plusieurs auteurs, qui ont rapporté que 62 à 80% d'adolescents obèses normalisent leur SAOS après une prise en charge similaire (Corgosinho *et al.*, 2015; Siegfried *et al.*, 1999; Van Eyck *et al.*, 2018; Van Hoorenbeeck *et al.*, 2012; Verhulst *et al.*, 2009). Ces discordances s'expliquent probablement par une obésité plus sévère et une perte de poids inférieure chez nos adolescents. En effet, malgré une baisse de 11kg à l'issue de la prise en charge, le z-score d'IMC est encore très élevé, équivalent à 3,97, attestant que nos sujets se situent encore dans un grade d'obésité majeure.

Malgré un SAOS qui persiste dans plus de la moitié du groupe, les valeurs basales et post-intervention, que ce soit sur la composition corporelle ou la VO_{2pic} , sont identiques dans les deux groupes (SAOS normalisé et SAOS résiduel). Nous pouvons donc nous interroger sur les raisons pour lesquelles un sujet sur deux n'a pas répondu à la prise en charge par une réduction significative du SAOS. Si l'on se réfère aux travaux de Van Eyck *et al.* (2018), seules les allergies respiratoires, non évaluées dans la présente étude, pourraient expliquer à ce jour l'échec de cette normalisation. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

Dans les deux groupes de sujets avec ou sans SAOS, nos résultats démontrent que les VO_{2picPC} basales, bien que faibles, sont similaires. Pour vérifier si le SAOS était responsable d'une moindre capacité aérobie, comme rapporté par Evans et *al* (2014), nous avons comparé la VO_{2pic} relative à la masse maigre (VO_{2picMM}). Cette dernière apparaît identique dans les deux groupes malgré un z-score d'IMC qui a tendance à être plus élevé dans le groupe SAOS. Nous pouvons donc suggérer que le SAOS n'est pas le facteur responsable de la moindre endurance aérobie. Ces observations ne confirment pas en totalité celles rapportées par Evans et *al* (2014) qui ont mis en évidence, chez des enfants obèses avec un SAOS, une moindre VO_{2pic} à l'exercice maximal en conséquence à un débit cardiaque et une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus faibles et *in fine* à une dysfonction cardiaque chez des enfants obèses avec un SAOS.

De la même manière, en post-intervention, l'amélioration des VO_{2pic} est similaire que les sujets aient normalisé ou non leur SAOS, suggérant que le reconditionnement, lui-même, n'a pas d'effet direct sur la sévérité du SAOS.

De plus, dans notre étude, le risque cardio-métabolique (RCM), évalué par le MetScore, est majoré chez les sujets présentant un SAOS, comparé à celui de leurs pairs sans SAOS. Ce risque est aussi corrélé avec la sévérité du SAOS. Bien qu'il n'existe pas de consensus sur l'association entre SAOS et syndrome métabolique du sujet jeune obèse (Isacco et *al.*, 2017; Koren et *al.*, 2016; Redline et *al.*, 2007; Tauman et *al.*, 2005; Verhulst et *al.*, 2007), nous pouvons suggérer que le RCM plus haut serait dû à une élévation des pressions artérielles systolique et diastolique, elle-même expliquée par la mise en jeu du système nerveux autonome, le SAOS stimulant le système nerveux sympathique. Au-delà de l'élévation des pressions artérielles, des dyslipidémies et une résistance à l'insuline succèdent à la survenue des événements respiratoires au cours du sommeil et sont à l'origine d'une cascade inflammatoire évoluant à bas bruit. Chez le sujet obèse, des mécanismes similaires sont mis en jeu, en raison de l'hypoxie du tissu adipeux, et de l'infiltration macrophagique des adipocytes. Lorsque les deux pathologies, SAOS et obésité, sont présentes, elles se

potentialisent et amplifient les altérations métaboliques (Gozal *et al.*, 2008; Hakim *et al.*, 2015.; Tsaoussoglou *et al.*, 2010), aggravant alors le risque cardio-métabolique. Ces résultats confirment notre hypothèse que le SAOS est un facteur d'aggravation de la santé cardio-métabolique chez l'obèse.

Par ailleurs, une corrélation positive a été retrouvée entre le RCM et les concentrations de CRP. Ce marqueur de l'inflammation est, dans notre groupe SAOS, 11 fois supérieur aux valeurs normales, et est proche de 11 mg/l. Il est, par ailleurs, deux fois plus élevé que celui observé dans le groupe sans SAOS, dont le niveau est malgré tout important (5,2 mg/l). A côté de cette CRP élevée, des hauts niveaux de leptine et des faibles concentrations d'adiponectine ont été mesurés chez tous les sujets, qu'ils soient ou non SAOS. L'inflammation systémique, vecteur d'une dysfonction endothéliale, s'explique essentiellement par le niveau d'obésité à l'admission. En effet, lorsque les valeurs de CRP sont ajustées pour le sexe, la durée de sommeil, l'hypoxie intermittente, la fragmentation du sommeil et l'endurance aérobie, cette relation persiste. Ces données divergent de celles de Tauman *et al* (2004) et de Van Hoorenbeeck *et al* (2012), mais au regard de nos résultats, nous pouvons affirmer que l'obésité sévère prédomine sur les autres facteurs pro-inflammatoires environnementaux et individuels comme la privation de sommeil, le SAOS et la faible endurance aérobie.

Quant aux effets de la prise en charge sur ces paramètres de l'inflammation, nos résultats montrent, malgré la persistance d'une insulino-résistance, une diminution de la CRP qui s'accompagne d'une baisse de la leptinémie et d'une augmentation de l'adiponectinémie chez les sujets SAOS. Par ailleurs, l'amélioration des adaptations physiologiques à l'exercice, traduite par des valeurs de VO_{2pic} plus élevées, expliquerait la diminution de l'inflammation, et ce indépendamment du sexe, de la perte de poids, de l'augmentation de la durée de sommeil, de la diminution de l'hypoxie intermittente et de la fragmentation du sommeil. Ainsi, l'augmentation de l'endurance aérobie *via* la VO_{2pic} , bien que n'ayant pas eu d'effet direct sur la sévérité

du SAOS, améliore la santé cardiovasculaire et métabolique en réduisant les effets néfastes de l'obésité et du SAOS.

Si la perte de poids est fortement recommandée chez les jeunes en situation d'obésité sévère, pour traiter le SAOS et prévenir la morbi-mortalité cardiovasculaire, il n'en reste pas moins que l'introduction ou le maintien de l'une pratique régulière d'activités physiques est préconisé. Un sujet obèse ayant de bonnes adaptations à l'exercice présente moins de risques cardiovasculaires qu'un sujet de poids normal chez lequel ces adaptations seraient plus faibles (Fogelholm, 2010). Compte tenu des bénéfices de cette prise en charge tant sur la durée de sommeil, la prévalence du SAOS, la perte de poids, l'endurance aérobie et l'inflammation systémique, un suivi après ce programme, à plusieurs mois, permettrait de vérifier si l'adolescent a maintenu ses nouvelles habitudes de vie, et d'en mesurer ainsi son efficacité à long terme.

D'autre part, il est reconnu que la dépense énergétique fluctue en fonction des stades de sommeil, étant plus élevée dans le sommeil paradoxal en comparaison à celle mesurée lors du sommeil lent (Boyle et *al.*, 1994; Kayaba et *al.*, 2017). Chez l'adolescent obèse, une quantité insuffisante de sommeil paradoxal est couramment rapportée, questionnant ses effets éventuels sur la dépense énergétique nocturne et sur la prise alimentaire (Awad et *al.*, 2012; Horne, 2015; Liu et *al.*, 2008). Ainsi, une relation inverse, non seulement entre la durée du sommeil paradoxal et la faim, mais aussi la consommation d'aliments à haute teneur glucidique a été rapportée chez des sujets adultes suite à une restriction de sommeil (Shechter et *al.*, 2012). Il en est de même entre la proportion de sommeil paradoxal et la consommation d'aliments gras, évaluée par questionnaire, chez des adolescentes (Awad et *al.*, 2012).

En revanche, la relation dépense énergétique au cours du sommeil paradoxal et prise alimentaire subséquente n'a jamais été évaluée chez l'adolescent, de surcroît obèse.

Ainsi, dans un projet futur, il serait intéressant de tenter de répondre à cette problématique et de mesurer, dans une population jeune, la dépense énergétique

ainsi que les substrats oxydés au cours du sommeil, et ce, par l'utilisation d'une polysomnographie, en chambre calorimétrique à mesure indirecte. La prise alimentaire (quantitative et qualitative) spontanée serait mesurée le lendemain sans qu'aucune pratique physique ne soit réalisée.

Par ailleurs, chez l'adolescent obèse, une augmentation de la proportion de sommeil paradoxal par l'exercice chronique est reconnue (Mendelson et *al.*, 2016; Roche et *al.*, 2018) tandis qu'une élévation de la proportion du sommeil lent profond est rapportée en réponse à un exercice chronique ou aigu et d'intensité élevée, chez l'adolescent sain, quel que soit le niveau de pratique (Brand et *al.*, 2010b, 2010a; Dworak et *al.*, 2008; Suppiah et *al.*, 2015). Ainsi, il serait également intéressant de proposer, aux adolescents obèses, un exercice physique intense, quelques heures précédant la nuit en chambre calorimétrique, afin d'en évaluer les effets sur le sommeil lui-même, mais aussi sur la prise alimentaire subséquente. Si l'exercice, chronique comme aigu, permet d'élever la proportion de sommeil paradoxal chez l'obèse, nous pourrions mettre en exergue que son augmentation, d'une part accroît la dépense énergétique au cours de la nuit, et d'autre part diminue la prise alimentaire et la sélection hédonique des aliments au cours de la journée subséquente.

Conclusion Générale

Au cours de ces travaux, nous avons confirmé la présence d'une privation de sommeil chez les adolescents obèses et une prévalence très élevée du SAOS, représentée chez 58% de nos sujets. Malgré un temps de sommeil réduit, la qualité et l'efficacité du sommeil sont conservées.

Toutefois, il est reconnu que le SAOS, l'obésité et le manque de sommeil sont tous trois à l'origine d'altérations métaboliques, d'une inflammation systémique et de pathologies cardiovasculaires. Ces comorbidités soulignent la nécessité d'une prise en charge précoce, ciblée, pour prévenir l'aggravation de ces troubles. Mais, en amont de toute intervention, il est primordial de prévenir le développement de ces pathologies.

Cependant, malgré un profil inflammatoire élevé chez les jeunes présentant un SAOS, l'obésité très sévère s'est avérée être, dans notre étude, le facteur à l'origine des concentrations alarmantes de CRP à l'admission, indépendamment de la privation de sommeil et du SAOS.

Néanmoins, les résultats montrent que l'intervention de 3^{ème} recours, d'une durée de 9 mois, associant une modification des habitudes alimentaires et un reconditionnement à l'exercice *via* un réentraînement et la pratique d'activités physiques adaptées a augmenté la durée totale de sommeil, la proportion de sommeil paradoxal et a normalisé le SAOS chez près d'un sujet sur deux.

Bien que l'insulino-résistance soit toujours présente en fin de prise en charge, le risque cardio-métabolique, majoré chez les sujets présentant un SAOS et initialement corrélé à la sévérité des événements respiratoires, a significativement diminué.

Enfin, l'amélioration notable du profil inflammatoire en fin de traitement est expliquée par la meilleure endurance aérobie obtenue par l'exercice chronique, indépendamment de la perte de poids et de l'amélioration des paramètres du sommeil. Ces données, très encourageantes, renforcent l'importance de cette prise en charge, non seulement sur le statut pondéral, mais surtout sur l'incidence des comorbidités cardio-métaboliques.

Ainsi, au vu de la forte prévalence, bien que stable, du surpoids et de l'obésité pédiatrique en France, le SAOS devrait faire l'objet d'un dépistage systématique dans la population obèse. Si le Plan National Nutrition Santé (PNNS) met l'accent sur la nutrition et la pratique régulière d'activités physiques, une meilleure sensibilisation aux bénéfices d'un bon sommeil et à l'identification des symptômes évocateurs d'un SAOS dans la population pédiatrique est primordiale.

Enfin, au terme de ces travaux, le reconditionnement à l'exercice physique et la pratique d'activités physiques adaptées s'imposent comme faisant partie intégrante de la prise en charge du patient obèse, en vue de diminuer le risque cardiovasculaire. Cette stratégie thérapeutique améliore la durée ainsi que la qualité du sommeil et diminue la sévérité du SAOS.

Sensibiliser les plus jeunes à l'activité physique régulière apparaît être une démarche évidente pour prévenir l'ensemble de ces troubles et, ainsi, maintenir une santé cardio-métabolique optimale.

Références bibliographiques

- A -

- Aldabal, L., & Bahammam, A. S. (2011). Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 5, 31-43.
- Amin, R. S., Kimball, T. R., Bean, J. A., Jeffries, J. L., Willging, J. P., Cotton, R. T., ... Daniels, S. R. (2002). Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(10), 1395-1399.
- Amin, R. S., Kimball, T. R., Kalra, M., Jeffries, J. L., Carroll, J. L., Bean, J. A., ... Daniels, S. R. (2005). Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *The American Journal of Cardiology*, 95(6), 801-804.
- Amin, R., Somers, V. K., McConnell, K., Willging, P., Myer, C., Sherman, M., ... Daniels, S. (2008). Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension*, 51(1), 84-91.
- Arzt, M., Young, T., Finn, L., Skatrud, J. B., & Bradley, T. D. (2005). Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(11), 1447-1451.
- Asayama, K., Hayashibe, H., Dobashi, K., Uchida, N., Nakane, T., Kodera, K., ... Taniyama, M. (2003). Decrease in Serum Adiponectin Level Due to Obesity and Visceral Fat Accumulation in Children. *Obesity Research*, 11(9), 1072-1079.
- Awad, K. M., Drescher, A. A., Malhotra, A., & Quan, S. F. (2012). Effects of exercise and nutritional intake on sleep architecture in adolescents. *Sleep and Breathing*, 17(1), 117-124.

