



HAL
open science

Continuous positive airway pressure improves gait cognitive control in severe obstructive sleep apnoea

Sébastien Baillieul

► **To cite this version:**

Sébastien Baillieul. Continuous positive airway pressure improves gait cognitive control in severe obstructive sleep apnoea. Human health and pathology. 2016. dumas-01374596

HAL Id: dumas-01374596

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01374596>

Submitted on 30 Sep 2016

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2016

L'appareillage en pression positive continue améliore le
contrôle cognitif de la marche dans le syndrome d'apnées
obstructives du sommeil sévère

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Par

Sébastien BAILLIEUL

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 23 septembre 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Jean-Louis Pépin

Membres :

M. le Professeur Dominic Perennou

Directeur de Thèse

M. le Professeur Armin Schnider

M. le Professeur Renaud Tamisier

M. le Docteur Bernard Wuyam

Co-direction scientifique

M. le Docteur Gilles Allali

M. le Docteur Samuel Vergès

Co-direction scientifique

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

« Toujours rechercher la difficulté, non pas le danger. Aller de l'avant, tenter, oser. Dans l'audace, il y a l'enchantement. »

Gaston Rébuffat

Liste des enseignants à l'UFR de Médecine



Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

Au Professeur Jean-Louis Pépin, merci pour votre confiance, votre accompagnement et votre bienveillance. Merci de votre accueil au sein du laboratoire HP2. C'est un honneur de poursuivre mon chemin de jeune chercheur en votre compagnie.

Au Professeur Dominic Pérennou, merci pour votre enseignement et votre soutien lors de mes premiers pas de chercheur. Merci de votre confiance au moment de la création de ce partenariat entre mes deux disciplines de cœur.

Au Professeur Renaud Tamisier, merci d'avoir accepté de figurer au Jury de cette Thèse. C'est avec grande impatience que je souhaite me former au sommeil et à sa physiologie à l'heure où les effets de son manque se font sentir...

Au Professeur Armin Schnider, merci d'être présent en ce jour si particulier. Armin, ton accueil chaleureux et ton enseignement auront marqué mon cursus d'interne et m'auront permis de grandir comme clinicien et comme chercheur.

Au Docteur Bernard Wuyam. Bernard, merci. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, en particulier votre passion pour la médecine de l'activité physique et pour la recherche clinique. Merci également pour tous ces moments d'échange. Car il est des rencontres qui marquent, cairns sur un chemin de vie...

Au Docteur Gilles Allali, merci d'être présent en ce jour si particulier. Gilles, merci de ta confiance et de ton enthousiasme communicatif à l'égard de la vie et de la recherche. Je souhaite que cette collaboration transfrontalière ne s'arrête pas en si bon chemin...

A Samuel Vergès, pour ton amitié et ta présence de tous les instants sur mon chemin de jeune chercheur. Il est rassurant de se savoir accompagné au moment de m'élancer pour ce magnifique ultra qui m'attend, mon PhD...

Au Docteur Anne-Favre Juvin, pour tout. Merci de m'avoir offert l'opportunité de me former à la médecine du sport et de l'activité physique et d'évoluer dans cette unité que j'aime à considérer comme ma seconde maison désormais...car mon chemin n'aurait pas été celui-ci sans vous.

Au Docteur Stéphane Doutreleau. Merci pour ton amitié...en nous souhaitant de belles années de partage et d'échanges, dans les services, autour d'un café ou sur les sentiers.

Au Docteur Michel Guinot. Merci Michel pour ta confiance et tout ce que tu m'as transmis...Nos discussions formelles et informelles autour de la machine à café de l'UM ne tarderont pas à reprendre !

Au Docteur Christophe Rulh. Car ces quelques lignes ne sauraient retranscrire tout ce que tu m'as transmis en rééducation et humainement, je m'en limiterai à ces 5 lettres...MERCI.

A Stéphane Armand, merci. Merci Stéphane pour ton accueil, ton aide et ton amitié...pour ton accompagnement pas après pas et nos projets en marche...

Aux Professeurs Robert Juvin et Philippe Gaudin. Car il est des rencontres qui élèvent...

Au Docteur Detante. Olivier, merci pour ces valeurs que tu véhicules et transmets et que nous partageons. En nous souhaitant de beaux et longs échanges, à nous d'en créer les occasions !

Au Docteur Maindet. Caroline, merci pour ton amitié.

A Sabine et Clothilde. A Véronique et à Patrice. A Lykke, Bruno, Olivier. A tous les moments d'échange passés et à venir !

Aux techniciennes et secrétaires de l'UM Sports et Pathologies, pour leur patience à mon égard, leur sourire, leurs gâteaux...à très bientôt !

A Laurène et Estelle (ou Estelle et Laurène, je ne voudrais froisser ni l'une ni l'autre !). Merci de votre disponibilité et de votre amitié.

A Angélique, Lysiane et Claire. Merci de votre amitié, de votre confiance et de votre aide à la réalisation du projet CIH-Gait.

Aux ARCs et statisticiennes du laboratoire HP2, sans qui tout ce qui suivra ne serait possible. Il me tarde de continuer à échanger et apprendre à vos côtés !

A toutes les équipes médicales qui m'ont accueilli sur le chemin de mon internat. Merci de votre patience, de votre bienveillance.

A toutes les équipes soignantes, à tous les kinésithérapeutes, à tous les ergothérapeutes, à toutes les orthophonistes, à la psychomotricienne (elle se reconnaîtra) qui ont accompagné mon parcours d'interne et ma formation de jeune médecin...Recevez tous mes remerciements les plus sincères pour tout ce que vous m'avez transmis.

A mes Guides, Messieurs Michel Testenière, André Martin et Charles Boyer pour leur enseignement de la musique du cœur, de la danse du corps, de l'Amour de la Connaissance et de l'Apprentissage...

Aux amis Marseillais. A mon ami Marseillais. A nos footings que nous souhaitions interminables, teintés d'un onirisme certain...a ces fenêtres ouvertes sur le rêve et nos grains de folie...à la musique et au cinéma...à tout ce que nous partageons.

A Natacha et Romain et à mon filleul Basile pour votre confiance et votre amitié inconditionnelle et pure comme les neiges du Khumbu.

A Anne-Catherine. Merci sœurlette pour ton amitié, ta présence et ton énergie par tous les temps...

A mes co-internes, à qui j'aimerais pouvoir consacrer plus de temps. A mes aînés, Elodie, Valérie, Jessie, Audrey, Maël, merci pour tout ce que vous m'avez transmis. Aux plus jeunes, Irina, Hélène, Grégoire, Rémi, Liza, Stanislas, continuez avec passion dans notre belle discipline. A Antoine, Arnaud, Marine pour leur bienveillance lors de mon premier semestre. A Fanny, Anne, Pauline, Giovanni, Guillaume, Sarah pour m'avoir supporté et accueilli en neurologie.

Aux amis Grenoblois, pour tous ces moments partagés, nos passions et nos rêves communs. A Audrey, Béatrice, Mathieu, Nadège pour tous ces bons moments passés dans la même trace ou encordés ; à Mathieu pour nos footings, ta présence et ta science de l'entraînement ; à Thibault, pour ta gentillesse et ton amitié inconditionnelle ; à Manon ; A Lara, pour ton énergie rayonnante et cette Dent du Géant à partager ; A Marion, pour nos discussions et ta présence, je ne sais comment te remercier ; à Anna et Samarmar, pour votre gentillesse ; à Nadège, merci pour ton amitié ; à Julie, pour ta générosité et ton accent qui fait résonner tes chères Pyrénées dans les couloirs du laboratoire ; A Caroline et à Mathieu, en souhaitant pouvoir mettre un jour ma roue dans la vôtre et tracer quelques courbes à vos côtés ; A Hillary, à Thibault, pour les kilomètres que je souhaiterais partager à vos côtés ; à Antoine et Julie, pour votre amitié et votre confiance et les projets à venir.

A Céline pour ton écoute, ton soutien lors de mes premiers pas de jeune chercheur, pour nos cafés...sans toi je n'en serai sûrement pas là.

A Alice, Anne, Magalie, Léna, Charlotte, Michaël, Kévin, Antoine pour leur gentillesse et leur accueil au sein du laboratoire de Cinésiologie Willy Taillard. Merci pour votre passion communicative, votre disponibilité, bonne route à vous...A Geraldo, à Arnaud Saj.

A Geneviève et Madeleine, car la vie est parfois faite de rencontres qu'on ne saurait conter mais sur lesquelles on peut compter...

A mes parents, pour leur patience et leur confiance, pour leur Amour...merci de m'avoir aidé à être celui que je suis, les pieds sur terre, la tête dans les nuages...

A mon frère et parrain de notre petite Célestine, pour son indéfectible amour et sa présence bienveillante à mes côtés...je serai toujours là pour toi...longue et belle route à toi !

A Papinou et Maminou, grands-parents de cœur, grands-parents tout court...

A Jeannot et Luche, pour toutes les graines que vous avez plantées, je vous sais au quotidien à nos côtés...

A mon parrain Marcel, ma tante Brigitte et toute la famille du Nord, je vous sais présents par la pensée.

A mon oncle Philippe et ma tante Sylvie, à ma cousine Marine et mon cousin Nicolas, pour votre présence à nos côtés...merci...

A Anne et Serge, merci de m'avoir permis de m'encorder avec votre fille et de nous avoir fait confiance alors que nous partions pour la plus belle des ascensions...

A ma chère Mimi et son Thomas, Ma Reine de notre petit nuage, merci pour ta joie communicative et ton sourire...

A Noël, pour votre accueil et pour tout ce que vos yeux disent pour vous...

A Annick et Jean et leurs enfants, pour leur amitié de toujours,

Aux choucas pour leur poésie...

Aux bouquetins, seigneurs et artistes...

Aux montagnes pour leur accueil chaleureux et les rêves qu'elles font naître...

Aux nuages, pour toutes les histoires qu'ils ont à raconter...

Aux deux Etoiles qui guident mes pas...à notre famille nuage et à ses rêves...

Note : aux membres absents de ma famille, à ce vide de temps et d'espace, preuve tangible de l'antimatière...car même la physique quantique ne saurait expliquer la complexité de la nature humaine...

