

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par l'**université de Montpellier**

Préparée au sein de l'école doctorale Sciences du
Mouvement Humain (ED 463)
Et de l'unité de recherche Movement To Health (EA 2991)

Présentée par François ALEXANDRE

**Implication du système nerveux central
dans la faiblesse musculaire périphérique
du patient atteint de broncho-
pneumopathie chronique obstructive**

Soutenue le 3 juillet 2015 devant le jury composé de :

Mr Richard Debigaré, Professeur, Université Laval, Québec	Rapporteur
Mr Patrick Mucci, Professeur, Université de Lille 2	Rapporteur
Mr Maurice Hayot, PU-PH, Université de Montpellier	Examineur
Mr Patrice Flore, MCF-HDR, Université Joseph Fourier Grenoble I	Examineur
M. Alain Varray, Professeur, Université de Montpellier	Directeur
Mme Nelly Héraud, Docteur, Cliniques du souffle, Fontalvie	Co-encadrante



“ Souviens-toi de toujours savoir ce que tu veux. Ton trésor doit absolument être trouvé pour que tout ce que tu as découvert en chemin puisse avoir un sens.

Sois attentif aux signes. N'oublie pas que tout n'est qu'une seule chose. N'oublie pas le langage des signes. Et surtout, n'oublie pas d'aller jusqu'au bout de ton destin.

Le cœur avertit toujours lorsque l'on s'éloigne de son rêve, du chemin qui nous est tracé.”

Paulo Coelho,

L'alchimiste

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	5
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LITTERATURE	9
1. LA BPCO, DE LA MALADIE BRONCHO-PULMONAIRE A LA DYSFONCTION MUSCULAIRE.....	10
1.1. <i>La BPCO, une maladie générale à point de départ respiratoire</i>	<i>10</i>
1.1.1 Définitions et diagnostic.....	10
1.1.2 Etiologie	12
1.1.3 Epidémiologie, les dernières tendances	13
1.1.4 Physiopathologie	14
1.1.5 Manifestations systémiques.....	16
1.2. <i>Faiblesse musculaire périphérique et BPCO.....</i>	<i>19</i>
1.2.1 Définitions et diagnostic.....	19
1.2.2 Prévalences et chiffres clés	21
1.2.3 Impacts de la faiblesse musculaire sur les facteurs pronostiques dans la BPCO	22
2. LES FACTEURS EXPLICATIFS DE LA FAIBLESSE MUSCULAIRE PERIPHERIQUE DANS LA BPCO	
.....	25
2.1. <i>Perte de masse musculaire et faiblesse musculaire des patients atteints de BPCO :</i>	
<i>une évidence à réexaminer.....</i>	<i>25</i>
2.1.1 Les mécanismes de régulation de la masse musculaire dans la BPCO.....	25
2.1.2 Les facteurs impliqués dans la perte de masse musculaire dans la BPCO.....	29
2.1.3 Répercussion de la perte de masse musculaire sur la force maximale volontaire	
dans la BPCO : réalité et limites	34
2.2. <i>Altérations qualitatives du muscle strié squelettique dans la BPCO.....</i>	<i>38</i>
2.2.1 Modifications structurales et métaboliques du muscle périphérique	38
2.2.2 Répercussions des modifications structurales et métaboliques sur la tension	
musculaire spécifique.....	40
2.3. <i>Une nouvelle hypothèse : les composantes non musculaires de la faiblesse</i>	
<i>musculaire dans la BPCO.....</i>	<i>44</i>
2.3.1 Facteurs susceptibles d'entraîner une perte d'excitation nerveuse dans la BPCO	44
2.3.2 Facteurs susceptibles d'entraîner une augmentation des inhibitions au sein du	
système nerveux dans la BPCO.	47
2.3.3 Répercussions des altérations nerveuses sur la commande motrice volontaire ..	49