- B -

- Bagley, E. J., & El-Sheikh, M. (2013). Familial Risk Moderates the Association Between Sleep and zBMI in Children. *Journal of Pediatric Psychology*, 38(7), 775-784.
- Bahrami, E., Mirmoghtadaee, P., Ardalan, G., Zarkesh-Esfahani, H., Tajaddini, M. H., Haghjooy-Javanmard, S., ... Kelishadi, R. (2014). Insulin and leptin levels in overweight and normal-weight Iranian adolescents: The CASPIAN-III study. *Journal of Research in Medical Sciences*, 19(5), 387-390.
- Balagopal, P., George, D., Patton, N., Yarandi, H., Roberts, W. L., Bayne, E., & Gidding, S. (2005). Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: A randomized controlled study in adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 146(3), 342-348.

- Barceló, A., Miralles, C., Barbé, F., Vila, M., Pons, S., & Agustí, A. G. (2000). Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *The European Respiratory Journal*, 16(4), 644-647.
- Barreira, T. V., Schuna, J. M., Mire, E. F., Katzmarzyk, P. T., Chaput, J.-P., Leduc, G., & Tudor-Locke, C. (2015). Identifying children's nocturnal sleep using 24-h waist accelerometry. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47(5), 937-943.
- Bassi, M., Furuya, W. I., Zoccal, D. B., Menani, J. V., Colombari, E., Hall, J. E., ... Colombari, D. S. A. (2015). Control of respiratory and cardiovascular functions by leptin. *Life Sciences*, 125, 25-31.
- Bassi, Mirian, Giusti, H., Leite, C. M., Anselmo-Franci, J. A., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., ... Glass, M. L. (2012). Central leptin replacement enhances chemorespiratory responses in leptin-deficient mice independent of changes in body weight. *European Journal of Physiology*, 464(2), 145-153.
- Bawazeer, N. M., Al-Daghri, N. M., Valsamakis, G., Al-Rubeaan, K. A., Sabico, S. L. B., Huang, T. T.-K., ... Kumar, S. (2009). Sleep duration and quality associated with obesity among Arab children. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(12), 2251-2253.
- Beavers, K. M., Brinkley, T. E., & Nicklas, B. J. (2010). Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 411(0), 785-793.
- Beebe, D. W., Lewin, D., Zeller, M., McCabe, M., MacLeod, K., Daniels, S. R., & Amin, R. (2007). Sleep in overweight adolescents: shorter sleep, poorer sleep quality, sleepiness, and sleep-disordered breathing. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(1), 69-79.
- Beebe, D. W., Simon, S., Summer, S., Hemmer, S., Strotman, D., & Dolan, L. M. (2013). Dietary intake following experimentally restricted sleep in adolescents. *Sleep*, 36(6), 827-834.
- Ben Ounis, O., Elloumi, M., Lac, G., Makni, E., Van Praagh, E., Zouhal, H., ... Amri, M. (2009). Two-month effects of individualized exercise training with or without caloric restriction on plasma adipocytokine levels in obese female adolescents. *Annales D'endocrinologie*, 70(4), 235-241.
- Berry, R. B., Budhiraja, R., Gottlieb, D. J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V. K., ... American Academy of Sleep Medicine. (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. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 8(5), 597-619.
- Berry, R. B., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., Brooks, R., Lloyd, R. M., Vaughn, B. V., & Marcus, C. L. (2015). AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *Journal of Clinical Sleep*

- Medicine*, 11(11), 1253-1254.
- Bhattacharjee, R., Kheirandish-Gozal, L., Spruyt, K., Mitchell, R. B., Promchiarak, J., Simakajornboon, N., ... Gozal, D. (2010). Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(5), 676-683.
- Bhushan, B., Ayub, B., Loghmanee, D. A., & Billings, K. R. (2015). Metabolic alterations in adolescents with obstructive sleep apnea. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 79(12), 2368-2373.
- Bickelmann, A. G., Burwell, C. S., Robin, E. D., & Whaley, R. D. (1956). Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *The American Journal of Medicine*, 21(5), 811-818.
- Binder, S., Rawohl, J., Born, J., & Marshall, L. (2014). Transcranial slow oscillation stimulation during NREM sleep enhances acquisition of the radial maze task and modulates cortical network activity in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7.
- Bisogni, V., Pengo, M. F., Maiolino, G., & Rossi, G. P. (2016). The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. *Journal of Thoracic Disease*, 8(2), 243-254.
- Bloch, C. A., Clemons, P., & Sperling, M. A. (1987). Puberty decreases insulin sensitivity. *The Journal of Pediatrics*, 110(3), 481-487.
- Blüher, S., Panagiotou, G., Petroff, D., Markert, J., Wagner, A., Klemm, T., ... Mantzoros, C. S. (2014). Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity*, 22(7), 1701-1708.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195-204.
- Born, J. (2010). Slow-wave sleep and the consolidation of long-term memory. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11 Suppl 1, 16-21.
- Boyle, P. J., Scott, J. C., Krentz, A. J., Nagy, R. J., Comstock, E., & Hoffman, C. (1994). Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 93(2), 529-535.
- Brage, S., Wedderkopp, N., Ekelund, U., Franks, P. W., Wareham, N. J., Andersen, L. B., & Froberg, K. (2004). Features of the Metabolic Syndrome Are Associated With Objectively Measured Physical Activity and Fitness in Danish Children The European Youth Heart Study (EYHS). *Diabetes Care*, 27(9), 2141-2148.
- Brand, S., Beck, J., Gerber, M., Hatzinger, M., & Holsboer-Trachsler, E. (2010). Evidence of

- favorable sleep-EEG patterns in adolescent male vigorous football players compared to controls. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(2 Pt 2), 465-475.
- Brand, S., Gerber, M., Beck, J., Hatzinger, M., Pühse, U., & Holsboer-Trachsler, E. (2010a). Exercising, sleep-EEG patterns, and psychological functioning are related among adolescents. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(2), 129-140.
- Brand, S., Gerber, M., Beck, J., Hatzinger, M., Pühse, U., & Holsboer-Trachsler, E. (2010b). High Exercise Levels Are Related to Favorable Sleep Patterns and Psychological Functioning in Adolescents: A Comparison of Athletes and Controls. *Journal of Adolescent Health*, 46(2), 133-141.
- Briançon-Marjollet, A., Weiszenstein, M., Henri, M., Thomas, A., Godin-Ribuot, D., & Polak, J. (2015). The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7(1), 1-16.
- Brunetti, L., Rana, S., Lospalluti, M. L., Pietrafesa, A., Francavilla, R., Fanelli, M., & Armenio, L. (2001). Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest*, 120(6), 1930-1935.
- Bulló, M., García-Lorda, P., Megias, I., & Salas-Salvadó, J. (2003). Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Research*, 11(4), 525-531.
- C -
- Cain, N., & Gradisar, M. (2010). Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review. *Sleep Medicine*, 11(8), 735-742.
- Canapari, C. A., Hoppin, A. G., Kinane, T. B., Thomas, B. J., Torriani, M., & Katz, E. S. (2011). Relationship between Sleep Apnea, Fat Distribution, and Insulin Resistance in Obese Children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 7(3), 268-273.
- Cappuccio, F. P., Taggart, F. M., Kandala, N.-B., Currie, A., Peile, E., Stranges, S., & Miller, M. A. (2008). Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*, 31(5), 619-626.
- Carotenuto, M., Bruni, O., Santoro, N., Del Giudice, E. M., Perrone, L., & Pascotto, A. (2006). Waist circumference predicts the occurrence of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents: a questionnaire-based study. *Sleep Medicine*, 7(4), 357-361.
- Carskadon, M. A., Labyak, S. E., Acebo, C., & Seifer, R. (1999). Intrinsic circadian period of adolescent humans measured in conditions of forced desynchrony. *Neuroscience Letters*, 260(2), 129-132.
- Carskadon, M. A., Wolfson, A. R., Acebo, C., Tzischinsky, O., & Seifer, R. (1998). Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days.

- Sleep*, 21(8), 871-881.
- Carter, M. E., Soden, M. E., Zweifel, L. S., & Palmiter, R. D. (2013). Genetic identification of a neural circuit that suppresses appetite. *Nature*, 503(7474), 111-114.
- Cayres, S. U., Agostinete, R. R., de Moura Mello Antunes, B., Lira, F. S., & Fernandes, R. A. (2016). Impact of physical exercise/activity on vascular structure and inflammation in pediatric populations: A literature review. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, 21(3), 99-108.
- Chamorro, R., Algarín, C., Garrido, M., Causa, L., Held, C., Lozoff, B., & Peirano, P. (2014). Night time sleep macrostructure is altered in otherwise healthy 10-year-old overweight children. *International Journal of Obesity*, 38(8), 1120-1125.
- Chaput, Jean-Philippe, & Dutil, C. (2016). Lack of sleep as a contributor to obesity in adolescents: impacts on eating and activity behaviors. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 13(1), 103.
- Chaput, Jean-Philippe, Lambert, M., Gray-Donald, K., McGrath, J. J., Tremblay, M. S., O'Loughlin, J., & Tremblay, A. (2011). Short sleep duration is independently associated with overweight and obesity in Quebec children. *Canadian Journal of Public Health*, 102(5), 369-374.
- Chaput, Jean-Philippe, Tremblay, M. S., Katzmarzyk, P. T., Fogelholm, M., Hu, G., Maher, C., ... ISCOLE Research Group. (2018). Sleep patterns and sugar-sweetened beverage consumption among children from around the world. *Public Health Nutrition*, 1-9.
- Chaput, J.-P., Leduc, G., Boyer, C., Bélanger, P., LeBlanc, A. G., Borghese, M. M., & Tremblay, M. S. (2014). Objectively measured physical activity, sedentary time and sleep duration: independent and combined associations with adiposity in canadian children. *Nutrition & Diabetes*, 4, e117
- Chiang, A. A. (2006). Obstructive sleep apnea and chronic intermittent hypoxia: a review. *The Chinese Journal of Physiology*, 49(5), 234-243.
- Chouchou, F., Pichot, V., Pépin, J. L., Tamisier, R., Celle, S., Maudoux, D., ... PROOF Study Group. (2013). Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood pressure in healthy elderly subjects: the PROOF-SYNAPSE study. *European Heart Journal*, 34(28), 2122-2131, 2131a.
- Claustrat, B. (2009). Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du Sommeil*, 6(1), 12-24.
- Cole T. J., & Lobstein T. (2012). Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric Obesity*, 7(4), 284-294.
- Cook, S., & Kavey, R. E. W. (2011). Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatric Clinics of*

North America, 58(6), 1363-1373.

- Corgosinho, F. C., Ackel-D'Elia, C., Tufik, S., Dâmaso, A. R., de Piano, A., Sanches, P. de L., ... de Mello, M. T. (2015). Beneficial effects of a multifaceted 1-year lifestyle intervention on metabolic abnormalities in obese adolescents with and without sleep-disordered breathing. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 13(3), 110-118.
- Corgosinho, F. C., Dâmaso, A. R., Tufik, S., Piano, A. de, Sanches, P. de L., Campos, R. M. da S., ... Mello, M. T. de. (2015). One year of interdisciplinary therapy decreases predictors and prevalence of sleep-breathing disorder in obese adolescents. *Journal of Health & Biological Sciences*, 3(1), 10-17.
- Costa, D. J., & Mitchell, R. (2009). Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese children: a meta-analysis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 140(4), 455-460.
- Cowie, M. R. (2017). Sleep apnea: State of the art. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 27(4), 280-289. 5
- Crowley, S. J., Cain, S. W., Burns, A. C., Acebo, C., & Carskadon, M. A. (2015). Increased Sensitivity of the Circadian System to Light in Early/Mid-Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(11), 4067-4073.

- D -

- Damianidou, L., Eboriadou, M., Giannopoulos, A., Haidopoulou, K., Markou, K., Tzimou, I., ... Athanassiadou, F. (2013). Reduced exercise capacity in Greek children with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 48(12), 1237-1245.
- de Victo, E. R., Ferrari, G. L. de M., da Silva, J. P., Araújo, T. L., & Matsudo, V. K. R. (2017). Lifestyle indicators and cardiorespiratory fitness in adolescents. *Revista Paulista de Pediatria*, 35(1), 61-68.
- DeBoer, M. D. (2013). Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. *Nutrition*, 29(2), 379-386.
- Deibert, D. C., & DeFronzo, R. A. (1980). Epinephrine-induced insulin resistance in man. *The Journal of Clinical Investigation*, 65(3), 717-721.
- Delattre, J., Beaudoux, J.-L., & Bonnefont-Rousselot, D. (2007). *Radicaux libres et stress oxydant: Aspects biologiques et pathologiques*. Lavoisier.
- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology*, 53(5), 339-346.
- Dement, William, & Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their

- relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 9(4), 673-690.
- Dobrosielski, D. A., Patil, S., Schwartz, A. R., Bandeen-Roche, K., & Stewart, K. J. (2015). Effects of exercise and weight loss in older adults with obstructive sleep apnea. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47(1), 20-26.
- Dopp, J. M., Reichmuth, K. J., & Morgan, B. J. (2007). Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Current Hypertension Reports*, 9(6), 529-534.
- Dr Ramon Arturo Franco, J., Rosenfeld, D. R. M., & Rao, D. M. (2000). Quality of Life for Children with Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 123(1), 9-16.
- Dubern, B., Tounian, P., Medjadhi, N., Maingot, L., Girardet, J.-P., & Boulé, M. (2006). Pulmonary function and sleep-related breathing disorders in severely obese children. *Clinical Nutrition*, 25(5), 803-809.
- Dutt, N., Janmeja, A. K., Mohapatra, P. R., & Singh, A. K. (2013). Quality of life impairment in patients of obstructive sleep apnea and its relation with the severity of disease. *Lung India*, 30(4), 289-294.
- Dworak, M., Wiater, A., Alfer, D., Stephan, E., Hollmann, W., & Strüder, H. K. (2008). Increased slow wave sleep and reduced stage 2 sleep in children depending on exercise intensity. *Sleep Medicine*, 9(3), 266-272.

- E -

- Eisenmann, J. C. (2008). On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovascular Diabetology*, 7, 17.
- Eisenmann, J. C., Ekkekakis, P., & Holmes, M. (2006). Sleep duration and overweight among Australian children and adolescents. *Acta Paediatrica*, 95(8), 956-963.
- Ekstedt, M., Akerstedt, T., & Söderström, M. (2004). Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. *Psychosomatic Medicine*, 66(6), 925-931.
- Engin, A. (2017). Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 960, 305-326.
- Enriori, P. J., Evans, A. E., Sinnayah, P., & Cowley, M. A. (2006). Leptin resistance and obesity. *Obesity*, 14 Suppl 5, 254S-258S.
- Erdim, I., Akcay, T., Yilmazer, R., Erdur, O., & Kayhan, F. T. (2015). Is Metabolic Syndrome Associated with Obstructive Sleep Apnea in Obese Adolescents? *Journal of Clinical*

Sleep Medicine, 11(12), 1371-1376.