Table des matières

Liste des enseignants à l'UFR de Médecine	- 3 -
Remerciements	- 7 -
Table des matières	- 11 -
Contexte scientifique	- 13 -
Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil	- 13 -
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et conséquences cérébro-vasculaires	- 15 -
Déficiences structurelles et fonctionnelles cérébrales induites par le SAOS :.....	- 16 -
Des déficiences structurelles et fonctionnelles cérébrales aux limitations.....	- 17 -
La marche, marqueur clinique du retentissement cérébral du SAOS	- 18 -
Article	- 20 -
Continuous positive airway pressure improves gait cognitive control in severe obstructive sleep apnea	- 20 -
Introduction	- 21 -
Material and methods	- 22 -
Subjects	- 22 -
Experimental protocol	- 23 -
Dual-task paradigm.....	- 23 -
Measurements.....	- 24 -
Continuous positive airway pressure treatment	- 27 -
Data and Statistical analysis	- 28 -
Results	- 29 -
Clinical characteristics	- 29 -
Baseline	- 29 -
Impact of CPAP treatment.....	- 30 -
Discussion	- 31 -
Gait improvement following CPAP treatment: a brain-centred hypothesis.....	- 32 -
Dual task performance and standing postural control	- 34 -
Gait assessment: an innovative clinical marker of the cerebral repercussions of OSA syndrome? -	36 -
Conclusion	- 36 -
Disclosure	- 36 -
Conflict of interest	- 36 -
Annexes	- 37 -
Polysomnography protocol	- 37 -
Figure 1	- 38 -
Figure 2	- 39 -
Figure 3	- 40 -
Figure 4	- 41 -
Table 1	- 42 -
Table 2	- 43 -
Table 3	- 44 -
Conclusion de la thèse	- 45 -
Perspectives cliniques	- 46 -
Evaluation neuropsychologique des déficiences cognitives associées au SAOS	- 46 -
Troubles de la marche et affections neurologiques centrales : améliorer les stratégies de dépistage du SAOS.....	- 46 -

Perspectives mécanistiques et physiopathologiques	- 47 -
Etude des mécanismes cérébro-vasculaires pouvant être à l'origine des perturbations du contrôle cognitif de la marche des patients présentant un SAOS	- 47 -
Bibliographie	- 49 -
Serment d'Hippocrate	- 55 -
Résumé	- 56 -
Abstract	- 56 -

Contexte scientifique

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est un problème de santé publique majeur (Lévy, Kohler et al. 2015), dont la prévalence au sein de la population générale atteint 2% des femmes et 4 % des hommes (Young, Palta et al. 1993, Young, Peppard et al. 2002). Ses conséquences sociétales et économiques sont importantes : accidentologie routière accrue, morbi-mortalité cardio- et cérébro-vasculaire, somnolence diurne excessive et déficiences cognitives ayant un impact sur la performance et la productivité au travail (Leger, Bayon et al. 2012).

Le SAOS est caractérisé par la répétition d'épisodes de collapsus des voies aériennes supérieures survenant au cours du sommeil (Malhotra and White 2002). Le collapsus peut être complet conduisant à une apnée obstructive (association d'une chute du débit aérien naso-buccal $\geq 90\%$ comparativement au débit de base mesuré avant l'événement respiratoire pour une durée ≥ 10 secondes, en présence de mouvements ventilatoires persistant), ou partiel (hypopnée, définie par une réduction du débit aérien naso-buccal de plus de 30% comparativement au débit de base, en association à une désaturation de plus de 3% pour une durée ≥ 10 secondes) (Berry, Budhiraja et al. 2012). Ces événements respiratoires nocturnes entraînent une altération de la qualité du sommeil et de sa structure. L'hypoxie intermittente chronique cyclique (HICC) résultant des épisodes répétitifs d'apnée et d'hypopnée joue un rôle central dans la physiopathologie du SAOS (Levy, Pepin et al. 2008) et notamment la survenue des comorbidités cardio- et cérébro-vasculaires (McNicholas, Bonsignore et al. 2007).

Le diagnostic de SAOS repose sur des enregistrements réalisés au cours du sommeil (Berry, Budhiraja et al. 2012) : (i) polysomnographie réalisée au sein d'un laboratoire du sommeil, incluant l'enregistrement de signaux neurophysiologiques, cardiaques et respiratoires ou (ii) polygraphie respiratoire basée sur l'enregistrement de signaux cardiaques et respiratoires et pouvant être réalisé en milieu hospitalier ou de manière ambulatoire. Le diagnostic de SAOS est retenu :

- En présence de 5 ou plus évènements respiratoires à prédominance obstructive par heure de sommeil (apnées mixtes ou obstructives, hypopnées ou efforts respiratoires associés à des éveils) chez un patient présentant au moins un symptôme ou signe clinique, ou,
- En la présence d'au moins 15 évènements respiratoires à prédominance obstructive par heure de sommeil, indépendamment de la présence de signes cliniques.

Les symptômes, signes cliniques et pathologies associées faisant partie des critères diagnostiques sont les suivants (liste non exhaustive) : somnolence diurne excessive, sommeil non réparateur, fatigue ou insomnie ; ronflements ou pauses respiratoires constatés par l'entourage ; sensation de suffocation ou d'étouffement pendant le sommeil ; pathologies associées cardiovasculaires (hypertension artérielle, pathologie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire), neurologiques et neuro-psychiatriques (troubles thymiques, altération des performances cognitives, accident vasculaire cérébral), métabolique (diabète de type 2) (Sateia 2014, Lévy, Kohler et al. 2015). La sévérité du SAOS dépend : de la sévérité de la somnolence diurne excessive, de l'index apnée-hypopnée (IAH) et/ou de l'index de désaturation en oxygène mesuré au cours d'un enregistrement nocturne.

Sur la base de l'IAH seront définis les SAOS léger (IAH 5-15), modéré (IAH 15-30) et sévère (IAH >30).

L'appareillage en Pression Positive Continue (PPC) est le traitement de référence de cette pathologie (Lévy, Kohler et al. 2015). Son efficacité sur les symptômes et la qualité de vie est obtenue après quelques jours de traitement (Marshall, Barnes et al. 2006, Antic, Catcheside et al. 2011). Des données issues d'études non-contrôlées et de cohortes prospectives suggèrent le rôle bénéfique de l'appareillage en PPC sur la réduction du nombre d'évènements cardiovasculaires, incluant les troubles du rythme cardiaque, les infarctus du myocarde ou encore les accidents vasculaires cérébraux (Marin, Carrizo et al. 2005, Marin, Agusti et al. 2012).

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et conséquences cérébro-vasculaires

Le SAOS augmente le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) (Yaggi, Concato et al. 2005) et limite le potentiel de récupération fonctionnelle dans les suites d'un tel accident (Hermann and Bassetti 2016). Le SAOS est désormais reconnu comme un facteur de risque modifiable de démence, en particulier chez les sujets âgés de plus de 65 ans (Daulatzai 2013, Pan and Kastin 2014, Yaffe, Falvey et al. 2014).

Les conséquences du SAOS sur la structure et le fonctionnement cérébral sont nombreuses et le plus souvent délétères (Rosenzweig, Glasser et al. 2015). La description et la compréhension de leur physiopathologie est à ce jour incomplète.

Déficiences structurelles et fonctionnelles cérébrales induites par le SAOS :

La physiopathologie du SAOS recouvre à la fois les mécanismes de collapsus des voies aériennes supérieures et les mécanismes responsables des conséquences du SAOS (Lévy, Kohler et al. 2015). Pour ce travail, nous nous concentrerons sur les conséquences cérébro-vasculaires du SAOS. L'hypoxie intermittente chronique cyclique entraîne un stress oxydatif, une activation du système nerveux autonome sympathique, une inflammation de bas grade et *in fine* une dysfonction endothéliale, mécanismes clés du développement des conséquences structurelles et fonctionnelles cérébrales de ce syndrome (Lavie 2009, Levy, Tamisier et al. 2011, Lavie 2015). Des diminutions régionales de perfusion cérébrale (imagerie cérébrale de perfusion en ASL (*Arterial Spin Labeling*)) persistant en situation d'éveil sont décrites chez des sujets porteurs d'un SAOS modéré à sévère (Innes, Kelly et al. 2015). Une réduction de la vasoréactivité cérébrale au dioxyde de carbone est également décrite (Buterbaugh, Wynstra et al. 2015). Ces altérations neuro-vasculaires ont été proposées comme cause potentielle des altérations morphologiques décrites en regard de la substance blanche (Chen, Lu et al. 2015) et de la substance grise (Canessa, Castronovo et al. 2011). Les régions cérébrales concernées par ces atteintes structurelles sont, de la partie antérieure à la partie postérieure du système nerveux central (Rosenzweig, Glasser et al. 2015) :

- Le cortex préfrontal médial,
- Le cortex cingulaire antérieur,
- Le thalamus,
- Le gyrus temporal inférieur,
- Le gyrus para-hippocampique,
- L'hippocampe,

- Le cortex pariétal latéral postérieur,
- Les hémisphères cérébelleux.

Des déficiences structurelles et fonctionnelles cérébrales aux limitations

L'altération des performances dans certains domaines cognitifs touche jusqu'à un patient sur quatre nouvellement diagnostiqué (Incalzi, Marra et al. 2004, Kielb, Ancoli-Israel et al. 2012) et entraîne des limitations dans les domaines de l'exécution des tâches et activités de la vie quotidienne, les interactions et le fonctionnement social ainsi que la capacité de travail. Les domaines cognitifs les plus touchés sont les fonctions exécutives, l'attention, la mémoire (Naegele, Pepin et al. 1998, Beebe, Groesz et al. 2003, Mazza, Pepin et al. 2005, Naegele, Launois et al. 2006). Des travaux récents ont mis en évidence une association entre les modifications morphologiques cérébrales localisées à l'hippocampe et aux régions frontales et une altération des performances cognitives de sujets apnéiques, résolutive après trois mois d'un appareillage en PPC (Canessa, Castronovo et al. 2011).

Nous formulons l'hypothèse physiopathologique suivante : les altérations de la perfusion cérébrale et de l'autorégulation vasculaire cérébrale pourraient entraîner une limitation de l'apport en substrats énergétiques et en dioxygène au niveau du parenchyme cérébral au cours des manifestations nocturnes du SAOS, mais également dans certaines situations physiologiques impliquant une activation cérébrale telles que la réalisation de tâches cognitives ou encore l'exécution de tâches motrices, conduisant à une altération des performances y compris à un stade précoce de la maladie.