DEUXIEME PARTIE : CONTRIBUTION PERSONNELLE	54
3. PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES	55
4. CONDUITE DES RECHERCHES ET RESULTATS	57
4.1. <i>Liste des publications et des communications</i>	57
4.2. <i>Etude 1 : Cortical implication in lower voluntary muscle force production in non-hypoxemic COPD patients.</i>	59
4.2.1 Introduction	59
4.2.2 Material and Methods.....	61
4.2.3 Results	66
4.2.4 Discussion	70
4.3. <i>Etude 2 : Motor cortex hypoexcitability and hypoactivation in COPD patients with peripheral muscle weakness.</i>	75
4.3.1 Introduction	75
4.3.2 Material and methods	77
4.3.3 Results	81
4.3.4 Discussion	84
4.4. <i>Etude 3 : Is nocturnal desaturation a trigger for neuronal damage in chronic obstructive pulmonary disease?</i>	89
4.4.1 Introduction	89
4.4.2 Hypothesis	90
4.4.3 Arguments to support the hypothesis	90
4.4.4 Future studies to test the hypothesis.....	99
4.4.5 Conclusion.....	99
4.5. <i>Etude 4 : Brain damage and motor cortex impairment in COPD: implication of non-rapid-eye movement sleep desaturation.</i>	102
4.5.1 Introduction	102
4.5.2 Methods	104
4.5.3 Results	110
4.5.4 Discussion	115
SYNTHESE ET PERSPECTIVES	121
RÉFÉRENCES	128
ANNEXES	153

5. LISTE DES ANNEXES.....	154
5.1. <i>Annexe 1 : documents complémentaires de l'étude 2</i>	155
5.2. <i>Annexe 2 : documents complémentaires de l'étude 4</i>	158

Introduction

Une maladie créée par l'homme et pour lui même. Cette définition pourrait-elle devenir à terme celle de la maladie chronique non-transmissible ? Premières causes de mortalité dans le monde, représentant environ 60% des décès annuels, affectant les personnes de tout âge, toutes classes et toutes nationalités, les maladies chroniques non-transmissibles ont aujourd'hui atteint le stade d'épidémie à l'échelle mondiale (Daar et al., 2007). En France, le nombre de personnes atteintes de maladies chroniques non-transmissibles connaît une croissance moyenne exponentielle, d'environ 5% par an depuis 1994 (Weill et al., 2006). Cette évolution extrêmement inquiétante est beaucoup plus rapide que le vieillissement de la population. Elle est la conséquence d'une modification des comportements : alimentation trop riche en acides gras saturés, en sel et en sucre, consommation de tabac, diminution de l'activité physique et augmentation de la sédentarité.

Le principal facteur de risque des maladies chroniques non-transmissibles est le tabac (cardiopathies, cancers, pathologies respiratoires, diabètes...). Parmi celles-ci, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) suscite un intérêt particulier. Alors encore très peu connue du grand public (en France 9 personnes sur 10 l'ignorent), la BPCO s'est progressivement développée au cours du siècle dernier jusqu'à devenir aujourd'hui la 3ème cause de mortalité dans le monde (2,9 millions de décès annuels). L'organisation mondiale de la santé prévoit une hausse de 30% de décès par BPCO dans les 10 ans à venir si l'exposition au tabac n'est pas réduite. Elle représente à elle seule 1/5^{ème} des coûts de santé en France. Le coût moyen de la prise en charge annuelle est estimé à 4000 euros par patient BPCO, dont les 2/3 sont liés aux frais engendrés par les exacerbations.

La BPCO se caractérise par le caractère non réversible de l'obstruction bronchique. Pendant longtemps, les principaux traitements disponibles pour le malade étaient l'arrêt de l'exposition aux facteurs de risques pour freiner l'évolution de la pathologie et la prise d'anti-inflammatoires et de bronchodilatateurs pour diminuer les symptômes. C'est au début des années 1990 que l'activité physique fut introduite dans le parcours de soins du malade. En effet, le patient BPCO souffre d'une intolérance à l'effort et l'activité physique, si elle ne permet pas de récupérer la fonction pulmonaire, permet de réduire les symptômes respiratoires via les adaptations musculaires engendrées. Au cours des dernières années, les travaux de recherche n'ont cessé d'accumuler les preuves quant aux bienfaits d'une pratique de l'activité physique

régulière chez les malades BPCO sur leur qualité de vie, la diminution du nombre d'exacerbations et l'amélioration de leur tolérance à l'effort. Des avancées considérables ont été réalisées sur la compréhension de la physiopathologie de la BPCO, lorsque les travaux ont démontré qu'une large partie de l'intolérance à l'effort du malade était imputable à une dysfonction des muscles locomoteurs plutôt qu'à la seule atteinte respiratoire (Gosselink et al., 1996).