Euteneuer, F., Mills, P. J., Rief, W., Ziegler, M. G., & Dimsdale, J. E. (2012). Association of in vivo β -adrenergic receptor sensitivity with inflammatory markers in healthy subjects. *Psychosomatic Medicine*, 74(3), 271-277.

Evans, C. A., Selvadurai, H., Baur, L. A., & Waters, K. A. (2014). Effects of obstructive sleep apnea and obesity on exercise function in children. *Sleep*, 37(6), 1103-1110.

- F -

Fatima, Y., Doi, S. a. R., & Mamun, A. A. (2015). Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(2), 137-149.

Felső, R., Lohner, S., Hollódy, K., Erhardt, É., & Molnár, D. (2017). Relationship between sleep duration and childhood obesity: Systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(9), 751-761.

Firouzi, S., Poh, B. K., Ismail, M. N., & Sadeghilar, A. (2014). Sleep habits, food intake, and physical activity levels in normal and overweight and obese Malaysian children. *Obesity Research & Clinical Practice*, 8(1), e70-78.

Fischer, C. P., Berntsen, A., Perstrup, L. B., Eskildsen, P., & Pedersen, B. K. (2007). Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 17(5), 580-587.

Fogelholm, M. (2010). Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obesity Reviews*, 11(3), 202-221.

- G -

Gislason, T., & Benediktsdóttir, B. (1995). Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest*, 107(4), 963-966.

Goldspink, D. F., & Goldberg, A. L. (1975). Influence of pituitary growth hormone on DNA synthesis in rat tissues. *The American Journal of Physiology*, 228(1), 302-309.

Gozal, D. (1998). Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics*, 102(3 Pt 1), 616-620.

Gozal, David, Capdevila, O. S., & Kheirandish-Gozal, L. (2008). Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(10), 1142-1149.

- Greer, S. M., Goldstein, A. N., & Walker, M. P. (2013). The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. *Nature communications*, 4, 2259.
- Grosfeld, A., Zilberfarb, V., Turban, S., André, J., Guerre-Millo, M., & Issad, T. (2002). Hypoxia increases leptin expression in human PAZ6 adipose cells. *Diabetologia*, 45(4), 527-530.
- Gueugnon, C., Mougin, F., Nguyen, N. U., Bouhaddi, M., Nicolet-Guénat, M., & Dumoulin, G. (2012). Ghrelin and PYY levels in adolescents with severe obesity: effects of weight loss induced by long-term exercise training and modified food habits. *European Journal of Applied Physiology*, 112(5), 1797-1805.
- Gueugnon, C., Mougin, F., Simon-Rigaud, M.-L., Regnard, J., Nègre, V., & Dumoulin, G. (2012). Effects of an in-patient treatment program based on regular exercise and a balanced diet on high molecular weight adiponectin, resistin levels, and insulin resistance in adolescents with severe obesity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 37(4), 672-679.
- Gupta, N. K., Mueller, W. H., Chan, W., & Meininger, J. C. (2002). Is obesity associated with poor sleep quality in adolescents? *American Journal of Human Biology*, 14(6), 762-768.

- H -

- Hakim, F., Kheirandish-Gozal, L., & Gozal, D. (2015). Obesity and Altered Sleep: A Pathway to Metabolic Derangements in Children? *Seminars in Pediatric Neurology*.
- Halliwill, J. R., Morgan, B. J., & Charkoudian, N. (2003). Peripheral Chemoreflex and Baroreflex Interactions in Cardiovascular Regulation in Humans. *The Journal of Physiology*, 552(Pt 1), 295-302.
- Hannon, T. S., Lee, S., Chakravorty, S., Lin, Y., & Arslanian, S. A. (2011). Sleep-disordered breathing in obese adolescents is associated with visceral adiposity and markers of insulin resistance. *International Journal of Pediatric Obesity*, 6(2), 157-160.
- Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685-1695.
- Hart, C. N., Carskadon, M. A., Considine, R. V., Fava, J. L., Lawton, J., Raynor, H. A., ... Wing, R. (2013). Changes in Children's Sleep Duration on Food Intake, Weight, and Leptin. *Pediatrics*, peds.2013-1274.
- HAS. (2011). Haute Autorité de Santé - Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent (actualisation des recommandations 2003).
- Hayes, A. L., Xu, F., Babineau, D., & Patel, S. R. (2011). Sleep Duration and Circulating Adipokine Levels. *Sleep*, 34(2), 147-152.

- He, Q., Wong, T., Du, L., Jiang, Z., Yu, T. I., Qiu, H., ... Wu, J. (2011). Physical activity, cardiorespiratory fitness, and obesity among Chinese children. *Preventive Medicine*, *52*(2), 109-113.
- Heib, D. P. J., Hoedlmoser, K., Anderer, P., Zeitlhofer, J., Gruber, G., Klimesch, W., & Schabus, M. (2013). Slow Oscillation Amplitudes and Up-State Lengths Relate to Memory Improvement. *PLOS ONE*, *8*(12), e82049.
- Heo, J.-Y., Kim, K., Fava, M., Mischoulon, D., Papakostas, G. I., Kim, M.-J., ... Jeon, H. J. (2017). Effects of smartphone use with and without blue light at night in healthy adults: A randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled comparison. *Journal of Psychiatric Research*, *87*, 61-70.
- Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., ... Hillard, P. J. A. (2015). National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*, *1*(1), 40-43.
- Hjorth, M. F., Chaput, J.-P., Damsgaard, C. T., Dalskov, S.-M., Andersen, R., Astrup, A., ... Sjödin, A. (2014). Low Physical Activity Level and Short Sleep Duration Are Associated with an Increased Cardio-Metabolic Risk Profile: A Longitudinal Study in 8-11 Year Old Danish Children. *PLOS ONE*, *9*(8), e104677.
- Hjorth, M. F., Sjödin, A., Dalskov, S.-M., Damsgaard, C. T., Michaelsen, K. F., Biloft-Jensen, A., ... Astrup, A. (2015). Sleep duration modifies effects of free ad libitum school meals on adiposity and blood pressure. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *41*(1), 33-40.
- Hong, S., Dimitrov, S., Pruitt, C., Shaikh, F., & Beg, N. (2014). Benefit of physical fitness against inflammation in obesity: Role of beta adrenergic receptors. *Brain, Behavior, and Immunity*, *39*, 113-120.
- Horne, J. A. (2015). Human REM sleep: influence on feeding behaviour, with clinical implications. *Sleep Medicine*, *16*(8), 910-916.
- Hosogai, N., Fukuhara, A., Oshima, K., Miyata, Y., Tanaka, S., Segawa, K., ... Shimomura, I. (2007). Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*, *56*(4), 901-911.
- Huang, K.-C., Lin, R. C. Y., Kormas, N., Lee, L.-T., Chen, C.-Y., Gill, T. P., & Caterson, I. D. (2004). Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, *28*(4), 470-475.

- I -

- Iantorno, M., Campia, U., Di Daniele, N., Nistico, S., Forleo, G. B., Cardillo, C., & Tesauro, M. (2014). Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 28(2), 169-176.
- Iftikhar, I. H., Kline, C. E., & Youngstedt, S. D. (2014). Effects of Exercise Training on Sleep Apnea: A Meta-analysis. *Lung*, 192(1), 175-184.
- Iiyori, N., Alonso, L. C., Li, J., Sanders, M. H., Garcia-Ocana, A., O'Doherty, R. M., ... O'Donnell, C. P. (2007). Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(8), 851-857.
- INSEE. (2017). Équipement des ménages en biens durables selon différentes caractéristiques en 2016 | Insee.
- Isacco, L., Roche, J., Quinart, S., Thivel, D., Gillet, V., Nègre, V., & Mougin, F. (2017). Cardiometabolic risk is associated with the severity of sleep-disordered breathing in children with obesity. *Physiology & Behavior*, 170, 62-67.

- J -

- Jarrin, D. C., McGrath, J. J., & Drake, C. L. (2013). Beyond sleep duration: distinct sleep dimensions are associated with obesity in children and adolescents. *International Journal of Obesity (2005)*, 37(4), 552-558.
- Jasper, H. H. (1958). The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Javaheri, S., Storfer-Isser, A., Rosen, C. L., & Redline, S. (2011). The Association of Short and Long Sleep Durations with Insulin Sensitivity In Adolescents. *The Journal of pediatrics*, 158(4), 617-623.
- Jennische, E., & Andersson, G. L. (1991). Expression of GH receptor mRNA in regenerating skeletal muscle of normal and hypophysectomized rats. An in situ hybridization study. *Acta Endocrinologica*, 125(6), 595-602.
- Jouvet, M., Michel, F., & Courjon, J. (1959). Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique, (153), 1024.
- Jouvet Michel. (2001). La naissance du concept de sommeil paradoxal comme troisième état du cerveau.

- K -

- Kalak, N., Gerber, M., Kirov, R., Mikoteit, T., Yordanova, J., Pühse, U., ... Brand, S. (2012). Daily Morning Running for 3 Weeks Improved Sleep and Psychological Functioning in Healthy Adolescents Compared With Controls. *Journal of Adolescent Health, 51*(6), 615-622.
- Kalra, M., Inge, T., Garcia, V., Daniels, S., Lawson, L., Curti, R., ... Amin, R. (2005). Obstructive sleep apnea in extremely overweight adolescents undergoing bariatric surgery. *Obesity Research, 13*(7), 1175-1179.
- Kara, T., Narkiewicz, K., & Somers, V. K. (2003). Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiologica Scandinavica, 177*(3), 377-384.
- Kawanishi, N., Yano, H., Yokogawa, Y., & Suzuki, K. (2010). Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exercise Immunology Review, 16*, 105-118.
- Kawano, J., & Arora, R. (2009). The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Journal of the Cardiometabolic Syndrome, 4*(1), 44-49.
- Kayaba, M., Park, I., Iwayama, K., Seya, Y., Ogata, H., Yajima, K., ... Tokuyama, K. (2017). Energy metabolism differs between sleep stages and begins to increase prior to awakening. *Metabolism, 69*, 14-23.
- Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S., & Mantzoros, C. S. (2010). Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. *Annals of internal medicine, 152*(2), 93-100.
- Kenny, P. J. (2011). Reward Mechanisms in Obesity: New Insights and Future Directions. *Neuron, 69*(4), 664-679.
- Kim, J., Hakim, F., Kheirandish-Gozal, L., & Gozal, D. (2011). Inflammatory pathways in children with insufficient or disordered sleep. *Respiratory Physiology & Neurobiology, 178*(3), 465-474.
- Kjeldsen, J. S., Hjorth, M. F., Andersen, R., Michaelsen, K. F., Tetens, I., Astrup, A., ... Sjödin, A. (2014). Short sleep duration and large variability in sleep duration are independently associated with dietary risk factors for obesity in Danish school children. *International Journal of Obesity, 38*(1), 32-39.
- Kline, C. E., Crowley, E. P., Ewing, G. B., Burch, J. B., Blair, S. N., Durstine, J. L., ... Youngstedt, S. D. (2011). The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep, 34*(12), 1631-1640.
- Kline, C. E., Reboussin, D. M., Foster, G. D., Rice, T. B., Strotmeyer, E. S., Jakicic, J. M., ...

- Sleep AHEAD Research Group of the Look AHEAD Research Group. (2016). The Effect of Changes in Cardiorespiratory Fitness and Weight on Obstructive Sleep Apnea Severity in Overweight Adults with Type 2 Diabetes. *Sleep*, 39(2), 317-325.
- Klingenberg, L., Sjödin, A., Holmbäck, U., Astrup, A., & Chaput, J.-P. (2012). Short sleep duration and its association with energy metabolism. *Obesity Reviews*, 13(7), 565-577.
- Klingenberg, Lars, Chaput, J.-P., Holmbäck, U., Visby, T., Jennum, P., Nikolic, M., ... Sjödin, A. (2013). Acute Sleep Restriction Reduces Insulin Sensitivity in Adolescent Boys. *Sleep*, 36(7), 1085-1090.
- Klok, M. D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*, 8(1), 21-34.
- Knutson, K. L., Spiegel, K., Penev, P., & Van Cauter, E. (2007). The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 11(3), 163-178. h
- Koeck, E. S., Barefoot, L. C., Hamrick, M., Owens, J. A., Qureshi, F. G., & Nadler, E. P. (2014). Predicting sleep apnea in morbidly obese adolescents undergoing bariatric surgery. *Surgical Endoscopy*, 28(4), 1146-1152.
- Koenig, J. S., & Thach, B. T. (1988). Effects of mass loading on the upper airway. *Journal of Applied Physiology*, 64(6), 2294-2299.
- Koren, D., Gozal, D., Philby, M. F., Bhattacharjee, R., & Kheirandish-Gozal, L. (2016). Impact of obstructive sleep apnoea on insulin resistance in nonobese and obese children. *The European Respiratory Journal*, 47(4), 1152-1161. 5
- Kostyo, J. L. (1968). Rapid effects of growth hormone on amino acid transport and protein synthesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 148(2), 389-407.
- Kredlow, M. A., Capozzoli, M. C., Hearon, B. A., Calkins, A. W., & Otto, M. W. (2015). The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *Journal of Behavioral Medicine*, 38(3), 427-449.
- Kriketos, A. D., Gan, S. K., Poynten, A. M., Furler, S. M., Chisholm, D. J., & Campbell, L. V. (2004). Exercise Increases Adiponectin Levels and Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes Care*, 27(2), 629-630.

- L -

- La santé des collégiens en France / 2010. Données françaises de l'enquête internationale Health Behaviour in School-aged Children (HBSC). (2010).
- Laberge, L., Petit, D., Simard, C., Vitaro, F., Tremblay, R. E., & Montplaisir, J. (2001). Development of sleep patterns in early adolescence. *Journal of Sleep Research*, 10(1), 59-67.