La marche, marqueur clinique du retentissement cérébral du SAOS

En apparence automatique, la marche est une tâche motrice intentionnelle, dont le contrôle met en jeu des fonctions cognitives élaborées, les fonctions exécutives et l'attention (Woollacott and Shumway-Cook 2002, Takakusaki 2013). L'étude de l'implication des fonctions exécutives dans le contrôle de la marche repose sur un paradigme de double tâche (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008), qui consiste pour le sujet en la réalisation d'une tâche secondaire cognitive alors qu'il marche. L'interférence observée entre la marche et la tâche cognitive suggère d'une part l'utilisation de sous-systèmes fonctionnels cérébraux identiques, et d'autre part, la mise en jeu des fonctions exécutives dans le contrôle de la marche. L'altération des performances de marche peut-être induite par les atteintes fonctionnelles (cognitives) ou structurelles (lésions) cérébrales (Beauchet, Allali et al. 2013, Beauchet, Annweiler et al. 2014). Les performances de marche sont à ce jour considérées comme un marqueur clinique des déficiences cérébrales de pathologies neurologiques telles que la sclérose en plaque (Allali, Laidet et al. 2016), la maladie d'Alzheimer ou encore les démences (Hausdorff 2005).

L'évaluation des performances de marche a également été proposée récemment comme un moyen objectif et innovant d'évaluation des répercussions cérébrales du SAOS. Dans une étude conduite en ouvert sur un groupe de 15 patients présentant un SAOS sévère, 8 semaines de traitement par appareillage en PPC amélioreraient les performances de marche en condition de simple tâche (marche seule) et de double tâche (marche et tâche de fluence verbale) (Allali, Perrig et al. 2014). Par ailleurs, des valeurs élevées du coefficient de variation du temps de cycle de marche étaient associées au SAOS sévère (Celle, Annweiler et al. 2014). Le coefficient de variation du temps de cycle de marche est un marqueur clinique fiable du

contrôle cognitif de la marche, également associé à l'intégrité morphologique cérébrale (Hausdorff 2005, Beauchet, Allali et al. 2013, Beauchet, Annweiler et al. 2014). Ces travaux sont les premiers à mettre en évidence l'existence de perturbations de la marche associées au SAOS sévère et suggèrent un effet bénéfique du traitement par PPC.

L'effet du traitement par appareillage en pression positive continue sur le contrôle cognitif de la marche n'a à ce jour pas encore été investigué. Nous formulons l'hypothèse d'une amélioration du contrôle cognitif de la marche après appareillage en pression positive continue dans le SAOS sévère.

L'objectif principal de la présente étude est d'évaluer l'effet de 8 semaines de traitement par appareillage en pression positive continue sur le contrôle cognitif de la marche de sujets porteurs d'un SAOS sévère (IAH > 30).

Article

Continuous positive airway pressure improves gait cognitive control in severe obstructive sleep apnea

Sébastien Baillieux^{a,b,c,§}, Bernard Wuyam^{a,b,c,§}, Mathieu Marillier^{a,b}, Dominic Pérennou^{c,d,e},
Renaud Tamisier^{a,b,c}, Jean-Louis Pépin^{a,b,c,*}, Samuel Vergès^{a,b,*}

^a Univ. Grenoble Alpes, HP2 laboratory, 38000 Grenoble, France

^b INSERM, U1042, 38000 Grenoble, France

^c Pole Thorax et Vaisseaux, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

^d Univ. Grenoble Alpes, LPNC laboratory (UMPR CNRS 5105),

^e MPR department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

§Co-first authors

*Co-senior authors

Introduction

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a highly prevalent, chronic disease, which is now widely accepted as a growing health concern (Lévy, Kohler et al. 2015). Alterations in sleep quality (Beebe and Gozal 2002), oxidative stress and neuro inflammation triggered by chronic intermittent hypoxia, changes in cerebrovascular reactivity with impaired cerebral blood flow (Prilipko, Huynh et al. 2014, Innes, Kelly et al. 2015) contribute to structural and functional cerebral changes associated with OSA (Celle, Delon-Martin et al. , Rosenzweig, Glasser et al. 2015). Brain structural changes include grey matter thickening (Canessa, Castronovo et al. 2011) and impaired white matter integrity (Chen, Lu et al. 2015). Neuropsychological domains of attention, memory and executive function are specifically affected by OSA (Naegele, Pepin et al. 1998, Mazza, Pepin et al. 2005, Naegele, Launois et al. 2006, Bucks, Olaithe et al. 2013) with a substantial impact on daily functioning, work performance and productivity. The beneficial effects of continuous positive airway pressure (CPAP, the first-line therapy for OSA) on improving excessive daytime sleepiness and daily functioning have been documented (Marshall, Barnes et al. 2006). However, CPAP effects on cognitive decline are still debated. Recently, no improvement in memory processes following 6 weeks of CPAP has been found, suggesting a complex OSA-neurocognitive relationship (Joyeux-Faure, Naegelé et al.).

Mostly automatically piloted, gait may also be a demanding cognitive task, requiring attention and executive functions resources (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008). Stride time variability has been identified as a biomarker of the cognitive control of gait requiring cerebral integrity (Beauchet, Allali et al. 2013, Beauchet, Annweiler et al. 2014). Greater stride time variability reflects unsafe gait and is related to disease severity in disabling neurological conditions such as Parkinson disease (Lord, Baker et al. 2011), multiple sclerosis (Allali, Laidet et al. 2016), Alzheimer disease or dementia (Hausdorff 2005). Two recent studies reported

gait impairments in severe OSA. Celle et al. (Celle, Annweiler et al. 2014), in a cross-sectional study conducted in older community-dwellers, showed an association between moderate-to-severe OSA and greater (i.e., worse) stride time variability. Allali et al. (Allali, Perrig et al. 2014) in a prospective open-labelled study in severe OSA patients reported that gait speed, step and stance time improved after 8 weeks of CPAP treatment, especially when gait was assessed while performing concurrently a cognitively demanding task. Data from these two studies suggest a dose-response between OSA severity and gait impairments and a potential normalization with CPAP treatment. Although not demonstrating causality, these results suggest that gait impairments represent an objective measurement of OSA brain functional consequences. These results need however to be replicated with an appropriate control group and in non-obese OSA patients to reduce the impact of obesity and low physical activity as confounders (Allali, Perrig et al. 2014, Celle, Annweiler et al. 2014).

In this prospective study, spatiotemporal gait parameters and their stride-to-stride fluctuations were assessed before and after eight weeks of CPAP treatment in severe non-obese OSA patients in comparison with healthy subjects matched for age and anthropometric parameters. To further understand the mechanisms underlying gait disturbances in OSA patients, postural control and gait performance have been assessed using a dual-task paradigm (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008). As these patients were free of comorbidities, we hypothesized that gait control impairments in severe non-obese OSA patients would be reversed by CPAP treatment.

Material and methods

Subjects

Twelve severe, newly diagnosed OSA participants were recruited in this prospective controlled study conducted in the Sleep Laboratory of Grenoble Alpes University Hospital.

Inclusion criteria were defined as follows: (1) age ≥ 18 years and < 70 years, (2) body mass index, BMI $< 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, (3) with severe OSA syndrome (apnoea-hypopnea index, AHI > 30 events $\cdot\text{hour}^{-1}$) and (4) naïve of CPAP treatment. OSA diagnosis was based on a full-night polysomnography (see annexes) performed according to the AASM recommendations (Berry, Budhiraja et al. 2012). Ten healthy control participants, matched for age and BMI were included as appropriate control group. They underwent a full-night polysomnography similar to OSA patients in order to ensure that they were free of sleep disorder. Exclusion criteria were the presence of central or peripheral neurologic disease including peripheral neuropathy, spinal or lower limb orthopedic disease, inner ear disease affecting postural stability, visual disorders, any hypnotic or central nervous system targeted medication and chronic alcohol consumption (Table 1). The study was approved by local ethic committee of Grenoble, France (12-CHUG-12, ID RCB: 2012-A00A58-35). All subjects gave their informed written consent prior to their participation in the study.

Experimental protocol

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

Dual-task paradigm

The influence of cognition on gait and postural control was assessed by a DT paradigm which consists in the assessment of the interferences occurring when a motor task and a secondary cognitive, attention-demanding task, are performed simultaneously (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008). This can result in performance decrements in one or both of the tasks, suggesting the simultaneous engagement of the same functional brain subsystems (Woollacott and Shumway-Cook 2002). As visually demanding tasks lead to more interference when gait is performed in DT condition than motor demanding tasks (Beurskens and Bock 2013), we choose the visual-verbal Stroop color word interference test (Stroop 1935) as secondary cognitive task. The Stroop test consists in color names (blue, red, green and yellow) written in a different font color. Participants were instructed to name the words font color and to inhibit reading the word (e.g., the word “red” written in green font color). To avoid learning effects, there were 10 different versions of the Stroop test presented randomly to the participants throughout the different assessments. Each version consisted of 30 color words. For all ST and DT assessment, the Stroop test was displayed on a black background screen. Screen was systematically installed 1.50m ahead of the participant and its height adjusted for each participant and for each evaluation. Words were presented one by one, and the evaluator skipped manually to the next one after the subject gave an oral response. The number of correct answers and errors was recorded by a trained evaluator (SB).

Measurements

Initial clinical examination and cognitive assessment

Prior to all gait and postural assessments, participants underwent a screening history and physical examination to ensure that they were free of significant orthopedic, neurological and visual disorder which could interfere with the outcomes of the present study. Average

levels of physical activity were evaluated using the Physical Activity self-Administered Questionnaire (AQAP), a validated French-language version of the Baecke questionnaire (Vol, Bedouet et al. 2011). All participants performed one ST Stroop test in a sitting position, accounting for their ST cognitive performance.

Standing postural control assessment

Standing postural control was assessed by analyzing the excursions of the center of pressure (CoP), using a posturographic platform consisting of two dynamometric clogs with a total of 12 strain gauges (Feetest 6[®], TechnoConcept[®], Céreste, France). Posturographic clogs were positioned in a parallel manner, with a 4-cm width. Participants stood upright barefoot on the clogs, with their arms alongside the body. To ensure participants security, the platform was settled in the middle of handlebars and an evaluator stood behind the participants to avoid them falling. The examination took place in a dedicated quiet room with standardized lighting conditions. Standing postural control assessment was alternatively performed in ST (posture only) and in DT (posture and Stroop test). Each trial lasted 30 seconds with 4 trials in ST and 4 trials in DT conditions (1 postural * 2 cognitive conditions). One minute of rest sitting was systematic between trials. In ST, subjects were instructed to maintain their balance while looking straight-ahead at a fixed red target displayed on the screen. In DT, subjects were asked to maintain the erect posture as still as possible and to perform the cognitive task at the best of their capacity without any task prioritization. Data were recorded with a sampling rate of 40 Hz, and calculated using the Posturewin 4[®] software. As a marker of an efficient standing postural control, the amount of sway was assessed by calculating CoP area (90% confidence ellipse, mm²). The smaller the area, the better the postural control (Caron, Gelat et al. 2000).