La faiblesse musculaire, majoritairement décrite dans les muscles locomoteurs, a suscité un focus particulier dans la communauté scientifique au cours des 20 dernières années. Plusieurs études ont démontré son association avec les coûts de santé, les risques d'exacerbation et l'espérance de vie (Decramer et al., 1997, Swallow et al., 2007). Son étiologie fait toujours débat dans la littérature et serait la combinaison d'un déconditionnement associé à l'existence d'une myopathie (Gea et al., 2013, Wagner, 2006). Quel qu'en soit l'événement déclencheur, de nombreux travaux ont démontré l'implication d'une atteinte structurale principalement caractérisée par une diminution de la taille des fibres musculaires (Gosker et al., 2002). Toutefois, la perte de masse musculaire ne permet d'expliquer que partiellement la faiblesse musculaire et de nombreuses zones d'ombre persistent. Ainsi, tandis qu'une dysfonction contractile n'a jamais pu être clairement démontrée (Debigare et al., 2003), l'existence paradoxale d'une perte de force spécifique (moins de force musculaire développée par cm^2 de muscle) a été soulignée (Malaguti et al., 2006, Debigare et al., 2003). Alors que des anomalies structurales du cortex moteur et de la voie cortico-spinale ont été identifiées (Zhang et al., 2012, Ryu et al., 2013), leurs répercussions sur la force maximale volontaire du patient atteint de BPCO n'ont jamais été directement testées.

Ce travail de thèse a pour principal objectif d'apporter un nouveau regard sur les mécanismes responsables de la faiblesse musculaire du patient BPCO, en questionnant les différentes structures neuromusculaires potentiellement impliquées et les mécanismes explicatifs associés.

La première partie du manuscrit, rédigée sous forme de revue de littérature sera consacrée à la BPCO, aux répercussions de la faiblesse musculaire sur le patient et aux causes potentielles de la faiblesse musculaire.

La deuxième partie du manuscrit développera la mise en œuvre de travaux originaux dans l'objectif de répondre à la question posée. Après l'identification de

nouveaux mécanismes susceptibles d'être impliqués dans la faiblesse musculaire du patient atteint de BPCO, nous nous interrogerons notamment sur leurs facteurs déclenchants.

Première partie : revue de littérature

1. La BPCO, de la maladie broncho-pulmonaire à la dysfonction musculaire

1.1. La BPCO, une maladie générale à point de départ respiratoire

1.1.1 Définitions et diagnostic

Selon les dernières recommandations internationales actualisées en 2014 (GOLD, 2014), la BPCO se définit comme une maladie évitable et traitable, caractérisée par une diminution des débits expiratoires non totalement réversible. La diminution des débits bronchiques respiratoires est généralement progressive et permanente. Elle est caractérisée par un remodelage des petites voies aériennes dû à une inflammation chronique en réponse à l'inhalation de gaz ou particules nocifs. Elle s'accompagne également de nombreux effets extrapulmonaires qui déterminent en partie la sévérité de la pathologie (Decramer et al., 2012).

Lorsque la présence d'une BPCO est suspectée (dyspnée, toux chronique et/ou sécrétions bronchiques et exposition aux facteurs de risque), le diagnostic sera confirmé lors d'une spirométrie avec mesure des débits bronchiques après inhalation de substance bronchodilatatrice (β 2-mimétiques). Un ratio entre le volume expiratoire maximal lors de la première seconde et la capacité vitale forcée (VEMS/CVF) inférieure à 0,7 indique la présence d'une obstruction bronchique non totalement réversible, et donc d'une BPCO (GOLD, 2014).

La sévérité de la limitation des débits expiratoires est évaluée sur la base des valeurs théoriques du VEMS et classée