- Lahmani, M., & Marano, F. (2015). *Les nanosciences (Tome 4) - Nanotoxicologie et nano éthique: Nanotoxicologie et nano éthique*. Humensis.
- Laurie J. Goodyear, P., & Barbara B. Kahn, M. (1998). Exercise, Glucose Transport, and Insulin Sensitivity. *Annual Review of Medicine*, 49(1), 235-261.
- Lavie, L. (2003). Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 7(1), 35-51.
- 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 Medicine Reviews*, 20, 27-45.
- Lavie, P. (1983). Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep*, 6(4), 312-318.
- Lavie, P., Herer, P., & Hoffstein, V. (2000). Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*, 320(7233), 479-482.
- Lee, W., Lee, S.-A., Ryu, H. U., Chung, Y.-S., & Kim, W. S. (2016). Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Relationship with daytime sleepiness, sleep quality, depression, and apnea severity. *Chronic Respiratory Disease*, 13(1), 33-39.
- Leproult, R., & Van Cauter, E. (2010). Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocrine Development*, 17, 11-21.
- Lesser, D. J., Bhatia, R., Tran, W. H., Oliveira, F., Ortega, R., Keens, T. G., ... Davidson Ward, S. L. (2012). Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. *Pediatric Research*, 72(3), 293-298.
- Li, J., Savransky, V., Nanayakkara, A., Smith, P. L., O'Donnell, C. P., & Polotsky, V. Y. (2007). Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 102(2), 557-563.
- Li, J., Thorne, L. N., Punjabi, N. M., Sun, C.-K., Schwartz, A. R., Smith, P. L., ... Polotsky, V. Y. (2005). Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circulation Research*, 97(7), 698-706.
- Liu, X., Forbes, E. E., Ryan, N. D., Rofey, D., Hannon, T. S., & Dahl, R. E. (2008). Rapid Eye Movement Sleep in Relation to Overweight in Children and Adolescents. *Archives of general psychiatry*, 65(8), 924-932.
- Loureiro, C. C., Drummond, M., Winck, J. C., & Almeida, J. (2009). Clinical and polysomnographic characteristics of patients with REM sleep disordered breathing. *Revista Portuguesa De Pneumologia*, 15(5), 847-857.

- Lovren, F., Teoh, H., & Verma, S. (2015). Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(2), 177-183.
- Lucats, L., Bourguignon, M.-P., Féletou, M., Villeneuve, N., & Vilaine, J.-P. (2012). L'approche pharmacologique de la dysfonction endothéliale.
- Ly, J., McGrath, J. J., & Gouin, J.-P. (2015). Poor sleep as a pathophysiological pathway underlying the association between stressful experiences and the diurnal cortisol profile among children and adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, 57, 51-60.

- M -

- Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflammation*, 2013.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294(5544), 1048-1052.
- Maquet, Pierre, Péters, J.-M., Aerts, J., Delfiore, G., Degueudre, C., Luxen, A., & Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383(6596), 163-166.
- Marcus, C. L., Curtis, S., Koerner, C. B., Joffe, A., Serwint, J. R., & Loughlin, G. M. (1996). Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatric Pulmonology*, 21(3), 176-183.
- Mariannowski, P. R., & Monteyrol, D. P.-J. (2017). Recommandations SFORL, 48.
- Martinez, S. M., Tschann, J. M., Greenspan, L. C., Deardorff, J., Penilla, C., Flores, E., ... Butte, N. F. (2014). Is it time for bed? Short sleep duration increases risk of obesity in Mexican American children. *Sleep Medicine*, 15(12), 1484-1489.
- Masquio, D. C. L., de Piano, A., Campos, R. M. S., Sanches, P. L., Carnier, J., Corgosinho, F. C., ... Dâmaso, A. R. (2015). The role of multicomponent therapy in the metabolic syndrome, inflammation and cardiovascular risk in obese adolescents. *The British Journal of Nutrition*, 113(12), 1920-1930.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
- Meier-Ewert, H. K., Ridker, P. M., Rifai, N., Regan, M. M., Price, N. J., Dinges, D. F., & Mullington, J. M. (2004). Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(4), 678-683.

- Mellerio, H., Alberti, C., Druet, C., Capelier, F., Mercat, I., Josserand, E., ... Lévy-Marchal, C. (2012). Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years. *Pediatrics*, *129*(4), e1020-1029.
- Mendelson, M., Borowik, A., Michallet, A.-S., Perrin, C., Monneret, D., Faure, P., ... Flore, P. (2016). Sleep quality, sleep duration and physical activity in obese adolescents: effects of exercise training. *Pediatric Obesity*, *11*(1), 26-32.
- Mendelson, Monique, Lyons, O. D., Yadollahi, A., Inami, T., Oh, P., & Bradley, T. D. (2016). Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial. *The European Respiratory Journal*, *48*(1), 142-150.
- Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences*, *27*(4), 405-412.
- Mirrakhimov, A. E. (2013). Physical exercise related improvement in obstructive sleep apnea. Look for the rostral fluid shift. *Medical Hypotheses*, *80*(2), 125-128.
- Moran, A., Jacobs, D. R., Steinberger, J., Hong, C. P., Prineas, R., Luepker, R., & Sinaiko, A. R. (1999). Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*, *48*(10), 2039-2044.
- Morgenstern, M., Wang, J., Beatty, N., Batemarco, T., Sica, A. L., & Greenberg, H. (2014). Obstructive sleep apnea: an unexpected cause of insulin resistance and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *43*(1), 187-204.
- Morselli, L. L., Guyon, A., & Spiegel, K. (2012). Sleep and metabolic function. *Pflugers Archiv*, *463*(1), 139-160.
- Mosser, D. M., & Edwards, J. P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews. Immunology*, *8*(12), 958-969.
- Munezawa, T., Kaneita, Y., Osaki, Y., Kanda, H., Minowa, M., Suzuki, K., ... Ohida, T. (2011). The Association between Use of Mobile Phones after Lights Out and Sleep Disturbances among Japanese Adolescents: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *Sleep*, *34*(8), 1013-1020.
- Must, A., & Parisi, S. (2009). Sedentary behavior and sleep: paradoxical effects in association with childhood obesity. *International journal of obesity*, *33*(Suppl 1), S82-S86.

- N -

- Nagayoshi, M., Punjabi, N. M., Selvin, E., Pankow, J. S., Shahar, E., Iso, H., ... Lutsey, P. L. (2016). Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Medicine*, *25*, 156-161.
- Nandalike, K., Agarwal, C., Strauss, T., Coupey, S. M., Isasi, C. R., Sin, S., & Arens, R. (2012). Sleep and cardiometabolic function in obese adolescent girls with polycystic ovary

- syndrome. *Sleep Medicine*, 13(10), 1307-1312.
- Narkiewicz, K., Kato, M., Pesek, C. A., & Somers, V. K. (1999). Human obesity is characterized by a selective potentiation of central chemoreflex sensitivity. *Hypertension*, 33(5), 1153-1158.
- Narkiewicz, K., & Somers, V. K. (1999). Obstructive sleep apnea as a cause of neurogenic hypertension. *Current Hypertension Reports*, 1(3), 268-273.
- Newman, A. B., Foster, G., Givelber, R., Nieto, F. J., Redline, S., & Young, T. (2005). Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Archives of Internal Medicine*, 165(20), 2408-2413.
- Nicklas, B. J., You, T., & Pahor, M. (2005). Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *Canadian Medical Association Journal*, 172(9), 1199-1209.
- Nishimura, S., Manabe, I., & Nagai, R. (2009). Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discovery Medicine*, 8(41), 55-60.
- Nofzinger, E. A., Buysse, D. J., Miewald, J. M., Meltzer, C. C., Price, J. C., Sembrat, R. C., ... Moore, R. Y. (2002). Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 5), 1105-1115.
- Norman, J. F., Von Essen, S. G., Fuchs, R. H., & McElligott, M. (2000). Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Research Online*, 3(3), 121-129.

- O -

- O'Donnell, C. P., Tankersley, C. G., Polotsky, V. P., Schwartz, A. R., & Smith, P. L. (2000). Leptin, obesity, and respiratory function. *Respiration Physiology*, 119(2-3), 163-170.
- Ota, H., Tamaki, S., Itaya-Hironaka, A., Yamauchi, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Morioka, T., ... Kimura, H. (2012). Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sciences*, 90(5-6), 206-211.
- Owens, J. A., Dearth-Wesley, T., Lewin, D., Gioia, G., & Whitaker, R. C. (2016). Self-Regulation and Sleep Duration, Sleepiness, and Chronotype in Adolescents. *Pediatrics*, 138(6).

- P -

- Patel, S. R., Zhu, X., Storfer-Isser, A., Mehra, R., Jenny, N. S., Tracy, R., & Redline, S. (2009). Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep*, 32(2), 200-204.
- Patinkin, Z. W., Feinn, R., & Santos, M. (2017). Metabolic Consequences of Obstructive Sleep Apnea in Adolescents with Obesity: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Childhood Obesity*, 13(2), 102-110.

- Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., & Skatrud, J. (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, *284*(23), 3015-3021.
- Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., & Skatrud, J. (2000). Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England Journal of Medicine*, *342*(19), 1378-1384.
- Peters, A., Schweiger, U., Pellerin, L., Hubold, C., Oltmanns, K. M., Conrad, M., ... Fehm, H. L. (2004). The selfish brain: competition for energy resources. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *28*(2), 143-180.
- Polak, J., Shimoda, L. A., Drager, L. F., Undem, C., McHugh, H., Polotsky, V. Y., & Punjabi, N. M. (2013). Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in C57BL/6/J mice: partial improvement with cessation of the exposure. *Sleep*, *36*(10), 1483-1490; 1490A-1490B.
- Powell, F. L., & Garcia, N. (2000). Physiological effects of intermittent hypoxia. *High Altitude Medicine & Biology*, *1*(2), 125-136.
- Prashad, P. S., Marcus, C. L., Maggs, J., Stettler, N., Cornaglia, M. A., Costa, P., ... Barg, F. K. (2013). Investigating Reasons for CPAP Adherence in Adolescents: A Qualitative Approach. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *9*(12), 1303-1313.

- Q -

- Qian, Y., Yi, H., Zou, J., Meng, L., Tang, X., Zhu, H., ... Yin, S. (2016). Independent Association between Sleep Fragmentation and Dyslipidemia in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Scientific Reports*, *6*, 26089.
- Quist, J. S., Sjödin, A., Chaput, J.-P., & Hjorth, M. F. (2016). Sleep and cardiometabolic risk in children and adolescents. *Sleep Medicine Reviews*, *29*, 76-100.

- R -

- Rajan, P., & Greenberg, H. (2015). Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Nature and Science of Sleep*, *7*, 113-125.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, *93*(2), 681-766.
- Redline, S., Tishler, P. V., Schluchter, M., Aylor, J., Clark, K., & Graham, G. (1999). Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *159*(5 Pt 1), 1527-1532.
- Redline, Susan, Storfer-Isser, A., Rosen, C. L., Johnson, N. L., Kirchner, H. L., Emancipator, J., & Kibler, A. M. (2007). Association between Metabolic Syndrome and Sleep-

- disordered Breathing in Adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(4), 401-408.
- Redolfi, S., Yumino, D., Ruttanaumpawan, P., Yau, B., Su, M.-C., Lam, J., & Bradley, T. D. (2009). Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(3), 241-246.
- Reichmuth, K. J., Austin, D., Skatrud, J. B., & Young, T. (2005). Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(12), 1590-1595.
- Roche J, Gillet V, Perret F, & Mougin F. (2018). Obstructive sleep apnea syndrome and sleep architecture in adolescents with severe obesity: effects of a 9-month lifestyle modification program based on regular exercise and a balanced diet. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 15;14(6):967-976.
- Rosen, C. L., Larkin, E. K., Kirchner, H. L., Emancipator, J. L., Bivins, S. F., Surovec, S. A., ... Redline, S. (2003). Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *The Journal of Pediatrics*, 142(4), 383-389.

- S -

- Salazar, J., Martínez, M. S., Chávez, M., Toledo, A., Añez, R., Torres, Y., ... Bermúdez, V. (2014). C-Reactive Protein: Clinical and Epidemiological Perspectives. *Cardiology Research and Practice*, 2014.
- Savransky, V., Jun, J., Li, J., Nanayakkara, A., Fonti, S., Moser, A. B., ... Polotsky, V. Y. (2008). Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearyl coenzyme A desaturase. *Circulation Research*, 103(10), 1173-1180.
- Schäfer, H., Pauleit, D., Sudhop, T., Gouni-Berthold, I., Ewig, S., & Berthold, H. K. (2002). Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*, 122(3), 829-839.
- Schini-Kerth, V. (2012). La dysfonction endothéliale : caractérisation, mécanismes impliqués et conséquences potentielles sur la fonction vasculaire.
- Schipper, H. S., Nuboer, R., Prop, S., van den Ham, H. J., de Boer, F. K., Kesmir, Ç., ... Kalkhoven, E. (2012). Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14++ monocytes. *Diabetologia*, 55(10), 2800
- Scott, B., Johnson, R. F., & Mitchell Md, R. B. (2016). Obstructive Sleep Apnea: Differences between Normal-Weight, Overweight, Obese, and Morbidly Obese Children.

- Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 154(5), 936-943.
- Seneviratne, U., & Puvanendran, K. (2004). Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Medicine*, 5(4), 339-343.
- Sengul, Y. S., Ozalevli, S., Oztura, I., Itil, O., & Baklan, B. (2011). The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep & Breathing*, 15(1), 49-56.
- Shechter, A., O'Keeffe, M., Roberts, A. L., Zammit, G. K., RoyChoudhury, A., & St-Onge, M.-P. (2012). Alterations in sleep architecture in response to experimental sleep curtailment are associated with signs of positive energy balance. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 303(9), R883-889.
- Shelton KE, Woodson H, Gay S, & Suratt PM. (s. d.). Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. - PubMed - NCBI.
- Siegfried, W., Siegfried, A., Rabenbauer, M., & Hebebrand, J. (1999). Snoring and Sleep Apnea in Obese Adolescents: Effect of Long-term Weight Loss-Rehabilitation. *Sleep and Breathing*, 3(03), 083-088.
- Simon, C., Brandenberger, G., & Follenius, M. (1987). Ultradian oscillations of plasma glucose, insulin, and C-peptide in man during continuous enteral nutrition. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64(4), 669-674.
- Simon, C., Brandenberger, G., Saini, J., Ehrhart, J., & Follenius, M. (1994). Slow oscillations of plasma glucose and insulin secretion rate are amplified during sleep in humans under continuous enteral nutrition. *Sleep*, 17(4), 333-338.
- Späth-Schwalbe, E., Gofferje, M., Kern, W., Born, J., & Fehm, H. L. (1991). Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biological Psychiatry*, 29(6), 575-584.
- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354(9188), 1435-1439.
- Spiegel, Karine, Knutson, K., Leproult, R., Tasali, E., & Van Cauter, E. (2005). Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 99(5), 2008-2019.
- Spiegel, Karine, 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. *Annals of Internal Medicine*, 141(11), 846-850.
- Spitaler, M. M., & Graier, W. F. (2002). Vascular targets of redox signalling in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 45(4), 476-494.