Overground gait assessment

Quantitative spatiotemporal gait parameters were recorded using an OptoGait system (OptoGait, Microgate, Bolzano, Italy) in a well-lighted and quiet room. The OptoGait system is a modular optoelectronic floor-based system, which consists in two parallel one-meter bars (one emitting, containing 96 lights diodes and one receiving bar). Ten emitting and ten receiving bars were disposed parallel to each other to build a 10-meter long, 1.5-meter width walkway. Participants walked bare foot, at their self-selected, comfortable speed continuously along a figure-in-O loop (go in the OptoGait walkway, back outside, loop delineated by plastic cones) to avoid perturbations induced by gait initiation and termination as well as turning (Galna, Lord et al. 2013). Each participant completed three familiarization and five consecutive evaluation loops and their spatiotemporal gait parameters were repeatedly sampled as they walked through the OptoGait. Data were recorded with a sampling rate of 1 kHz and analyzed using the OptoGait software (version 1.10.7.0, Microgate). Gait speed, steps frequency, 2 spatial (stride length, step width) and 1 temporal gait (stride time) parameters were analyzed. The mean value for all recorded steps was used for data analysis. Stride time variability was calculated by the mean of the coefficient of variation (CV) [$CV = \text{Standard Deviation} / \text{Mean} \times 100$].

Treadmill dual-task gait assessment

In order to ensure the recording of a higher number of steps in DT condition, DT gait assessment was performed on a treadmill (Gait Trainer™ 3, Biodex Medical System, NY, USA) rather than overground. Spatiotemporal gait parameters were recorded by the means of an OptoGait system (Microgate). Following a 10-minute period of habituation to the treadmill (Van de Putte, Hagemester et al. 2006), each subject's preferred walking speed was

determined by adapting a previously described protocol (Jordan, Challis et al. 2007). In brief, participants were instructed to walk on the treadmill at an initial speed of $1.5 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$. Speed was progressively increased manually by the investigator in increments of $0.2 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ every 30 s until subjects reported that they were walking at their preferred walking speed. Then, $1 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ was added to the current speed, followed by a decrease of $0.2 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ to confirm preferred walking speed. This procedure was repeated until a $\pm 0.4 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ agreement was obtained in preferred walking speed, as recommended (Jordan, Challis et al. 2007). In OSA patients, the preferred walking speed determined before CPAP treatment was used for post-CPAP evaluations. To evaluate the influence of speed on OSA patients' ability to walk under DT condition, spatio-temporal gait parameters were assessed in two conditions of speed: (1) at preferred walking speed and (2) at a faster walking pace, preferred walking speed + 30%. For each condition of speed, gait assessments were alternatively performed in ST (gait only) and in DT (gait and Stroop test). Each trial lasted 30 seconds with 4 trials per condition (2 gait * 2 cognitive conditions), that to say 16 trials in total. Participants walked continuously during 30 seconds between each trial. In ST, participants were instructed to walk according to their natural pattern, arms moving freely by their sides, while looking straight-ahead at a fixed red target displayed on the screen. In DT, subjects were asked to walk as naturally as possible and to perform the cognitive task at the best of their capacity without any task prioritization. As for overground gait assessment, stride time variability was calculated.

Continuous positive airway pressure treatment

CPAP treatment was applied with an auto-titrating machine (Autoset Spirit, ResMed, UK or Remstar Auto, Philips Respironics, Murrysville, PA, USA). CPAP compliance and residual AHI were measured from the machine's internal microprocessor.

Data and Statistical analysis

For standing postural control assessments, CoP area is the averaged value from the four trials performed in each condition (ST and DT). For overground gait assessments, spatiotemporal gait parameters and stride time variability are the averaged values from the five trials. For treadmill gait assessments, gait speed and stride time variability are the averaged values from the four trials performed in each condition (referred walking speed ST and DT, preferred walking speed + 30% ST and DT). For the Stroop test, percentage of correct response was calculated, accounting for ST cognitive performance (Percentage of correct response = Number of correct responses / Total number of responses × 100). The correct response rate (CRR= Response rate per second × Percentage of correct responses) accounted for cognitive performance in DT gait and posture assessments (Hall, Echt et al. 2011). The reported correct response rates are the averaged values from the trials performed in each postural or gait DT assessments.

All variables are reported as mean ± SD within text and tables. Normality of the distributions and homogeneity of variances analysis were confirmed using the Kolmogorov-Smirnov and Skewness test, respectively. For overground gait parameters and ST and DT cognitive assessments, between-group comparisons were performed using t-tests for independent samples while pre and post CPAP comparisons in OSA group were conducted using paired-samples t-tests. To assess the effect of group (OSA participants *versus* controls) and task paradigm (ST *versus* DT) on gait and postural performances at baseline, variables during postural and treadmill gait assessments were analyzed using two-way ANOVAs (group × task paradigm). To assess the effect of treatment (before *versus* after CPAP) and task paradigm (ST *versus* DT) on gait and postural performances in the OSA group, variables during

postural and treadmill gait assessments were analyzed using two-way ANOVAs with repeated measures (treatment \times task paradigm). We used Tukey's test for post-hoc analysis if ANOVA indicated a significant main effect or interaction. Partial eta square ($\rho\eta^2$) values are reported as measures of effect size, with moderate and large effects considered for $\rho\eta^2 \geq 0.07$ and $\rho\eta^2 \geq 0.14$, respectively (Cohen 1988). A two-tailed α level of 0.05 was used as the cut-off for significance. All statistical analyses were carried out using IBM's Statistical Package for the Social Science (SPSS), Version 23.0.

Results

Clinical characteristics

No difference was found for age, anthropometric parameters and ST cognitive performance between OSA and controls. OSA participants reported significantly reduced levels of physical activity, as evaluated by the global physical activity index of the physical activity self-administered questionnaire (Table 1).

Baseline

Standing postural control

A significant group effect was observed for CoP area ($F(2, 40) = 7.57, p = 0.01, \rho\eta^2 = 0.16$) without significant interaction between group and task paradigm ($F(2, 40) = 0.08, p = 0.78, \rho\eta^2 = 0.002$). OSA participants presented a larger CoP area compared to controls (Figure 1). OSA participants showed decreased correct response rate during DT compared to controls ($p < 0.001, \rho\eta^2 = 0.54$) (Figure 2).

Overground gait

Spatiotemporal gait parameters are presented in [table 2](#). OSA participants showed larger step width at baseline compared to controls ($p = 0.001$, $\rho\eta^2 = 0.46$). OSA participants showed higher stride time variability compared to controls at baseline ($p = 0.02$, $\rho\eta^2 = 0.24$; [Figure 3](#)).

Treadmill

OSA participants spontaneously choose a significantly higher preferred walking speed compared to controls ($1.1 \pm 0.3 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ versus $0.8 \pm 0.1 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, $p < 0.004$, $\rho\eta^2 = 0.39$). No significant group main effect nor group x task paradigm interaction was observed for stride time variability both at preferred walking speed (respectively $p = 0.60$, $\rho\eta^2 = 0.008$ and $p = 0.32$, $\rho\eta^2 = 0.026$) and at preferred walking speed+30% (respectively $p = 0.65$, $\rho\eta^2 = 0.006$ and $p = 0.73$, $\rho\eta^2 = 0.003$) ([Table 3](#)). As for posture, OSA participants showed lower correct response rate during DT compared to control at preferred walking speed ($p < 0.001$, $\rho\eta^2 = 0.46$) and preferred walking speed + 30% ($p < 0.001$, $\rho\eta^2 = 0.58$) ([Figure 4](#)).

Impact of CPAP treatment

Standing postural control

No treatment main effect nor treatment x task paradigm interaction was observed for CoP area (respectively $p = 0.31$, $\rho\eta^2 = 0.095$ and $p = 0.92$, $\rho\eta^2 = 0.001$) after 8 weeks of CPAP treatment compared to baseline ([Figure 1](#)). OSA patients presented significant improvement in correct response rate during DT after CPAP treatment ($p = 0.03$, $\rho\eta^2 = 0.36$), but their performance remained significantly different compared to controls ($p = 0.02$, $\rho\eta^2 = 0.25$) ([Figure 2](#)).

Overground gait

CPAP treatment had no significant effect on spatiotemporal gait parameters (Table 2). In contrast, stride time variability was significantly improved in OSA patients ($p = 0.005$, $\rho\eta^2 = 0.52$) after treatment and did not differ anymore compared to controls ($p = 0.32$, $\rho\eta^2 = 0.05$; Figure 3).

Treadmill

No treatment main effect nor treatment \times task paradigm interaction was observed for stride time variability both at preferred walking speed (respectively $p = 0.16$, $\rho\eta^2 = 0.19$ and $p = 0.24$, $\rho\eta^2 = 0.14$) and preferred walking speed + 30% (respectively $p = 0.26$, $\rho\eta^2 = 0.12$ and $p = 0.32$, $\rho\eta^2 = 0.10$) (Table 3). OSA patients presented significant improvements in correct response rate during DT after CPAP treatment both at preferred walking speed ($p = 0.01$, $\rho\eta^2 = 0.46$) and at preferred walking speed + 30% ($p = 0.003$, $\rho\eta^2 = 0.58$) but their performance still remained significantly different compared to controls ($p = 0.04$, $\rho\eta^2 = 0.20$ and $p = 0.01$, $\rho\eta^2 = 0.30$, respectively) (Figure 4).

Discussion

OSA is associated with deleterious neurocognitive consequences that range from attentional deficits to cognitive decline and stroke (Yaffe, Falvey et al. 2014, Osorio, Gumb et al. 2015, Rosenzweig, Glasser et al. 2015). Recently, gait impairments have been reported in OSA suggesting that the cerebral consequences of OSA may alter gait control (Allali, Perrig et al. 2014, Celle, Annweiler et al. 2014). Our prospective, controlled study showed for the first time that stride time variability was significantly improved (i.e. reduced) after CPAP treatment and no longer different compared to matched controls. Furthermore, OSA patients showed

decreased cognitive performance in dual task compared to controls which was improved partially by treatment. Our findings confirm the gait alterations in non-obese OSA patients free of co-morbidities compared to appropriately matched controls with specific impairment of the cognitive control of gait. Our results also show that 8 weeks of CPAP treatment reverses these impairments in gait control.