- Stylianou, C., Galli-Tsinopoulou, A., Farmakiotis, D., Rouso, I., Karamouzis, M., Koliakos, G., & Nousia-Arvanitakis, S. (2007). Ghrelin and leptin levels in obese adolescents. Relationship with body fat and insulin resistance. *Hormones*, 6(4), 295-303.
- Sundaram, S. S., Sokol, R. J., Capocelli, K. E., Pan, Z., Sullivan, J. S., Robbins, K., & Halbower, A. C. (2014). Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Pediatrics*, 164(4), 699-706.e1.
- Suppiah, H. T., Low, C. Y., & Chia, M. (2015). Effects of sports training on sleep characteristics of Asian adolescent athletes. *Biological Rhythm Research*, 46(4), 523-536.

- T -

- Tamisier, R., Pépin, J. L., Rémy, J., Baguet, J. P., Taylor, J. A., Weiss, J. W., & Lévy, P. (2011). 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *The European Respiratory Journal*, 37(1), 119-128.
- Tan, K. C. B., Chow, W.-S., Lam, J. C. M., Lam, B., Wong, W.-K., Tam, S., & Ip, M. S. M. (2006). HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*, 184(2), 377-382.
- Tauman, R., Ivanenko, A., O'Brien, L. M., & Gozal, D. (2004). Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*, 113(6), e564-569.
- Tauman, R., O'Brien, L. M., Ivanenko, A., & Gozal, D. (2005). Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics*, 116(1), e66-73.
- Thivel, D., Malina, R. M., Isacco, L., Aucouturier, J., Meyer, M., & Duché, P. (2009). Metabolic syndrome in obese children and adolescents: dichotomous or continuous? *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 7(6), 549-555.
- Touchette, É., Petit, D., Tremblay, R. E., Boivin, M., Falissard, B., Genolini, C., & Montplaisir, J. Y. (2008). Associations Between Sleep Duration Patterns and Overweight/Obesity at Age 6. *Sleep*, 31(11), 1507-1514.
- Tran, K. D., Nguyen, C. D., Weedon, J., & Goldstein, N. A. (2005). Child Behavior and Quality of Life in Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 131(1), 52-57.
- Tsaoussoglou, M., Bixler, E. O., Calhoun, S., Chrousos, G. P., Sauder, K., & Vgontzas, A. N. (2010). Sleep-disordered breathing in obese children is associated with prevalent excessive daytime sleepiness, inflammation, and metabolic abnormalities. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(1), 143-150.
- Tsiros, M. D., Coates, A. M., Howe, P. R. C., Walkley, J., Hills, A. P., Wood, R. E., & Buckley, J. D. (2016). Adiposity is related to decrements in cardiorespiratory fitness in obese and

normal-weight children. *Pediatric Obesity*, 11(2), 144-150.

- U -

Unnikrishnan, D., Jun, J., & Polotsky, V. (2015). Inflammation in Sleep Apnea: An Update. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 16(1), 25-34.

- V -

Van Cauter, E., Blackman, J. D., Roland, D., Spire, J. P., Refetoff, S., & Polonsky, K. S. (1991). Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *Journal of Clinical Investigation*, 88(3), 934-942.

Van den Bulck, J. (2007). Adolescent Use of Mobile Phones for Calling and for Sending Text Messages After Lights Out: Results from a Prospective Cohort Study with a One-Year Follow-Up. *Sleep*, 30(9), 1220-1223.

Van Eyck, A. V., Hoorenbeeck, K. V., Winter, B. Y. D., Gaal, L. V., Backer, W. D., & Verhulst, S. L. (2017). Sleep-disordered breathing, systemic adipokine secretion, and metabolic dysregulation in overweight and obese children and adolescents. *Sleep Medicine*, 30, 52-56.

Van Eyck, A. V., & Verhulst, S. (2018). Sleep-Disordered Breathing and Sleep Duration in Childhood Obesity. In *Pediatric Obesity* (p. 497-509). Humana Press, Cham.

Van Eyck, A., De Guchtanaere, A., Van Gaal, L., De Backer, W., Verhulst, S. L., & Van Hoorenbeeck, K. (2018). Clinical Predictors of Residual Sleep Apnea after Weight Loss Therapy in Obese Adolescents. *The Journal of Pediatrics*.

Van Eyck, A., Van Hoorenbeeck, K., De Winter, B. Y., Ramet, J., Van Gaal, L., De Backer, W., & Verhulst, S. L. (2014). Sleep-disordered breathing and C-reactive protein in obese children and adolescents. *Sleep & Breathing*, 18(2), 335-340.

Van Hoorenbeeck, K., Franckx, H., Debode, P., Aerts, P., Ramet, J., Van Gaal, L. F., ... Verhulst, S. L. (2013). Metabolic disregulation in obese adolescents with sleep-disordered breathing before and after weight loss. *Obesity*, 21(7), 1446-1450.

Van Hoorenbeeck, Kim, Franckx, H., Debode, P., Aerts, P., Wouters, K., Ramet, J., ... Verhulst, S. L. (2012). Weight loss and sleep-disordered breathing in childhood obesity: effects on inflammation and uric acid. *Obesity*, 20(1), 172-177.

Verhulst, S. L., Schrauwen, N., Haentjens, D., Rooman, R. P., Van Gaal, L., De Backer, W. A., & Desager, K. N. (2007). Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 150(6), 608-612.

Verhulst, S. L., Schrauwen, N., Haentjens, D., Rooman, R. P., Van Gaal, L., De Backer, W. A.,

- & Desager, K. N. (2008). Sleep-disordered breathing and systemic inflammation in overweight children and adolescents. *International Journal of Pediatric Obesity*, 3(4), 234-239.
- Verhulst, Stijn L., Franckx, H., Van Gaal, L., De Backer, W., & Desager, K. (2009). The Effect of Weight Loss on Sleep-disordered Breathing in Obese Teenagers. *Obesity*, 17(6), 1178-1183.
- Verhulst, Stijn L., Schrauwen, N., Haentjens, D., Suys, B., Rooman, R. P., Van Gaal, L., ... Desager, K. N. (2007). Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Archives of Disease in Childhood*, 92(3), 205-208.
- Vincent, H. K., Shanely, R. A., Stewart, D. J., Demirel, H. A., Hamilton, K. L., Ray, A. D., ... Powers, S. K. (2002). Adaptation of upper airway muscles to chronic endurance exercise. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(3), 287-293.
- Virdis, A. (2016). Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 23(2), 83-85.
- Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., & Harris, T. B. (2001). Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*, 107(1), E13.

- W -

- Walker, M. P. (2009). The Role of Slow Wave Sleep in Memory Processing. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(2 Suppl), S20-S26.
- Wang, N., Khan, S. A., Prabhakar, N. R., & Nanduri, J. (2013). Impairment of pancreatic β -cell function by chronic intermittent hypoxia. *Experimental Physiology*, 98(9), 1376-1385.
- Watson, S. E., Li, Z., Tu, W., Jalou, H., Brubaker, J. L., Gupta, S., ... Hannon, T. S. (2014). Obstructive sleep apnoea in obese adolescents and cardiometabolic risk markers. *Pediatric Obesity*, 9(6), 471-477.
- Weaver, E., Gradisar, M., Dohnt, H., Lovato, N., & Douglas, P. (2010). The Effect of Presleep Video-Game Playing on Adolescent Sleep. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6(2), 184-189.
- Wells, J. C. K., Hallal, P. C., Reichert, F. F., Menezes, A. M. B., Araújo, C. L. P., & Victora, C. G. (2008). Sleep patterns and television viewing in relation to obesity and blood pressure: evidence from an adolescent Brazilian birth cohort. *International Journal of Obesity* (2005), 32(7), 1042-1049.
- White, L. H., Motwani, S., Kasai, T., Yumino, D., Amirthalingam, V., & Bradley, T. D. (2014). Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without

obstructive sleep apnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 192, 17-22.

White, Laura H, & Bradley, T. D. (2013). Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *The Journal of Physiology*, 591(Pt 5), 1179-1193.

Wing, Y., Hui, S., Pak, W., Ho, C., Cheung, A., Li, A., & Fok, T. (2003). A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Archives of Disease in Childhood*, 88(12), 1043-1047.

Wing, Y. K., Li, S. X., Li, A. M., Zhang, J., & Kong, A. P. S. (2009). The Effect of Weekend and Holiday Sleep Compensation on Childhood Overweight and Obesity. *Pediatrics*, 124(5), e994-e1000.

Wood, B., Rea, M. S., Plitnick, B., & Figueiro, M. G. (2013). Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression. *Applied Ergonomics*, 44(2), 237-240.

- Y -

Ye, J. (2009). Emerging Role of Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Insulin Resistance. *International journal of obesity (2005)*, 33(1), 54-66.

You, T., & Nicklas, B. J. (2006). Chronic inflammation: role of adipose tissue and modulation by weight loss. *Current Diabetes Reviews*, 2(1), 29-37.

- Z -

Zamarrón, C., Morete, E., & Matias, F. del C. (2012). Obstructive Sleep Apnoea Syndrome as a Systemic Low-Grade Inflammatory Disorder.

Zerah, F., Harf, A., Perlemuter, L., Lorino, H., Lorino, A.-M., & Atlan, G. (1993). Effects of Obesity on Respiratory Resistance. *CHEST*, 103(5), 1470-1476.

Zhu, Y., Li, A. M., Au, C. T., Kong, A. P. S., Zhang, J., Wong, C. K., ... Wing, Y. K. (2015). Association between sleep architecture and glucose tolerance in children and adolescents. *Journal of Diabetes*, 7(1), 10-15.

Annexe

CARDIOMETABOLIC RISK IS ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF
SLEEP-DISORDED BREATHING IN CHILDREN WITH OBESITY

Isacco L., Roche J., Quinart S., Thivel D., Gillet V., Nègre V., Mougin F.

Publié dans: Physiology & Behavior

Ce travail a fait l'objet de communications orales à:

Le Congrès du Sommeil, Lille, 22-24 Novembre 2014. Médecine du Sommeil 2015, **12**
(1) : 11–12

XVII^{èmes} Journées d'Etudes Francophones en Activités Physiques Adaptées, Besançon,
28-30 Novembre 2014.

RESUME

CONTEXTE. La progression alarmante de l'obésité pédiatrique est associée au développement de troubles respiratoires du sommeil (TRS), ces deux pathologies étant à l'origine de conséquences comparables sur la santé cardio-métabolique. *A contrario*, le niveau d'activité physique (NAP) peut contrebalancer ces troubles du sommeil et perturbations métaboliques. L'objectif de l'étude a été d'évaluer, d'une part, la relation entre le syndrome métabolique et les TRS, et d'autre part, l'impact de la sévérité des TRS sur le score de risque cardio-métabolique (MetScore) et le NAP chez des enfants obèses.

METHODES. Les stades de développement pubertaire (Tanner), les caractéristiques anthropométriques (poids, taille, IMC, tour de taille, index d'adiposité) et cardio-métaboliques (pressions artérielles systolique et diastolique, profils lipidique et glycémique) ont été mesurés chez 83 enfants obèses (âge moyen : 10,7 ans \pm 2,7 ans). Le NAP a été mesuré au cours d'un « step test » et d'entretiens, et les TST par polygraphie ventilatoire ambulatoire. La présence ou l'absence de syndrome métabolique (SM) a été contrôlée, et le MetScore a été calculé en fonction de l'IMC (MetScore_{IMC}) et du tour de taille (MetScore_{TT}).

RESULTATS. Les enfants obèses, avec (61,4 %), et sans (38,6 %) syndrome métabolique présentent des TRS de même sévérité. Cette sévérité est associée à des niveaux d'insuline élevés, et au MetScore_{IMC} et au MetScore_{TT}. En revanche, aucune relation entre les TRS et le NAP n'a été observée.

CONCLUSION. Dans un contexte où aucun consensus sur le seuil diagnostique des troubles respiratoires du sommeil chez les enfants n'existe, nos résultats suggèrent que la sévérité des troubles respiratoires du sommeil a une influence sur les facteurs de risque cardio-métabolique. Des études ultérieures sont nécessaires pour explorer les associations entre le niveau d'activité physique et les troubles métaboliques et du sommeil chez les enfants obèses.



Contents lists available at ScienceDirect

Physiology & Behavior



Cardiometabolic risk is associated with the severity of sleep-disordered breathing in children with obesity



Laurie Isacco ^{a,b,c,1}, Johanna Roche ^{a,b,c,1}, Sylvain Quinart ^{a,d}, David Thivel ^{e,f}, Valérie Gillet ^c,
Véronique Nègre ^d, Fabienne Mougín ^{a,b}

^a EA3920, Exercise Performance Health Innovation Platform, University of Bourgogne Franche-Comte, France, CHRU Jean Minjoz, Boulevard Fleming, F-25000 Besançon, France

^b Sports Science Faculty, University of Bourgogne Franche-Comte, France, 31 chemin de l'Épitahe, F-25000 Besançon, France

^c Sleep and Health Medicine Center, Franois, France, Ellipse, 9 chemin des quatre Journaux, 25770 Franois, France

^d Pediatric Obesity Prevention and Rehabilitation Department, Besançon, France, RéPPOP-FC-CHRU St Jacques, 2 place St Jacques, F-25000, Besançon cedex, France

^e Laboratory of the Metabolic Adaptations to Exercise under Physiological and Pathological Conditions (AME2P), UE3533, Clermont Auvergne University, Clermont-Ferrand, Campus Universitaire des Cèzeaux, 5 impasse Amélie Murat, 63178 Aubière cedex, France

^f Auvergne Research Center for Human Nutrition (CRNH), 58 Rue Montalembert, 63009 Clermont-Ferrand, France

HIGHLIGHTS

- SDB severity increases cardiometabolic risk scores in obese children.
- Central obesity may be an additional cardiometabolic risk factor.
- Physical activity level is not associated with cardiometabolic risk scores.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 June 2016

Received in revised form 15 December 2016

Accepted 15 December 2016

Available online 16 December 2016

Keywords:

Obesity
Children
MetScore
Physical activity
Sleep

ABSTRACT

Background: The alarming progression of pediatric obesity is associated with the development of sleep-disordered breathing (SDB), and both exhibit similar adverse cardiometabolic health outcomes. Physical activity level (PAL) may counteract sleep and metabolic disturbances. The present study investigates i) the association between the metabolic syndrome in childhood obesity and SDB, ii) the impact of SDB severity on cardiometabolic risk scores and PAL in children with obesity.