Gait improvement following CPAP treatment: a brain-centred hypothesis

We reported a higher stride time variability in our population of severe, non-obese OSA patients before CPAP treatment compared to matched controls (Figure 3), suggesting impaired cognitive control of gait. This result is consistent with a recent study that reported a positive correlation between OSA severity and STV, this association being maintained even after adjustments for body weight and cognitive performance (Celle, Annweiler et al. 2014). Because age and body weight represent two major factors of gait disturbances (Verghese, LeValley et al. 2006, Osofundiya, Benden et al. 2016), comparing patients to controls matched for age and BMI is critical and this was one strength of our work. To improve the sensitivity of gait assessment, our participants performed five ten-meter gait trials whereas only two 10-meter trials were analyzed in the previously cited work (Celle, Annweiler et al. 2014). Moreover, subjects walked continuously along a circuit designed to avoid perturbations induced by turning or gait initiation, which makes the assessment of STV more reliable (Konig, Singh et al. 2014). In accordance with a previous study including gait speed measurement in severe OSA patients ($1.1 \pm 0.1 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$) (Allali, Perrig et al. 2014), we observed a mean spontaneous overground gait speed in OSA patients of $1.2 \pm 0.2 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ before treatment. Neither difference with controls nor improvement following CPAP treatment were found. If most of the mean spatiotemporal parameters (step frequency, stride length and stride time) did not

differ between OSA patients and controls, our study is the first to report a significantly greater step width in OSA patients compared to controls (table 2). Increased step width is a meaningful gait impairment occurring in many neurological conditions (Chen, Patten et al. 2005, Schrage, Kelly et al. 2008). Such an adaptive strategy is described as allowing to stabilize gait when subjects perceive a challenge to their balance (Rankin, Buffo et al. 2014). Step width was partially improved following CPAP treatment and the difference did not reach significance. Accordingly with our study, a higher daily sedentary time along with a lower amount of daily steps taken is known in OSA patients (Igelstrom, Emtner et al. 2013, Mendelson, Tamisier et al. 2014, Vivodtzev, Mendelson et al. 2016). Whether gait impairments contribute to or are a consequence of the observed reduced physical activity remain to be investigated.

Several physiopathological mechanisms could explain the association between OSA and impaired cognitive control of gait. OSA is now accepted as being linked with structural and functional brain changes (Rosenzweig, Glasser et al. 2015). Key cerebral regions involved in the cognitive control of gait (i.e. frontal brain regions (medial prefrontal and anterior cingulate cortices)) are sites of hypotrophic changes (i.e. gray matter reduction) in OSA. These regions are functionally related to executive functions that regulate gait variability and the control of gait (Clark 2015). Also, cerebral perfusion alterations (Prilipko, Huynh et al. 2014, Innes, Kelly et al. 2015) may impair substrates and oxygen delivery to the brain, especially during brain activation associated with walking or cognitive tasks for instance.

Only one study has investigated the effects of CPAP treatment on gait performance (Allali, Perrig et al. 2014). A significant improvement of step time and stance time were described following 8 weeks of CPAP treatment in moderate-to-severe OSA patients. This study however

did not investigate the impact of CPAP treatment on the cognitive control of gait impairments as evaluated by stride time variability. Our results demonstrate for the first time a significant improvement of STV following an 8-week CPAP treatment which return to control values. Improvements in memory, attention and executive functions positively correlated to increased grey matter volume in frontal and hippocampal regions and white matter changes have been demonstrated (Canessa, Castronovo et al. 2011, Castronovo, Scifo et al. 2014). Also, two months of CPAP treatment led to a significant increase in cerebrovascular reactivity in the thalamus (Prilipko, Huynh et al. 2014). Hence, neuroanatomical and cerebrovascular changes induced by CPAP treatment certainly underlie improvements in the cognitive control of gait observed in the present study.

Dual task performance and standing postural control

Dual task paradigm is the most common method used to distinguish automatic and executive control of gait (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008, Clark 2015). OSA patients and controls did not differ regarding stride time variability both at preferred walking speed and at preferred walking speed + 30% on the treadmill. As we choose a visual-verbal secondary cognitive task displayed on a screen and in order to record a greater number of steps during the cognitive task, DT gait assessments were performed on a treadmill. This choice has probably limited the stride-to-stride variability by influencing the temporal rhythm of gait (Konig, Singh et al. 2014). Nevertheless, OSA patients choose a greater preferred walking speed than controls. Higher gait speeds have been previously reported as being associated with a more coordinated walking pattern (Donker, Daffertshofer et al. 2005). This suggests that OSA patients may have chosen higher gait speed on the treadmill to improve gait stability in such a challenging walking condition.

A significant decrease in cognitive performance at baseline in DT condition was observed both at preferred walking speed and preferred walking speed + 30%. This shows that OSA patients were not able to perform simultaneously and as efficiently as the control subjects the two tasks, gait control being maintained during DT in OSA patients possibly at the expense of impaired cognitive performance. This could reveal a “posture first” strategy spontaneously chosen by OSA patients (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2012). OSA patients may prioritize the motor task over the cognitive task to ensure safety while walking. Interestingly, cognitive performance of OSA patients during treadmill DT condition improved after CPAP treatment. DT performance essentially relies on the integrity of executive functions (Allali, Perrig et al. 2014) and was only partly improved by CPAP suggesting the persistence of executive dysfunction after 2 months of treatment.

Our study is the first to evaluate in the same OSA group cognitive control of gait and postural stability. Postural stability, as a marker of balance control efficiency, is a determinant of stride-to-stride gait variability (Hausdorff 2005). Decreased postural performance was observed in single task in OSA patients compared to controls, demonstrating an impaired postural stability. This result is consistent with a previous study reporting impaired postural stability in patients with sleep disordered breathing (Degache, Goy et al. 2016). Similar to the treadmill DT assessment, lower cognitive performances in DT condition was observed in OSA patients compared to controls. These results suggest that standing postural control in OSA patients requires greater executive function involvement compared to controls and further support the hypothesis of a “posture first” strategy in OSA patients (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2012).

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

The present results may have several clinical implications. First, the recent description of specific gait and postural impairments in OSA underscores the need for OSA screening strategy in rehabilitation centres. Second, one major consequence of OSA is executive dysfunction which is poorly and subjectively assessed in clinical routine (Rosenzweig, Glasser et al. 2015). Further studies are needed to validate the role of gait assessment as an objective and innovative biomarker of OSA-related brain injuries.

Conclusion

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

Disclosure

The authors wrote this paper within the scope of their medical expertise or academic and affiliated research positions.

Conflict of interest

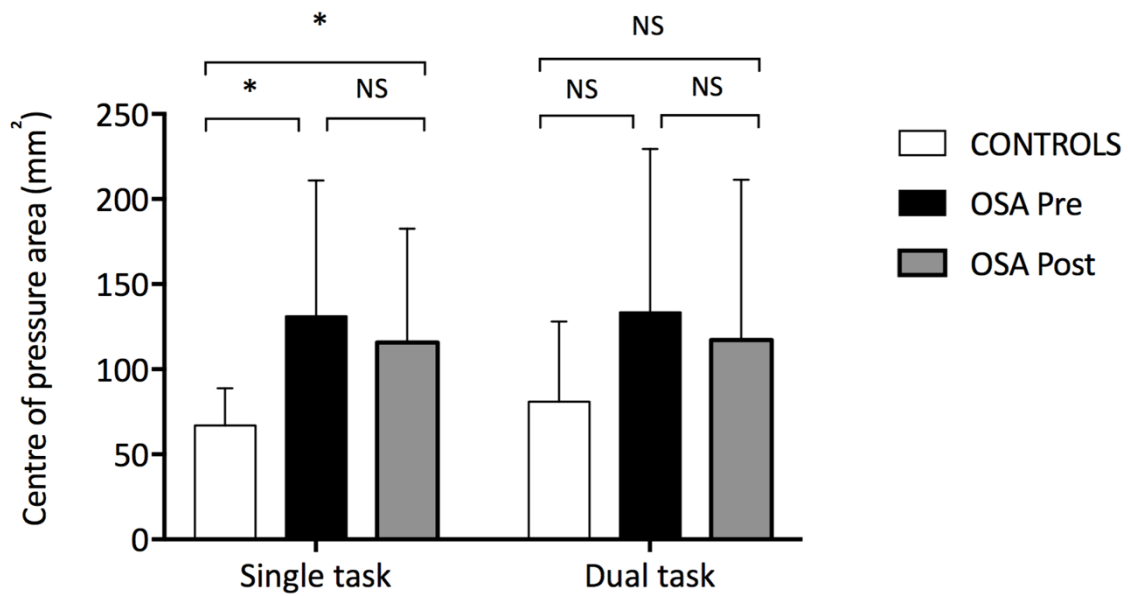
None of the authors has any conflict of interest to declare.

Annexes

Polysomnography protocol

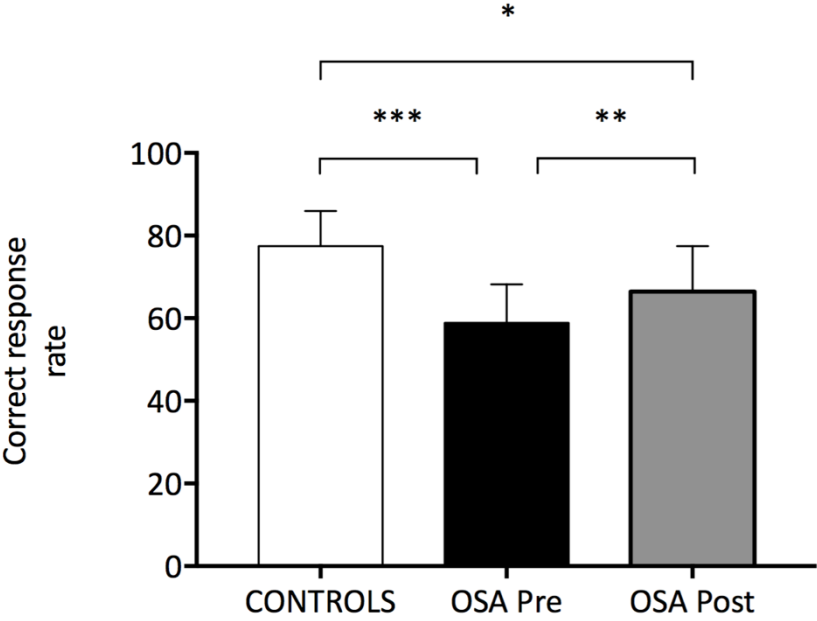
Polysomnography recordings were taken with electrode positions C3/A2-C4/A1-Cz/01 of the international 10–20 Electrode Placement System, eye movements, chin electromyogram and ECG with a modified V2 lead. Sleep was scored manually according to standard criteria (Berry, Budhiraja et al. 2012). Airflow was measured with nasal pressure prongs, together with the sum of oral and nasal thermistor signals. Respiratory effort was monitored using abdominal and thoracic bands. Oxygen saturation was measured using a pulse oximeter. An apnea was defined as the complete cessation of airflow for at least 10 s and hypopnea as a reduction of at least 50% in the nasal pressure signal or a decrease of between 30% and 50% associated with either oxygen desaturation of at least 3% or an EEG arousal, both lasting for at least 10 s (Berry, Budhiraja et al. 2012). Apnea was classified as obstructive, central or mixed, according to the presence or absence of respiratory efforts. The classification of hypopnea as obstructive or central was based on the thoraco-abdominal band signal and the shape of the respiratory nasal pressure curve (flow limited aspect or not). The apnoea-hypopnea index (AHI), defined as the number of apnea and hypopnea per hour of sleep was calculated.

Figure 1



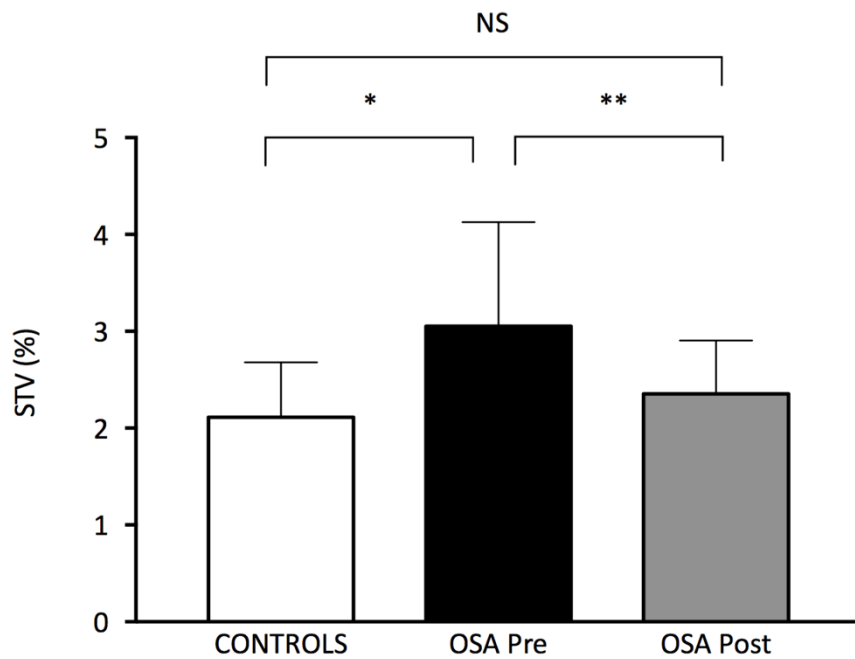
Changes in centre of pressure area in controls and in the obstructive sleep apnea (OSA) group before and after 8 weeks of continuous positive airway pressure treatment while performing posture alone (single task) and while performing simultaneously posture and Stroop test. Values are presented as mean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

Figure 2



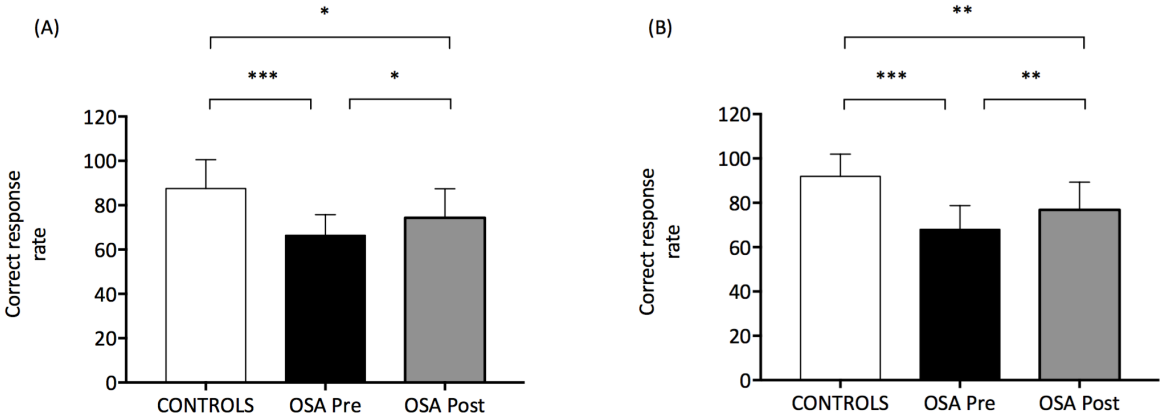
Stroop test performance under postural dual-task condition as assessed by the correct response rate in controls and in obstructive sleep apnea (OSA) group before and after 8 weeks of continuous positive airway pressure. Values are presented as mean \pm SD. Significant differences between groups and pre-post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

Figure 3



Overground stride time variability (STV) in controls and in obstructive sleep apnea (OSA) group before and after 8 weeks of continuous positive airway pressure treatment. Values are presented as mean \pm SD. Significant differences between groups and pre-post continuous positive airway pressure treatment, * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$).

Figure 4



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

Table 1

Anthropometric, obstructive sleep apnea, cognitive and physical activity parameters for control (CON) and obstructive sleep apnea (OSA) groups.

	CONTROLS (N=10)	OSA (N=12)	p
Anthropometric			
Sex	8 ♂ / 2 ♀	11 ♂ / 1 ♀	NS
Age (years)	60.2 ± 7.6	57.2 ± 8.9	NS
BMI (kg·m ⁻²)	25.1 ± 3.2	27.4 ± 3.1	NS
OSA characteristics			
AHI (events·hour ⁻¹)	8.1 ± 6.9	44.0 ± 12.7	< 0.001
Residual AHI (events·hour ⁻¹)	-	2.9 ± 3.1	
> 4h/night (%)	-	65.7 ± 35.1	
Peff (cmH ₂ O)	-	8.1 ± 1.8	
Cognitive performance			
Percentage of correct response at Stroop test in single task (%)	98.2 ± 1.3	96.9 ± 2.9	NS
Physical Activity self-Administered Questionnaire			
Global PA index	9.2 ± 0.9	7.3 ± 1.3	< 0.001

Data are mean values ± SD. AHI: Apnea-hypopnea Index; BMI: Body Mass Index; CON: Control group; OSA: Obstructive Sleep Apnea group; PA: Physical Activity; Peff: Effective pressure.

Table 2

Spatiotemporal gait parameters for control group (CONTROLS) and for the obstructive sleep apnea group (OSA) before (pre) and after 8 weeks of continuous positive airway pressure treatment (post).

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

Data are mean values \pm SD. CONTROLS: Control group, OSA: Obstructive Sleep Apnea group.

*** significantly different compared to CONTROLS ($p = 0.001$).

Table 3

Stride time variability (STV) in control (CONTROLS) and in obstructive sleep apnea (OSA) group before (Pre) and after (Post) 8 weeks of continuous positive airway pressure treatment while walking on the treadmill only (single task) and while walking on the treadmill and simultaneously performing Stroop test at preferred walking speed and preferred walking speed + 30%.

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

Data are mean values ± SD. CON: Control group, OSA: Obstructive Sleep Apnea group.

Conclusion de la thèse

Du fait de leur impact en termes de limitation d'activité et de restriction de participation, les répercussions structurelles et fonctionnelles cérébrales du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) requièrent une attention particulière. Associé à un risque accru de survenue d'un accident vasculaire cérébral, ce syndrome est également à l'origine de répercussions neurocognitives, dont le spectre s'étend du déficit attentionnel au déclin cognitif (Yaffe, Falvey et al. 2014, Osorio, Gumb et al. 2015, Rosenzweig, Glasser et al. 2015). Récemment, des perturbations du contrôle de la posture (Degache, Goy et al. 2016) et de la marche (Allali, Perrig et al. 2014, Celle, Annweiler et al. 2014) ont été décrites. La normalisation des troubles du contrôle de la marche après traitement par appareillage en pression positive continue (PPC) a été suggérée (Allali, Perrig et al. 2014). Les auteurs de ces travaux supposaient l'existence d'un lien potentiel entre les répercussions cérébrales du SAOS et les perturbations observées du contrôle locomoteur. L'effet du traitement par appareillage en PPC sur le coefficient de variation du temps de cycle de marche (CVTCM), marqueur clinique du contrôle cognitif de la marche n'avait jamais été étudié.

Ce travail est le premier à évaluer conjointement le contrôle cognitif de la marche et de la posture dans le SAOS sévère. Cette étude montre, pour la première fois, que le CVTCM est significativement amélioré (i.e. diminué) après appareillage en PPC et présente des valeurs comparables à un groupe de sujets contrôle appariés sur l'âge et les paramètres anthropométriques. L'appareillage en PPC semble également améliorer les performances cognitives des participants apnéiques en condition de double tâche à la marche et lors de la réalisation de la tâche posturale. Au total, nos résultats confirment l'existence de perturbations spécifiques du contrôle locomoteur dans le SAOS sévère et suggèrent une

origine cognitive à ces perturbations. Ils apportent en outre de nouveaux arguments concernant l'efficacité du traitement par appareillage en PPC sur la normalisation des altérations du contrôle locomoteur.

Si les altérations du contrôle cognitif de la marche dans la population de patients présentant un SAOS sévère sont à ce jour établies, d'autres travaux sont nécessaires pour confirmer l'efficacité du traitement par appareillage en PPC sur la réversibilité de ces troubles. Le développement d'applications cliniques, de même que la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à ces altérations du contrôle locomoteur représentent deux autres enjeux en recherche.

Perspectives cliniques

Evaluation neuropsychologique des déficiences cognitives associées au SAOS

Aucun test ou batterie spécifique n'a à ce jour été développé pour l'évaluation neuropsychologique des patients présentant un SAOS (Rosenzweig, Glasser et al. 2015). Le calcul du CVTCM pourrait représenter un marqueur clinique objectif et innovant pour l'évaluation initiale des répercussions cérébrales du SAOS. La preuve de sa normalisation après appareillage en PPC permettrait également de l'utiliser comme un paramètre d'évaluation de l'efficacité du traitement.