Methods: Maturation status (Tanner stages), anthropometric (height, weight, body mass index, waist circumference, body adiposity index) and cardiometabolic characteristics (systolic and diastolic blood pressure, lipid and glycemic profiles) were assessed in 83 obese children (mean \pm SD, age: 10.7 \pm 2.7 years). PAL and SDB were investigated with a step test and interviews, and an overnight sleep monitor, respectively. The presence or absence of metabolic syndrome (MS) was established and continuous cardiometabolic risk scores were calculated (MetScore_{BMI} and MetScore_{WC}).

Results: Obese children with (61.4%) and without (38.6%) MS present similar SDB. SDB severity is associated with increased insulin concentrations, MetScore_{BMI} and MetScore_{WC} ($p < 0.05$) in obese children. There is no association between SDB and PAL.

Conclusions: In a context where no consensus exists for SDB diagnosis in children, our results suggest the influence of SDB severity on cardiometabolic risk factors. Further studies are needed to explore the association between PAL and both metabolic and sleep alterations in obese children.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

Corresponding author at: EA3920 and EPSI Platform, 31 chemin de l'Épitahe, 25000 Besançon, France.

E-mail addresses: laurie.isacco@univ-fcomte.fr (L. Isacco), johanna.roche@edu.univ-fcomte.fr (J. Roche), s.quinart@free.fr (S. Quinart), thiveldavid@hotmail.com (D. Thivel), vgillet@ellipse-sommeil.org (V. Gillet), veronique-negre@wanadoo.fr (V. Nègre), fabienne.mougin-guillaume@univ-fcomte.fr (F. Mougín).

¹ These two authors have contributed equally to the work and must be considered as two first authors.

1. Introduction

The alarming progression of pediatric obesity is associated with the development of a plethora of metabolic, respiratory, inflammatory and cardiovascular complications. Sleep-disordered breathing (SDB) is an important respiratory comorbidity of obesity [1] and both exhibit similar adverse cardiometabolic health outcomes. Indeed, it has been well documented that obesity, and especially abdominal adiposity, leads to

increased fasting glucose, insulin and lipid concentrations, blood pressure and a greater prevalence of metabolic syndrome (MS) in obese pediatric subjects [2–5]. Similarly, SDB induces chronic intermittent hypoxia affecting body functioning [6,7] and leading to sympathetic over-activity and increased systemic inflammation, oxidative stress, insulin-resistance, dyslipidemia, hypertension and atherosclerosis [6–10]. Since SDB and obesity independently favor cardiometabolic comorbidities, it seems relevant to investigate whether SDB is an additional risk factor for metabolic disturbances in obese pediatric population. Some authors have observed an interaction between SDB and metabolic abnormalities in overweight and obese children and adolescents [11]. In their analysis, Redline and collaborators found that 70% of adolescents with sleep disturbances are overweight, with about 59% of them also presenting MS [12]. Similarly, the prevalence of sleep disturbances was high in obese youths, and was associated with increased cardiometabolic risks [13,14]. Recently, Koren et al. underlined that while obesity appears to be the main favoring factor for insulin-resistance, sleep disturbances also contributed in a smaller but clinically relevant proportion to its development in children [15]. The previously cited studies used a dichotomous definition of MS, or considered some of its components individually, which may limit their interpretation [4,16]. To the best of our knowledge, only one study has identified sleep duration as a predictor of cardiometabolic risk score in obese adolescents, but no data were available on SDB [17]. Moreover, while the literature describes the negative effects of SDB on metabolic risks, it remains unclear whether its severity may affect obesity and metabolic indicators among youth.

SDB and/or inadequate sleep duration can also alter quality of life through excessive daytime sleepiness [18,19], which in turns favors over-consumption, sedentary behaviors, decreased physical activity level (PAL) and subsequently, weight gain [20]. On the other hand, PAL is known to be an important behavioral component to independently counteract metabolic and sleep disturbances [21–27]. To the best of our knowledge, there are no available data regarding the potential association between PAL and SDB severity in children with obesity. Therefore, the aim of this study was to investigate i) the association between the metabolic syndrome in childhood obesity and SDB, ii) the influence of SDB severity on cardiometabolic risk scores and PAL in obese children.

2. Material and Methods

2.1. Subjects

One hundred obese children (58 girls and 42 boys) were studied with a mean age (\pm SD) of 11.4 ± 2.7 (range 5–17 y). Obesity was defined as a body mass index (BMI) above the 97th percentile for age and sex according to the relevant national curves [28]. The participants were recruited as part of the pediatric medical consultations of the Prevention and Management Pediatric Obesity Network of Besançon (France).

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes, Est-II, France, n°2015-A00763-46). All participants and their parents or legal guardians were fully informed of the experimental procedures and gave written informed consent.

2.2. Experimental procedures and measurements

After a medical exam performed by a pediatrician to ensure that the participant had the ability to complete the whole protocol, the included subjects underwent different assessments on the same day: i) anthropometric characteristics and maturation status; ii) blood sample and blood pressure; iii) physical activity level; iv) sleep-disordered breathing.

2.2.1. Anthropometric measurements

Body mass was measured to the nearest 0.1 kg using a calibrated scale and height was determined to the nearest 0.01 m using a standing stadiometer. Body mass and height were measured bare-foot while wearing underwear. Body mass index (BMI) was calculated as body mass divided by height squared ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$). Waist circumference (WC) was measured to the nearest 0.5 cm in a standing position with a standard nonelastic tape that was applied horizontally midway between the last rib and the superior iliac crest. Based on the body adiposity index (BAI), BAI-waist circumference (BAIwc) was calculated to estimate total body fat percentage: $\text{BAIwc} = (\text{WC} / (\text{height})^{1.5}) - 18$ [29]. The validity of BAI as a proxy for body fat has been shown in obese children and adolescents [30]. BMI z-score was calculated for age and sex reference values adapted to the French pediatric population [31].

2.2.2. Maturation assessment

Tanner stages were determined from self-reported assessment based on pubic hair and sexual character development [32]. An investigator of the study explained the method to the children and parents and the children were assisted by their parents while completing the questionnaire.

2.2.3. Blood pressure measurement

Systolic and diastolic blood pressures (SBP and DPB, respectively) were measured in a seated position using an auditory stethoscope with a blood pressure cuff adapted to the arm circumference (Column Trimline graduated in mm Hg, blood pressure cuff Welch Allyn).

2.2.4. Blood sample collection

Blood was collected via an antecubital vein after an overnight fast (12-hours). Samples were centrifuged (4000g for 10 min at 4 °C) and plasma was transferred into plastic tubes and kept at -80 °C until analysis. Plasma glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides (TG) concentrations were determined by enzymatic methods. Plasma insulin concentrations were measured by chemoluminescence. Homeostasis model-assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated using the following formula: $\text{fasting insulin (mUI/L)} * \text{fasting glucose (mmol/L)} / 22.5$. The intra-assay coefficients of glucose, HDL-C, LDL-C, TG and insulin were 1.8%, 0.8%, 1.0%, 1.0% and 2.3%, respectively.

2.2.5. Physical activity

After a 30-min rest and a light snack (cereal bars, fruit and water; approximately 200 kcal) following the blood sample collection, participants were equipped with a heart rate monitor (RS800CX Polar) and their physical activity level (PAL) was assessed by a step-test currently used in French clinical practice and validated in overweight and obese children and adolescents [33].

Each subject was informed about how to perform the step-test and had a pre-test familiarization period of 30 s. After 1 min rest, initial heart rate (HR) and BP were recorded. Then, subjects went up and down a 2-step apparatus (each step was 20 cm height) for 4 min at a rate of 92 steps $\cdot\text{min}^{-1}$ (metronome). At the end of the test, BP was measured and final HR was recorded.

HR variation (ΔHR) was calculated by subtracting initial HR from final HR. Participants with a ΔHR ≥ 59 bpm were considered as “active” and those with $\Delta\text{HR} < 59$ bpm were considered as “inactive” [33].

Additionally, standardized interviews, with parents' attendance, were conducted in the routine setting to estimate children's PAL (hours/week). The interview lasted for approximately 20 min, covered the preceding 7 days and was based on the validated physical activity questionnaire for children [34]. Interviews included questions about everyday life activities, and their duration and frequency (personal care, meals, transportation, physical education at school, leisure physical activities, sport activities, etc.).

2.2.6. Sleep-disordered breathing

Once these different measurements were completed, participants and their parents were instructed by a pediatrician on how to use an overnight sleep monitor. On the night following the step test, from 8 pm to 8 am on a weekday, monitoring was performed at home using a portable Somnocheck device (Weinmann GmbH, Hamburg, Germany). Previous studies have used overnight sleep monitors in children and adults to detect SDB [1,35,36].

The technology is a type 3 monitor designed to measure and record 5 diagnostic parameters: percutaneous oxygen saturation, heart rate, pressure-based airflow, respiratory effort and body position. Peripheral oxygen saturation and heart rate were both recorded by pulse oximetry, pressure-based airflow by nasal cannula, respiratory effort by two belts containing piezoelectric sensors adjusted to the subject's thorax and abdomen, and body position by a position sensor integrated in the device and worn mid-sternum.

Children and parents were instructed on how to wear the equipment as well as how to relocate the sensors if the lost signal alarm sounded. All recordings were downloaded from the monitor, stored in a computer, and scored in 5-min periods by an experienced board-certified sleep physician according to the criteria of the American Academy of Sleep Medicine [37]. Recordings shorter than 4 h of artifact-free tracings were discarded.

Apnea was defined as $\geq 90\%$ reduction airflow for at least the duration of 2 breaths and hypopnea was defined as $\geq 30\%$ reduction airflow for at least 2 breaths associated with $\geq 3\%$ fall in oxygen saturation [37]. Sleep time was estimated from visual inspection of sleep records [1]. Apnea and hypopnea index (AI and HI, respectively; events per hour) were determined by dividing the number of apnea and hypopnea events, respectively, by estimated sleep (hours). Apnea-hypopnea index (AHI; events per hour) was determined by dividing the number of respiratory events by estimated sleep (hours).

2.3. Metabolic syndrome detection

The presence or absence of MS was based on the criteria of Chen et al. using thresholds adapted to the French population [4,38].

Metabolic syndrome was considered to be present when a child presented at least 3 of the following criteria: (1) BMI ≥ 97 th percentile [28]; (2) SBP or DBP ≥ 90 th percentile [39]; (3) HDL-C ≤ 0.4 g·L⁻¹ [40]; (4) triglycerides ≥ 1 g·L⁻¹ in children ≤ 10 years and ≥ 1.3 g·L⁻¹ in those ≥ 10 years [40]; and (5) fasting glucose ≥ 1.1 g·L⁻¹ and fasting insulin ≥ 75 th percentile [41].

2.4. Cardiometabolic risk scores

Two continuous cardiometabolic risk scores (MetScore_{BMI} and MetScore_{WC}) were calculated according to previous studies [4,42,43]. Z-scores of the 6 following variables were calculated: fasting insulin and glucose, TG, HDL-C, BMI (or WC), and SBP and DBP average. Each z-score was obtained by subtracting the sample mean from the individual value divided by the standard deviation (SD) of the sample mean: z-score = (individual value - sample mean) / SD.

The 6 z-scores were then summed, except for HDL-C z-score which was deducted because of its decreased health risk with higher values [17], and then divided by 6 to create a continuous cardiometabolic risk score (MetScore_{BMI} and MetScore_{WC}).

2.5. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistica software (version 8.00, Tulsa, Okla., USA). Data are presented as mean \pm standard deviation (SD), with a level of significance set at $p < 0.05$. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test the assumption of distribution normality for quantitative parameters. Mann-Whitney tests were performed to

compare anthropometric, metabolic, sleep and physical activity data between the children diagnosed with and without MS.

To discriminate the extreme values, AHI data were stratified within inter- and intra-quartiles corresponding to the lowest 25% (quartile 1: Group 1; AHI ≤ 2), the 50% intermediate (quartile 2 + quartile 3 = Group 2; 2 b AHI b 8) and the highest 25% (quartile 4 = Group 3; AHI ≥ 8) of the AHI distribution. Other analyzes were performed to see whether using a threshold lower than 8 events per hour for the third group led to similar results. The Kruskal-Wallis test was used to compare outcomes between groups and appropriate post-hoc tests were performed as appropriate (Dunn tests).

Spearman's rank-correlation was performed to assess the association between AHI and the children's anthropometric, metabolic, sleep and physical activity characteristics.

3. Results

Due to drop-out or incomplete data collection, 83 children (34 boys and 49 girls) were considered for analysis, with a mean age (\pm SD) of 10.7 ± 2.7 years (range 6–16 y). There was no difference in age and Tanner stages between obese children with and without MS. No significant difference was observed between boys and girls for all variables and thus data were pooled.

3.1. Comparison between children with and without metabolic syndrome

Anthropometric data of the population are presented in Table 1. According to the dichotomous definition used [38], 61.4% of the children were diagnosed with MS. No significant difference in anthropometric data was observed between children with and without MS.

Children with MS exhibited higher insulin ($p < 0.05$), TG concentrations ($p < 0.001$), SBP ($p < 0.01$), DBP ($p < 0.001$), HOMA-IR ($p < 0.05$) and lower HDL-C ($p < 0.001$) concentrations than children without MS. Similarly, cardiometabolic risk scores (MetScore_{BMI} and MetScore_{WC}) were significantly higher in children with MS than in children without MS ($p < 0.001$). Total cholesterol, LDL-C and glycemia were not significantly different between obese youth with and without MS (Table 1).

Table 1

Anthropometric and cardiometabolic characteristics in obese children with and without metabolic syndrome.