Troubles de la marche et affections neurologiques centrales : améliorer les stratégies de dépistage du SAOS

Les troubles ventilatoires nocturnes et en particulier le SAOS sont fréquents (>50%) dans les suites d'un accident vasculaire cérébral et leur impact négatif sur la récupération

fonctionnelle est à ce jour établi (Hermann and Bassetti 2016). La description d'altérations spécifiques du contrôle de la marche et de la posture (Degache, Goy et al. 2016) associées au SAOS souligne l'importance de développer une stratégie de screening de ce syndrome dans les centres et instituts de rééducation spécialisés.

Perspectives mécanistiques et physiopathologiques

Etude des mécanismes cérébro-vasculaires pouvant être à l'origine des perturbations du contrôle cognitif de la marche des patients présentant un SAOS

La compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue des perturbations du contrôle locomoteur dans le SAOS nécessite d'être approfondie. Aucune étude ne s'est à ce jour intéressée aux liens potentiels entre structure, fonction cérébrale et performance locomotrice dans le SAOS ni à l'influence d'un traitement par appareillage en PPC. Nous formulons l'hypothèse que la réversibilité des perturbations cérébrovasculaires décrites après traitement par appareillage en PPC pourrait expliquer les améliorations du contrôle cognitif de la marche. Plus précisément nos hypothèses de travail sont les suivantes :

- 1) l'altération des performances de marche en condition de simple tâche locomotrice et de double tâche locomotrice et cognitive est associée aux perturbations de perfusion cérébrale au repos et au cours de la marche ;
- 2) le traitement par appareillage en PPC pourrait permettre de corriger les altérations de perfusion cérébrale au repos et en situation d'engagement des ressources cérébrales à la marche chez le patient SAOS.

Ces hypothèses sont la base du projet de recherche CIH-Gait (NCT02345694), projet contrôlé, randomisé, en groupes parallèles comparant au sein d'un échantillon de patients présentant un SAOS sévère un groupe recevant un appareillage en PPC efficace

comparativement à un groupe recevant un appareillage Sham-PPC (placebo validé de la PPC)
pendant 8 semaines. Cette étude est actuellement en cours.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 01/09/2016

Pour la Présidente
et par délégation
LE DOYEN
Le Doyen de Médecine
Pr. J.-P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR *Pepin Jean-Louis*

Bibliographie

Allali, G., M. Laidet, S. Armand, C. Elsworth-Edelsten, F. Assal and P. H. Lalive (2016). "Stride time variability as a marker for higher level of gait control in multiple sclerosis: its association with fear of falling." J Neural Transm (Vienna).

Allali, G., S. Perrig, M. Cleusix, F. R. Herrmann, D. Adler, G. Gex, S. Armand, J. P. Janssens, J. L. Pepin and F. Assal (2014). "Gait abnormalities in obstructive sleep apnea and impact of continuous positive airway pressure." Respir Physiol Neurobiol **201**: 31-33.

Antic, N. A., P. Catcheside, C. Buchan, M. Hensley, M. T. Naughton, S. Rowland, B. Williamson, S. Windler and R. D. McEvoy (2011). "The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA." Sleep **34**(1): 111-119.

Beauchet, O., G. Allali, C. Launay, F. R. Herrmann and C. Annweiler (2013). "Gait variability at fast-pace walking speed: a biomarker of mild cognitive impairment?" J Nutr Health Aging **17**(3): 235-239.

Beauchet, O., C. Annweiler, S. Celle, R. Bartha, J. C. Barthelemy and F. Roche (2014). "Higher gait variability is associated with decreased parietal gray matter volume among healthy older adults." Brain Topogr **27**(2): 293-295.

Beebe, D. W. and D. Gozal (2002). "Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits." J Sleep Res **11**(1): 1-16.

Beebe, D. W., L. Groesz, C. Wells, A. Nichols and K. McGee (2003). "The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data." Sleep **26**(3): 298-307.

Berry, R. B., R. Budhiraja, D. J. Gottlieb, D. Gozal, C. Iber, V. K. Kapur, C. L. Marcus, R. Mehra, S. Parthasarathy, S. F. Quan, S. Redline, K. P. Strohl, S. L. Davidson Ward, M. M. Tangredi and M. American Academy of Sleep (2012). "Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine." J Clin Sleep Med **8**(5): 597-619.

Beurskens, R. and O. Bock (2013). "Does the walking task matter? Influence of different walking conditions on dual-task performances in young and older persons." Hum Mov Sci **32**(6): 1456-1466.

Bucks, R. S., M. Olaithe and P. Eastwood (2013). "Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review." Respirology **18**(1): 61-70.

Buterbaugh, J., C. Wynstra, N. Provencio, D. Combs, M. Gilbert and S. Parthasarathy (2015). "Cerebrovascular reactivity in young subjects with sleep apnea." Sleep **38**(2): 241-250.

Canessa, N., V. Castronovo, S. F. Cappa, M. S. Aloia, S. Marelli, A. Falini, F. Alemanno and L. Ferini-Strambi (2011). "Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment." Am J Respir Crit Care Med **183**(10): 1419-1426.

Caron, O., T. Gelat, P. Rougier and J. P. Blanche (2000). "A comparative analysis of the center of gravity and center of pressure trajectory path lengths in standing posture: an estimation of active stiffness." J Appl Biomech **16**(3): 234-247.

Castronovo, V., P. Scifo, A. Castellano, M. S. Aloia, A. Iadanza, S. Marelli, S. F. Cappa, L. F. Strambi and A. Falini (2014). "White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment." Sleep **37**(9): 1465-1475.

Celle, S., C. Annweiler, R. Camicioli, J. C. Barthelemy, F. Roche and O. Beauchet (2014). "Sleep-related breathing disorders and gait variability: a cross-sectional preliminary study." BMC Pulm Med **14**: 140.

Celle, S., C. Delon-Martin, F. Roche, J.-C. Barthélémy, J.-L. Pépin and M. Dojat "Desperately seeking grey matter volume changes in sleep apnea: A methodological review of magnetic resonance brain voxel-based morphometry studies." Sleep Medicine Reviews **25**: 112-120.

Chen, G., C. Patten, D. H. Kothari and F. E. Zajac (2005). "Gait differences between individuals with post-stroke hemiparesis and non-disabled controls at matched speeds." Gait Posture **22**(1): 51-56.

Chen, H. L., C. H. Lu, H. C. Lin, P. C. Chen, K. H. Chou, W. M. Lin, N. W. Tsai, Y. J. Su, M. Friedman, C. P. Lin and W. C. Lin (2015). "White matter damage and systemic inflammation in obstructive sleep apnea." Sleep **38**(3): 361-370.

Clark, D. J. (2015). "Automaticity of walking: functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies." Front Hum Neurosci **9**: 246.

Cohen, J. (1988). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Hillsdale, NJ, L. Erlbaum Associates.

Daulatzai, M. A. (2013). "Death by a thousand cuts in Alzheimer's disease: hypoxia--the prodrome." Neurotox Res **24**(2): 216-243.

Degache, F., Y. Goy, S. Vat, J. Haba Rubio, O. Contal and R. Heinzer (2016). "Sleep-disordered breathing and daytime postural stability." Thorax **71**(6): 543-548.

Donker, S. F., A. Daffertshofer and P. J. Beek (2005). "Effects of velocity and limb loading on the coordination between limb movements during walking." J Mot Behav **37**(3): 217-230.

Galna, B., S. Lord and L. Rochester (2013). "Is gait variability reliable in older adults and Parkinson's disease? Towards an optimal testing protocol." Gait Posture **37**(4): 580-585.

Hall, C. D., K. V. Echt, S. L. Wolf and W. A. Rogers (2011). "Cognitive and motor mechanisms underlying older adults' ability to divide attention while walking." Phys Ther **91**(7): 1039-1050.

Hausdorff, J. M. (2005). "Gait variability: methods, modeling and meaning." J Neuroeng Rehabil **2**: 19.

Hermann, D. M. and C. L. Bassetti (2016). "Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery." Neurology.

Igelstrom, H., M. Emtner, E. Lindberg and P. Asenlof (2013). "Physical activity and sedentary time in persons with obstructive sleep apnea and overweight enrolled in a randomized controlled trial for enhanced physical activity and healthy eating." Sleep Breath **17**(4): 1257-1266.

Incalzi, R. A., C. Marra and B. L. Salvisini (2004). "Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome?" Journal of sleep

Innes, C. R., P. T. Kelly, M. Hlavac, T. R. Melzer and R. D. Jones (2015). "Decreased Regional Cerebral Perfusion in Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnoea during Wakefulness." Sleep **38**(5): 699-706.

Jordan, K., J. H. Challis and K. M. Newell (2007). "Walking speed influences on gait cycle variability." Gait Posture **26**(1): 128-134.

Joyeux-Faure, M., B. Naegelé, J.-L. Pépin, R. Tamisier, P. Lévy and S. H. Launois "Continuous positive airway pressure treatment impact on memory processes in obstructive sleep apnea patients: a randomized sham-controlled trial." Sleep Medicine **24**: 44-50.

Kielb, S. A., S. Ancoli-Israel, G. W. Rebok and A. P. Spira (2012). "Cognition in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS): current clinical knowledge and the impact of treatment." Neuromolecular Med **14**(3): 180-193.

Konig, N., N. B. Singh, J. von Beckerath, L. Janke and W. R. Taylor (2014). "Is gait variability reliable? An assessment of spatio-temporal parameters of gait variability during continuous overground walking." Gait Posture **39**(1): 615-617.

Lavie, L. (2009). "Oxidative stress--a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities." Prog Cardiovasc Dis **51**(4): 303-312.

Lavie, L. (2015). "Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain." Sleep Med Rev **20**: 27-45.

Leger, D., V. Bayon, J. P. Laaban and P. Philip (2012). "Impact of sleep apnea on economics." Sleep Med Rev **16**(5): 455-462.

Lévy, P., M. Kohler, W. T. McNicholas, F. Barbé, R. D. McEvoy, V. K. Somers, L. Lavie and J.-L. Pépin (2015). "Obstructive sleep apnoea syndrome." Nature Reviews Disease Primers: 15015.

Levy, P., J. L. Pepin, C. Arnaud, R. Tamisier, J. C. Borel, M. Dematteis, D. Godin-Ribuot and C. Ribuot (2008). "Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives." Eur Respir J **32**(4): 1082-1095.