	Without MS (38.6%) Mean (SD)	MS (61.4%) Mean (SD)	p
Anthropometric data			
Weight (kg)	59.4 (18.2)	69.0 (26.0)	NS
BMI (kg/m ²)	26.9 (3.9)	29.5 (6.9)	NS
BMI z-score	3.7 (1.0)	4.0 (0.9)	NS
WC (cm)	77.2 (11.5)	82.5 (15.3)	NS
BAI	25.5 (4.7)	26.6 (6.0)	NS
Cardiometabolic data			
Cholesterol (g/L)	1.66 (0.31)	1.62 (0.29)	NS
LDL-C (g/L)	0.97 (0.26)	0.95 (0.24)	NS
HDL-C (g/L)	0.57 (0.11)	0.45 (0.11)	***
Glycemia (g/L)	0.78 (0.09)	0.79 (0.08)	NS
Insulin (μ UI/mL)	15.4 (7.5)	21.0 (11.5)	*
TG (g/L)	0.71 (0.22)	1.11 (0.43)	***
SBP (mm Hg)	109 (8)	115 (10)	**
DBP (mm Hg)	67 (6)	73 (9)	***
HOMA-IR	2.99 (1.53)	4.14 (2.48)	*
MetScore _{BMI}	-0.39 (0.39)	0.26 (0.63)	***
MetScore _{WC}	-0.39 (0.40)	0.25 (0.63)	***

Data are presented as mean (SD). NS: nosignificant difference; *, **, ***: significantly different at $p < 0.05$; $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively.

BAI: body adiposity index; BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; HDL-C: high-density lipoprotein; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; MS: metabolic syndrome; SBP: systolic blood pressure; TG: triglycerides; WC: waist circumference.

Overall, children with or without MS did not show any significant difference in sleep and physical activity data (Table 2).

3.2. Effects of sleep-disordered breathing severity

3.2.1. Anthropometric data

Weight, BMI, and WC were significantly higher in group 3 (AHI ≥ 8) compared with group 1 (AHI ≤ 2 ; $p < 0.01$) and group 2 (2 b AHI $b < 8$; $p < 0.001$) while there was no significant difference between groups 1 and 2. Group 3 exhibited significantly higher BMI z-scores than group 2 ($p < 0.05$). Body adiposity index was not significantly different between the 3 groups (Table 3).

3.2.2. Cardiometabolic data

Insulin concentrations and HOMA-IR were significantly higher in group 3 compared with group 1 ($p < 0.05$) and group 2 ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively) but there was no significant difference between groups 1 and 2 (Table 3).

Cardiometabolic risk scores (MetScore_{BMI} and MetScore_{WC}) were significantly higher in group 3 compared with groups 1 ($p < 0.05$) and group 2 ($p < 0.05$), while there was no significant difference between groups 1 and 2 (Table 3). There was no more significant difference between SDB severity groups with threshold lower than 8 events per hour.

No other cardiometabolic data were significantly different between SDB severity groups.

3.2.3. Sleep data

Total sleep time was not different between the 3 groups (Table 4).

Group 3 had higher AI and HI than group 1 ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively) and group 2 ($p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively). Only HI was significantly different between group 1 and group 2 ($p < 0.001$). AHI was significantly higher in group 3 compared with group 1 ($p < 0.001$) and group 2 ($p < 0.001$). AHI was higher in group 2 compared with group 1 ($p < 0.001$). As for oxygen saturation, only mean O₂ saturation was significantly higher in group 3 compared with group 1 ($p < 0.05$) (Table 4).

AHI was positively correlated with weight ($r = 0.40$; $p < 0.001$), BMI ($r = 0.33$; $p < 0.01$), WC ($r = 0.38$; $p < 0.001$), insulin ($r = 0.22$; $p < 0.05$), HOMA-IR ($r = 0.22$; $p < 0.05$), MetScore_{BMI} ($r = 0.23$; $p < 0.05$) and MetScore_{WC} ($r = 0.25$; $p < 0.05$). AHI was negatively associated with mean O₂ saturation ($r = -0.26$; $p < 0.05$). There was no significant association between AHI and BMI z-score, SBP z-score and DBP z-score.

Table 2

Sleep and physical activity characteristics in obese children with and without metabolic syndrome.

	Without MS (38.6%) Mean (SD)	MS (61.4%) Mean (SD)	P
Sleep data			
Total sleep time (h)	8.3 (0.3)	8.4 (0.3)	NS
AI (nb/h)	1.0 (2.3)	0.7 (1.5)	NS
HI (nb/h)	5.9 (5.9)	5.2 (4.6)	NS
AHI (nb/h)	7.0 (7.2)	5.9 (5.4)	NS
Minimal O ₂ saturation (%)	87 (3)	88 (3)	NS
Mean O ₂ saturation (%)	96 (2)	97 (1)	NS
Physical activity data			
PAL (h/week)	5.3 (3.3)	4.8 (2.5)	NS
Initial HR (bpm)	90 (10)	88 (12)	NS
Final HR (bpm)	163 (14)	162 (15)	NS
Δ HR (bpm)	73 (15)	74 (15)	NS

Data are presented as mean (SD).

NS: no significant difference.

AHI: apnea hypopnea index; AI: apnea index; HI: hypopnea index; O₂: oxygen; PAL: physical activity level; Δ HR: heart rate variation.

3.2.4. Physical activity data

Physical activity level, initial and final HR and HR variation (Δ HR) were not significantly different between groups (Table 4).

4. Discussion

The main findings of the present study are: (i) obese children with and without MS present similar sleep-disordered breathing; (ii) SDB severity is associated with increased cardiometabolic risk scores in obese children, while there is no significant difference in PAL.

MS was observed in 61.4% of the obese children, which is higher but consistent with the results of Thivel et al. [4], who diagnosed the MS in about 50% of a similar population. This is coherent, since obesity increases the prevalence of MS [3,44]. Although we failed to find any anthropometric differences between obese children with or without MS, MS in obese children is obviously associated with adverse health outcomes such as increased dyslipidemia, systolic and diastolic blood pressure and worse insulin profile [3,4,44]. As insulin resistance in childhood is an important risk factor of future cardiometabolic morbidity and mortality, early diagnosis and therapeutic strategies are required.

While interactions have been previously reported between sleep disturbances and metabolic abnormalities in pediatric obesity [1,11–13,15,45], no difference was observed in sleep duration and SDB between obese children with and those without MS in the present study. These results are consistent with those of Tauman et al. who did not find any association between SDB and insulin sensitivity in obese and non-obese children [46]. However, using a dichotomous definition of MS or considering each of its components separately may limit interpretations. It has indeed been reported that a continuous score better reflects cardiometabolic risk, and overcomes the limitations imposed by a dichotomous definition [4,16,43]. In this context, this is the first study to report the influence of SDB severity on cardiometabolic risk scores in obese children. The chronic intermittent hypoxia, increased sympathetic activity, systemic inflammation, oxidative stress and insulin-resistance associated with SDB [6–8,47–49] might partially explain the increased cardiometabolic risks. In their work, Iglay Reger and colleagues (2014) found a negative correlation between a continuous cardiometabolic risk score and sleep duration in obese adolescents but they did not investigate sleep quality.

Since consensual cut-off points to classify SDB based on AHI are still lacking in young subjects, the statistical analysis using inter- and intra-AHI quartiles leads to discriminate extreme values. According to our results, obese children with greater SDB exhibit higher fasting insulin concentrations, HOMA-IR, MetScore_{BMI}, and MetScore_{WC}. These results are reinforced by positive correlations between AHI and fasting insulin concentrations, HOMA-IR, MetScore_{BMI} and MetScore_{WC}. Although it is not possible to define a precise threshold based on our findings, increased SDB severity appears to be an additional risk factor for cardiometabolic co-morbidities in obese children. It is worth noting that when other analyzes were performed to see whether the boundary was lower than 8 events per hour, there was no more significant difference between SDB severity groups. Whether this is a consistent finding among general obese pediatric population warrants further studies.

Some authors have questioned the relationship between the severity of obesity and sleep disturbances. Indeed, higher BMI z-score and waist-to-hip ratio have been reported to be associated with increased SDB, while no difference was observed for waist circumference and body fat mass in overweight youths [11]. Central adiposity severity has been reported to be inversely correlated with sleep duration in obese children [45]. In the present study, obese children with greater SDB exhibit significantly higher weight, BMI, BMI z-score and waist circumference. It is well known that abdominal adiposity is preferentially associated with metabolic disorders [2,50] similar to those observed in subjects with sleep disturbances. Thus, central obesity associated with

Table 3

Anthropometric and cardiometabolic characteristics of obese children in function of the sleep-disordered breathing severity.

	Group 1 AHI ≤ 2 (59% MS) Mean (SD)	Group 2 2 b AHI b 8 (69% MS) Mean (SD)	Group 3 AHI ≥ 8 (50% MS) Mean (SD)	p	
Anthropometric data					
Weight (kg)	58.0 (20.2)	58.5 (17.1)	84.6 (26.6)	***	1–3**; 2–3***
BMI (kg/m ²)	27.2 (4.6)	26.6 (3.5)	33.1 (8.2)	***	1–3**; 2–3***
BMI z-score	4.0 (0.8)	3.7 (0.9)	4.2 (1.0)	*	2–3*
WC (cm)	77.1 (12.2)	75.5 (9.4)	92.4 (16.2)	***	1–3**; 2–3***
BAI	26.9 (4.7)	24.6 (4.1)	28.3 (7.6)	NS	
Cardiometabolic data					
Cholesterol (g/L)	1.66 (0.31)	1.63 (0.32)	1.62 (0.23)	NS	
LDL-C (g/L)	0.99 (0.28)	0.93 (0.30)	0.97 (0.19)	NS	
HDL-C (g/L)	0.49 (0.10)	0.50 (0.14)	0.48 (0.11)	NS	
Glycemia (g/L)	0.78 (0.09)	0.80 (0.08)	0.79 (0.08)	NS	
Insulin (μUI/mL)	16.3 (8.8)	16.5 (7.8)	25.7 (13.2)	**	1–3*; 2–3**
TG (g/L)	0.91 (0.48)	0.94 (0.37)	1.04 (0.40)	NS	
SBP (mm Hg)	112 (9)	111 (10)	116 (10)	NS	
DBP (mm Hg)	70 (9)	71 (9)	72 (8)	NS	
HOMA-IR	3.12 (1.65)	3.27 (1.71)	5.04 (2.94)	*	1–3*; 2–3*
MetScore _{BMI}	−0.12 (0.56)	−0.10 (0.56)	0.34 (0.74)	*	1–3*; 2–3*
MetScore _{WC}	−0.13 (0.57)	−0.11 (0.57)	0.34 (0.70)	*	1–3*; 2–3*

Data are presented as mean (SD).

NS: no significant difference; *, **, ***: significantly different at p b 0.05; p b 0.01, p b 0.001, respectively. BAI: body adiposity index; BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; HDL-C: high-density lipoprotein; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; MS: metabolic syndrome; SBP: systolic blood pressure; TG: triglycerides; WC: waist circumference.

SDB severity may be an additional cardiometabolic risk factor in obese pediatric population highlighting the need for further studies.

Sleep alterations are well recognized for their association with reduced PAL due to excessive diurnal fatigue and excessive energy intake, leading to the vicious circle of energy balance dysregulation and metabolic disturbances [20,51,52]. According to our results, there is no relationship between SDB severity and PAL. This might be primarily explained by the fact that the whole population studied here does not meet the national physical activity guidelines of 60 min/day and is considered as inactive according to HR variation results (Δ HR N 59 bpm;

[33]). Increased PAL thus appears to be a relevant public health strategy for these children and this is reinforced by previous reports of a distinct positive influence of regular physical activity on obesity, cardiometabolic risk and/or SDB, independently [21–27].

4.1. Limitations

First, it is important to report the significant dropout (17%) as a limitation of the present study.

As reported in the method section, although overnight sleep monitors are commonly used to assess sleep in a free-living environment, they remain less accurate than polysomnography recording under sleep laboratory condition. Only oxygen desaturations and lower inspiratory flow allowed scoring the respiratory events. It is likely that the AHI was underestimated since arousals were not recorded with an ambulatory polygraphy. The use of overnight home sleep recording among children, as an alternative tool, is an area of controversy and further methodological studies are thus needed. However, while polysomnography represents the gold standard for sleep studies, it presents some drawbacks such as high cost, time consuming process, difficult accessibility, technical and medical requirements. Moreover, sleep duration assessed during a single night does not suggest total sleep duration across a week and may also be different between weekdays and weekends.

Physical activity level was evaluated by means of interviews and heart rate variation during a step test [33]. More reliable and objective

methods such as accelerometers would have provided a better evaluation of our participants' PAL, but again, the cost and the accessibility limit their use in routine practice. Nonetheless, the test used to assess the participants' PAL has previously been validated among French over-

weight and obese youth [33] and was accompanied by a clinical interview based on validated questionnaires for children to improve the accuracy of our data. Moreover, further studies should be conducted assessing the relationship between metabolic profile, sleep-disordered breathing and cardiorespiratory fitness.

Finally, it would have been interesting to have a direct measure of body composition (e.g. DXA, bioimpedance) instead of using the BAI as a proxy for body fat, although it is validated in obese children and adolescents.

Table 4

Sleep and physical activity characteristics of obese children in function of the sleep-disordered breathing severity.

	Group 1 AHI ≤ 2 (59% MS) Mean (SD)	Group 2 2 b AHI b 8 (69% MS) Mean (SD)	Group 3 AHI ≥ 8 (50% MS) Mean (SD)	p	
Sleep data					
Total sleep time (h)	8.4 (0.2)	8.3 (0.3)	8.3 (0.2)	NS	
AI (nb/h)	0 (0)	0.5 (0.6)	2.3 (3.1)	***	1–3**; 2–3*
HI (nb/h)	1.1 (0.8)	4.2 (1.2)	12.2 (5.2)	***	1–2***;
AHI (nb/h)	1.1 (0.8)	4.7 (1.2)	14.5 (6.3)	***	1–3***; 2–3*** 1–2***; 3*** 1–3***; 2–3***
Minimal O ₂ saturation (%)	88 (3)	88 (3)	87 (3)	NS	
Mean O ₂ saturation (%)	97 (1)	96 (2)	96 (1)	*	1–3*
Physical activity data					
PAL (h/week)	5.5 (2.8)	5.1 (2.7)	4.6 (3.0)	NS	
Initial HR (bpm)	87 (11)	91 (11)	89 (11)	NS	
Final HR (bpm)	160 (13)	164 (14)	162 (16)	NS	
Δ HR (bpm)	73 (13)	74 (14)	73 (14)	NS	

Data are presented as mean (SD). NS: no significant difference; *, **, ***: significantly different at p b 0.05; p b 0.01, p b 0.001, respectively.

AHI: apnea hypopnea index; AI: apnea index; HI: hypopnea index; O₂: oxygen; PAL: physical activity level; Δ HR: heart rate variation.

5. Conclusions

This is the first study to investigate the associations between SDB, cardiometabolic risk scores and PAL in obese children. Our results show that higher SDB is associated with increased cardiometabolic risks in obese children, while there is no significant difference in PAL likely due to the inactive profile of the subjects. Given that no consensus exists for AHI cut-off points for SDB diagnosis in children, our results suggest the importance of considering the influence of SDB severity on cardiometabolic co-morbidities. Further studies are needed to better explore the association between PAL, cardiorespiratory fitness and both metabolic and sleep alterations in obese children. This is of particular interest to tackle the obesity burden and its associated adverse health outcomes.

There is no conflict of interest.

The authors are grateful to “Le Don du Souffle” for the financial support, Bruno Perreira for statistical assistance, Fiona Ecartot for editorial assistance and the staff of Franche-Comte R  PPOP for technical assistance. The authors wish to thank all the study participants and their parents.

References

- [1] S. Redline, P.V. Tishler, M. Schluchter, J. Aylor, K. Clark, G. Graham, Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159 (1999) 1527–1532.
- [2] J. Aucouturier, M. Meyer, D. Thivel, M. Taillardat, P. Duche, Effect of android to gynoid fat ratio on insulin resistance in obese youth, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 163 (2009) 826–831.
- [3] R. Weiss, J. Dziura, T.S. Burgert, W.V. Tamborlane, S.E. Taksali, C.W. Yeckel, et al., Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 2362–2374.
- [4] D. Thivel, R.M. Malina, L. Isacco, J. Aucouturier, M. Meyer, P. Duche, Metabolic syndrome in obese children and adolescents: dichotomous or continuous? *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 7 (2009) 549–555.
- [5] G.E. Duncan, S.M. Li, X.H. Zhou, Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999–2000, *Diabetes Care* 27 (2004) 2438–2443.
- [6] O.A. Mesarwi, E.V. Sharma, J.C. Jun, V.Y. Polotsky, Metabolic dysfunction in obstructive sleep apnea: a critical examination of underlying mechanisms, *Sleep Biol. Rhythms* 13 (2015) 2–17.
- [7] P. Levy, J.L. Pepin, C. Arnaud, R. Tamisier, J.C. Borel, M. Dematteis, et al., Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives, *Eur. Respir. J.* 32 (2008) 1082–1095.
- [8] R.C. de la Eva, L.A. Baur, K.C. Donoghue, K.A. Waters, Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects, *J. Pediatr.* 140 (2002) 654–659.
- [9] D. Linz, H. Woehrl, T. Bitter, H. Fox, M.R. Cowie, M. Bohm, et al., The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease, *Clin. Res. Cardiol.* 104 (2015) 705–718.
- [10] V.R. Rangaraj, K.L. Knutson, Association between sleep deficiency and cardiometabolic diseases: implications for health disparities, *Sleep Med.* 18 (2016) 19–35.
- [11] S.L. Verhulst, N. Schrauwen, D. Haentjens, R.P. Rooman, L. Van Gaal, W.A. De Backer, et al., Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents, *J. Pediatr.* 150 (2007) 608–612.
- [12] S. Redline, A. Storfer-Isser, C.L. Rosen, N.L. Johnson, H.L. Kirchner, J. Emancipator, et al., Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176 (2007) 401–408.
- [13] S. Jalliloghadr, Z. Yazdi, M. Mahram, F. Babaei, N. Esmailzadeh, H. Nozari, et al., Sleep architecture and obstructive sleep apnea in obese children with and without metabolic syndrome: a case control study, *Sleep Breath.* (2015).
- [14] X.X. Qu, L.C. Esangbedo, X.J. Zhang, S.J. Liu, L.X. Li, S. Gao, et al., Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome among adolescents and youth in Beijing: data from Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome Study, *Chin. Med. J.* 128 (2015) 2278–2283.
- [15] D. Koren, D. Gozal, M.F. Philby, R. Bhattacharjee, L. Kheirandish-Gozal, Impact of obstructive sleep apnoea on insulin resistance in nonobese and obese children, *Eur. Respir. J.* 47 (2016) 1152–1161.
- [16] E. Goodman, S.R. Daniels, J.B. Meigs, L.M. Dolan, Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents, *Circulation* 115 (2007) 2316–2322.
- [17] H.B. Iglayreger, M.D. Peterson, D. Liu, C.A. Parker, S.J. Woolford, B.J. Sallinen Gafka, et al., Sleep duration predicts cardiometabolic risk in obese adolescents, *J. Pediatr.* 164 (2014) 1085–1090 (e1).
- [18] M.A. Carno, E. Ellis, E. Anson, R. Kraus, J. Black, R. Short, et al., Symptoms of sleep apnea and polysomnography as predictors of poor quality of life in overweight children and adolescents, *J. Pediatr. Psychol.* 33 (2008) 269–278.
- [19] D. Gozal, L. Kheirandish-Gozal, Obesity and excessive daytime sleepiness in prepubertal children with obstructive sleep apnea, *Pediatrics* 123 (2009) 13–18.
- [20] J.P. Chaput, L. Klingenberg, A. Sjodin, Do all sedentary activities lead to weight gain: sleep does not, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 13 (2010) 601–607.
- [21] C. Gueugnon, F. Mouglin, M.L. Simon-Rigaud, J. Regnard, V. Negre, G. Dumoulin, Effects of an in-patient treatment program based on regular exercise and a balanced diet on high molecular weight adiponectin, resistin levels, and insulin resistance in adolescents with severe obesity, *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 37 (2012) 672–679.
- [22] S. Brand, M. Gerber, J. Beck, M. Hatzinger, U. Puhse, E. Holsboer-Trachsler, High exercise levels are related to favorable sleep patterns and psychological functioning in adolescents: a comparison of athletes and controls, *J. Adolesc. Health* 46 (2010) 133–141.
- [23] A.E. Mirrakhimov, Physical exercise related improvement in obstructive sleep apnea. Look for the rostral fluid shift, *Med. Hypotheses* 80 (2013) 125–128.
- [24] A.J. Countryman, P.G. Saab, M.M. Llabre, Cardiometabolic risk in adolescents: associations with physical activity, fitness, and sleep—in response to Kawada, *Ann. Behav. Med.* 46 (2013) 403–404.
- [25] M. Mendelson, R. Tamisier, D. Laplaud, S. Dias-Domingos, J.P. Baguet, L. Moreau, et al., Low physical activity is a determinant for elevated blood pressure in high cardiovascular risk obstructive sleep apnea, *Respir. Care* 59 (2014) 1218–1227.
- [26] M. Mendelson, A. Borowik, A.S. Michallet, C. Perrin, D. Monneret, P. Faure, et al., Sleep quality, sleep duration and physical activity in obese adolescents: effects of exercise training, *Pediatr. Obes.* 11 (2016) 26–32.
- [27] M.S. Roriz DE Oliveira, A.F. Teixeira Seabra, J.A. Ribeiro Maia, Effects of a recreational physical activity summer camp on body composition, metabolic syndrome and physical fitness in obese children, *J. Sport. Med. Phys. Fit.* 56 (2016) 7–8.
- [28] M.F. Rolland-Cachera, T.J. Cole, M. Sempe, J. Tichet, C. Rossignol, A. Charraud, Body mass index variations: centiles from birth to 87 years, *Eur. J. Clin. Nutr.* 45 (1991) 13–21.
- [29] R.N. Bergman, D. Stefanovski, T.A. Buchanan, A.E. Sumner, J.C. Reynolds, N.G. Sebring, et al., A better index of body adiposity, *Obesity (Silver Spring)* 19 (2011) 1083–1089.
- [30] D. Thivel, G. O'Malley, B. Pereira, P. Duche, J. Aucouturier, Comparison of total body and abdominal adiposity indexes to dual x-ray absorptiometry scan in obese adolescents, *Am. J. Hum. Biol.* 27 (2015) 334–338.
- [31] H. Mellerio, C. Alberti, C. Druet, F. Capelier, I. Mercat, E. Jossierand, et al., Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years, *Pediatrics* 129 (2012) e1020–e1029.
- [32] J.M. Tanner, R.H. Whitehouse, Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty, *Arch. Dis. Child.* 51 (1976) 170–179.
- [33] S. Lizzer, F. Meyer, M. Meyer, Y. Boirie, M. Vermoret, Assessment on the usual physical activity in overweight and obese adolescents, *Presse Med.* 33 (2004) 1255–1259.
- [34] P.R. Crocker, D.A. Bailey, R.A. Faulkner, K.C. Kowalski, R. McGrath, Measuring general levels of physical activity: preliminary evidence for the Physical Activity Questionnaire for Older Children, *Med. Sci. Sports Exerc.* 29 (1997) 1344–1349.
- [35] A.C. Tonelli de Oliveira, D. Martinez, L.F. Vasconcelos, S.C. Goncalves, M.C. Lenz, S.C. Fuchs, et al., Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring, *Chest* 135 (2009) 330–336.
- [36] R. Santos-Silva, D.E. Sartori, V. Truksinas, E. Truksinas, F.F. Alonso, S. Tufik, et al., Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome, *Sleep* 32 (2009) 629–636.
- [37] R.B. Berry, R. Brooks, C.E. Gamaldo, S.M. Harding, C.L. Marcus, B.V. Vaughn, et al., The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, second ed. American Academy of Sleep Medicine, IL: Darien, 2012.
- [38] A.K. Chen, C.K. Roberts, R.J. Barnard, Effect of a short-term diet and exercise intervention on metabolic syndrome in overweight children, *Metabolism* 55 (2006) 871–878.
- [39] NHBPEP, The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents, *Pediatrics* 114 (2004) 555–576.
- [40] J.P. Girardet, Management of children with hypercholesterolemia, *Arch. Pediatr.* 13 (2006) 104–110.
- [41] P. Allard, E.E. Delvin, G. Paradis, J.A. Hanley, J. O'Loughlin, C. Lavallee, et al., Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents, *Clin. Chem.* 49 (2003) 644–649.
- [42] S. Brage, N. Wedderkopp, U. Ekelund, P.W. Franks, N.J. Wareham, L.B. Andersen, et al., Features of the metabolic syndrome are associated with objectively measured physical activity and fitness in Danish children: the European Youth Heart Study (EYHS), *Diabetes Care* 27 (2004) 2141–2148.
- [43] J.C. Eisenmann, On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research, *Cardiovasc. Diabetol.* 7 (2008).
- [44] R.M. Viner, T.Y. Segal, E. Lichtarowicz-Krynka, P. Hindmarsh, Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity, *Arch. Dis. Child.* 90 (2005) 10–14.
- [45] M. Navarro-Solera, J. Carrasco-Luna, G. Pin-Arboledas, R. Gonzalez-Carrascosa, J.M. Soriano, P. Codoner-Franch, Short sleep duration is related to emerging cardiovascular risk factors in obese children, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 61 (2015) 571–576.
- [46] R. Tauman, L.M. O'Brien, A. Ivanenko, D. Gozal, Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children, *Pediatrics* 116 (2005) e66–e73.
- [47] T. Bratell, A. Wennlund, K. Carlstrom, Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP), *Respir. Med.* 93 (1999) 1–7.
- [48] G. Aljadeff, D. Gozal, V.L. Schechtman, B. Burrell, R.M. Harper, S.L. Ward, Heart rate variability in children with obstructive sleep apnea, *Sleep* 20 (1997) 151–157.
- [49] L. Dyugovskaya, P. Lavie, L. Lavie, Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165 (2002) 934–939.
- [50] J.P. Despres, I. Lemieux, Abdominal obesity and metabolic syndrome, *Nature* 444 (2006) 881–887.
- [51] K. Spiegel, K. Knutson, R. Leproult, E. Tasali, E. Van Cauter, Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes, *J. Appl. Physiol.* (1985) 99 (2005) 2008–2019.
- [52] J.P. Chaput, Sleep patterns, diet quality and energy balance, *Physiol. Behav.* 134

SLEEP DISORDERS AND CARDIO-METABOLIC HEALTH IN OBESE ADOLESCENTS: EFFECTS OF A LIFESTYLE INTERVENTION PROGRAM BASED ON CHRONIC EXERCISE AND A BALANCED DIET

Sleep, through its restorative functions, is essential for life. However, lifestyle modifications, sedentary and unhealthy feeding behaviors trigger sleep curtailment and sleep disruption, leading together to weight gain. Obesity is usually associated with obstructive sleep apnea (OSA), and these two diseases both induce metabolic dysfunctions and low-grade systemic inflammation. To the best of our knowledge, no study has assessed the effects of exercise reconditioning and modified food habits on these parameters. The purpose of this work was to assess and compare, from an ancillary study, polysomnographic variables between obese adolescents and normal-weight (NW) controls. In the main study, the effects of a 9-month program (exercise reconditioning, adapted physical activities and modified food habits) on sleep architecture, sleep duration, OSA, biological factors (inflammatory, hormonal, carbohydrates and lipid profiles) and physiological adaptations at exercise were assessed, in order to a better understanding of the roles of cardiorespiratory fitness and sleep disorders on cardio-metabolic health. Thirty-two obese adolescents (age: 14.6 years, BMI z-score: 4.7) were recruited. Every parameters were assessed at admission and post-intervention. Short sleep duration and a high prevalence of OSA (58%) were observed at admission in obese adolescents despite a satisfying sleep architecture, compared with NW controls. Post-intervention, weight loss (11kg) and improved parameters of physiological adaptations at exercise (MAP, VE, VO_{2peak}) were found in every subject and OSA was normalized in 46% of them. Sleep quantity and sleep quality were improved. Decreased C-reactive protein (6.78 *vs* 10.98 mg/l) and leptin concentrations, and increased adiponectin levels were found, and cardio-metabolic risk (CMR) was decreased. At admission, obesity explains by itself the systemic inflammation whereas the decrease in inflammation, post-intervention, is explained by enhanced cardiorespiratory fitness related to fat-free mass, after controlling for sex, weight loss, change in sleep duration and OSA. Prevention of OSA and metabolic dysfunctions by chronic exercise should be an integral part of the obesity management in youths in order to decrease the risk of cardiovascular morbi-mortality in adulthood.

Keywords: obstructive sleep apnea, sleep, pediatric obesity, cardio-metabolic risk, chronic exercise, cardiorespiratory fitness