Levy, P., R. Tamisier, C. Minville, S. Launois and J. L. Pepin (2011). "Sleep apnoea syndrome in 2011: current concepts and future directions." Eur Respir Rev **20**(121): 134-146.

Lord, S., K. Baker, A. Nieuwboer, D. Burn and L. Rochester (2011). "Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction?" J Neurol **258**(4): 566-572.

Malhotra, A. and D. P. White (2002). "Obstructive sleep apnoea." Lancet **360**(9328): 237-245.

Marin, J. M., A. Agusti, I. Villar, M. Forner, D. Nieto, S. J. Carrizo, F. Barbe, E. Vicente, Y. Wei, F. J. Nieto and S. Jelic (2012). "Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension." JAMA **307**(20): 2169-2176.

Marin, J. M., S. J. Carrizo, E. Vicente and A. G. Agusti (2005). "Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study." Lancet **365**(9464): 1046-1053.

Marshall, N. S., M. Barnes, N. Travier, A. J. Campbell, R. J. Pierce, R. D. McEvoy, A. M. Neill and P. H. Gander (2006). "Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis." Thorax **61**(5): 430-434.

Mazza, S., J. L. Pepin, B. Naegele, J. Plante, C. Deschaux and P. Levy (2005). "Most obstructive sleep apnoea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests." Eur Respir J **25**(1): 75-80.

McNicholas, W. T., M. R. Bonsignore and E. C. A. B. Management Committee of (2007). "Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities." Eur Respir J **29**(1): 156-178.

Mendelson, M., R. Tamisier, D. Laplaud, S. Dias-Domingos, J. P. Baguet, L. Moreau, C. Koltes, L. Chavez, G. de Lamberterie, F. Herengt, P. Levy, P. Flore and J. L. Pepin (2014). "Low physical activity is a determinant for elevated blood pressure in high cardiovascular risk obstructive sleep apnea." Respir Care **59**(8): 1218-1227.

Naegele, B., S. H. Launois, S. Mazza, C. Feuerstein, J. L. Pepin and P. Levy (2006). "Which memory processes are affected in patients with obstructive sleep apnea? An evaluation of 3 types of memory." Sleep **29**(4): 533-544.

Naegele, B., J. L. Pepin, P. Levy, C. Bonnet, J. Pellat and C. Feuerstein (1998). "Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment." Sleep **21**(4): 392-397.

Osofundiya, O., M. E. Benden, D. Dowdy and R. K. Mehta (2016). "Obesity-specific neural cost of maintaining gait performance under complex conditions in community-dwelling older adults." Clin Biomech (Bristol, Avon) **35**: 42-48.

Osorio, R. S., T. Gumb, E. Pirraglia, A. W. Varga, S. E. Lu, J. Lim, M. E. Wohlleber, E. L. Ducca, V. Koushyk, L. Glodzik, L. Mosconi, I. Ayappa, D. M. Rapoport, M. J. de Leon and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2015). "Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly." Neurology **84**(19): 1964-1971.

Pan, W. and A. J. Kastin (2014). "Can sleep apnea cause Alzheimer's disease?" Neurosci Biobehav Rev **47**: 656-669.

Prilipko, O., N. Huynh, M. E. Thomason, C. A. Kushida and C. Guilleminault (2014). "An fMRI study of cerebrovascular reactivity and perfusion in obstructive sleep apnea patients before and after CPAP treatment." Sleep Medicine **15**(8): 892-898.

Rankin, B. L., S. K. Buffo and J. C. Dean (2014). "A neuromechanical strategy for mediolateral foot placement in walking humans." J Neurophysiol **112**(2): 374-383.

Rosenzweig, I., M. Glasser, D. Polsek, G. D. Leschziner, S. C. Williams and M. J. Morrell (2015). "Sleep apnoea and the brain: a complex relationship." Lancet Respir Med **3**(5): 404-414.

Sateia, M. J. (2014). "International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications." Chest **146**(5): 1387-1394.

Schrager, M. A., V. E. Kelly, R. Price, L. Ferrucci and A. Shumway-Cook (2008). "The effects of age on medio-lateral stability during normal and narrow base walking." Gait Posture **28**(3): 466-471.

Stroop, J. R. (1935). "Studies of interference in serial verbal reactions." Journal of Experimental Psychology **18**(6): 643-662.

Takakusaki, K. (2013). "Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe." Mov Disord **28**(11): 1483-1491.

Van de Putte, M., N. Hagemeister, N. St-Onge, G. Parent and J. A. de Guise (2006). "Habituation to treadmill walking." Biomed Mater Eng **16**(1): 43-52.

Verghese, J., A. LeValley, C. B. Hall, M. J. Katz, A. F. Ambrose and R. B. Lipton (2006). "Epidemiology of gait disorders in community-residing older adults." J Am Geriatr Soc **54**(2): 255-261.

Vivodtzev, I., M. Mendelson, M. Croteau, S. Gorain, B. Wuyam, R. Tamisier, P. Levy, F. Maltais and J. L. Pepin (2016). "Physiological correlates to spontaneous physical activity variability in obese patients with already treated sleep apnea syndrome." Sleep Breath.

Vol, S., M. Bedouet, G. Gusto, C. Leglu, E. Beslin, P. Decou, E. Negre, B. Planage, E. Chazelle, F. Mercier, O. Lantieri and J. Tichet (2011). "Evaluating physical activity: the AQAP questionnaire and its interpretation software." Ann Phys Rehabil Med **54**(8): 478-495.

Woollacott, M. and A. Shumway-Cook (2002). "Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research." Gait Posture **16**(1): 1-14.

Yaffe, K., C. M. Falvey and T. Hoang (2014). "Connections between sleep and cognition in older adults." Lancet Neurol **13**(10): 1017-1028.

Yaggi, H. K., J. Concato, W. N. Kernan, J. H. Lichtman, L. M. Brass and V. Mohsenin (2005). "Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death." N Engl J Med **353**(19): 2034-2041.

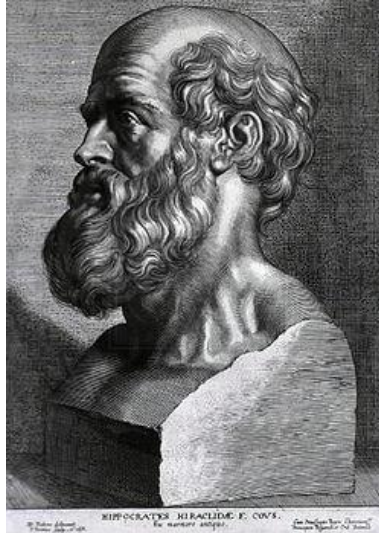
Yogev-Seligmann, G., J. M. Hausdorff and N. Giladi (2008). "The role of executive function and attention in gait." Mov Disord **23**(3): 329-342; quiz 472.

Yogev-Seligmann, G., J. M. Hausdorff and N. Giladi (2012). "Do we always prioritize balance when walking? Towards an integrated model of task prioritization." Mov Disord **27**(6): 765-770.

Young, T., M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber and S. Badr (1993). "The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults." N Engl J Med **328**(17): 1230-1235.

Young, T., P. E. Peppard and D. J. Gottlieb (2002). "Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective." Am J Respir Crit Care Med **165**(9): 1217-1239.

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

L'appareillage en pression positive continue améliore le contrôle cognitif de la marche dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil sévère

Résumé

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) a des répercussions structurelles et fonctionnelles cérébrales responsables de limitations cognitives et locomotrices. Le SAOS sévère est associé à une plus grande variabilité du temps de cycle de marche (CVTCM), marqueur clinique du contrôle cognitif de la marche. L'effet du traitement par pression positive continue (PPC) sur le CVTCM dans le SAOS n'a jamais été étudié. Etude prospective contrôlée, évaluant l'effet de 8 semaines de traitement par PPC sur 12 patients avec SAOS sévère (âge=57.2±8.9 ans, IMC=27.4±3.1 kg.m⁻², IAH=46.3±11.7) comparativement à 10 sujets contrôle appariés. Les paramètres spatiotemporels de marche sont enregistrés à vitesse spontanée et le CVTCM calculé. Le contrôle cognitif de la marche et de la posture est étudié par un paradigme de double tâche (marche ou posture et tâche cognitive (test de Stroop) simultanés). La performance au test de Stroop est évaluée par le taux de réponse correcte. Avant PPC, les patients SAOS présentent un CVTCM plus élevé comparativement aux contrôles (3.1±1.1% vs 2.1±0.5%, p=0.02), une surface d'oscillation du centre de pression plus élevée (131.2±79.8mm² vs 66.9±21.9mm², p=0.02) et un taux de réponse correcte en double tâche significativement plus bas à la marche (p<0.001) et en posture (p<0.001). Après PPC, le CVTCM (post-PPC CVTCM : 2.4±0.5%, p=0.005 vs pré-PPC) et les performances cognitives en double tâche sont améliorées dans le groupe SAOS et ne diffèrent plus des contrôles. Les patients porteurs d'un SAOS sévère présentent une altération du contrôle locomoteur qui semble être amélioré par le traitement par PPC. Nos données suggèrent leur origine cognitive.

Continuous positive airway pressure improves gait cognitive control in severe obstructive sleep apnoea

Abstract

Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) has structural and functional cerebral consequences, which involve cognitive and gait limitations. Severe OSAS is associated with higher stride time variability (STV), a clinical biomarker of cognitive gait control. The impact of continuous positive airway pressure treatment (CPAP) on STV in severe OSAS has never been assessed. Prospective, controlled study evaluating the effect of 8 weeks of CPAP treatment in 12 severe OSAS patients (age=57.2±8.9 years, BMI=27.4±3.1 kg.m⁻², AHI=46.3±11.7) compared to 10 matched control subjects. Spatiotemporal gait parameters are recorded at spontaneous speed and STV calculated. The cognitive control of gait and posture is assessed using a dual task paradigm (gait or posture and cognitive task (Stroop test) performed simultaneously). Performance at Stroop test is evaluated by calculating the correct response rate. Before CPAP, OSAS patients show a greater STV compared to controls (3.1±1.1% vs 2.1±0.5%, p=0.02), a higher centre of pressure area (131.2±79.8mm² vs 66.9±21.9mm², p=0.02) and a lower correct response rate in dual task condition while walking (p<0.001) or standing (p<0.001). After CPAP, STV (post-CPAP STV: 2.4±0.5%, p=0.005 vs pre-CPAP) and cognitive performance in dual task are improved in OSAS group and do not differ anymore from controls. Severe OSAS patients present an altered gait control, which may be improved by CPAP treatment. Our results suggest their cognitive origin.