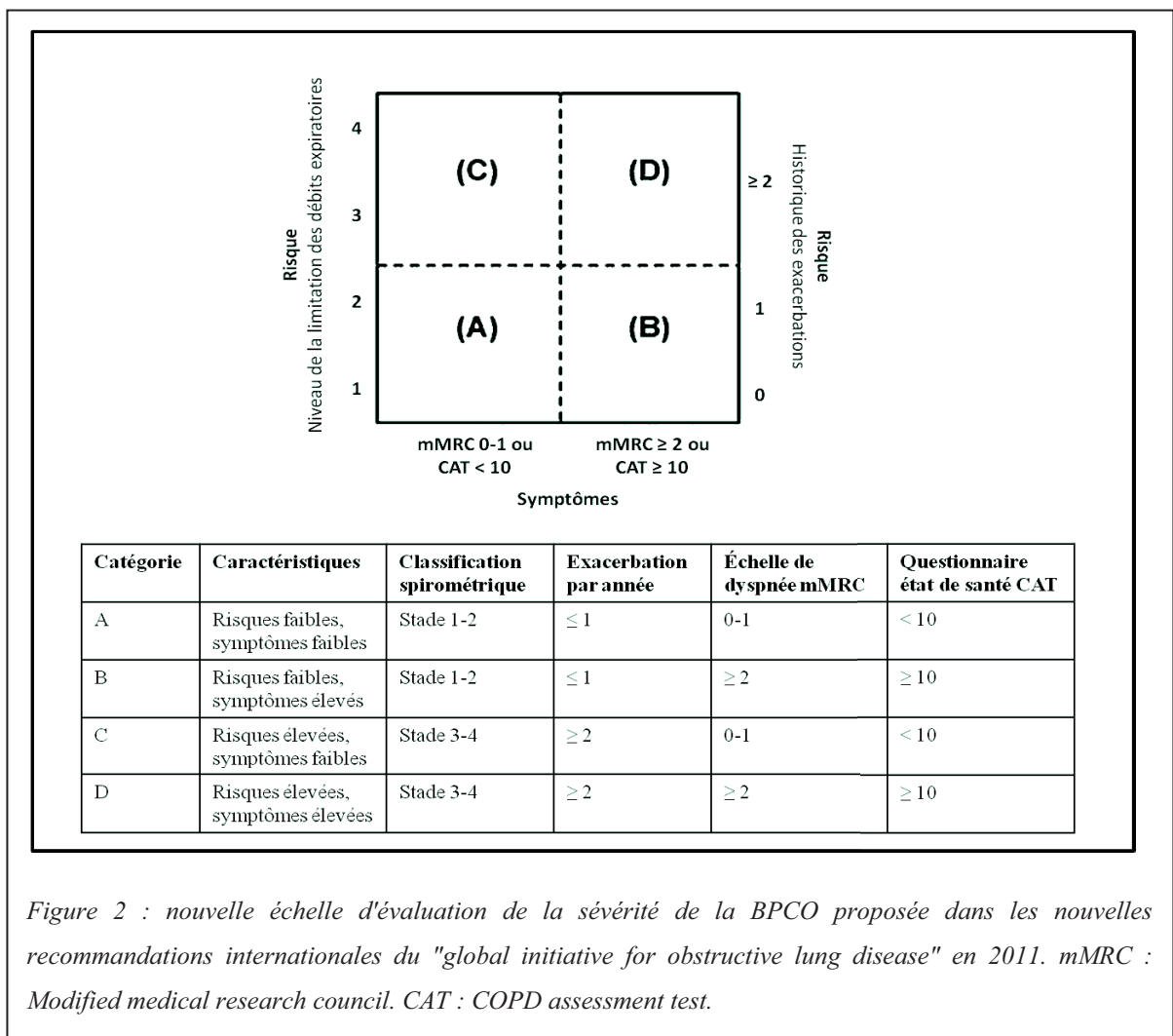
Stade 1	Légère	VEMS \geq 80% de la valeur théorique
Stade 2	Modérée	50% \leq VEMS \leq 80% de la valeur théorique
Stade 3	Sévère	30% \leq VEMS \leq 50% de la valeur théorique
Stade 4	Très sévère	VEMS \leq 30% de la valeur théorique

Figure 1 : classification de la sévérité de la limitation des débits expiratoires dans la BPCO, ou classification GOLD

en quatre niveaux (*figure 1*).

Depuis 2011, il n'est plus recommandé d'utiliser cette classification pour appréhender la sévérité de la BPCO (GOLD, 2014). En effet, l'état général du patient étant très faiblement corrélé à la dégradation du VEMS (Jones, 2009), une nouvelle échelle de classification de la sévérité de la BPCO a été proposée et semble donner des résultats satisfaisants (Lange et al., 2012). Elle prend dorénavant en compte trois

paramètres au lieu d'un seul. En plus de la sévérité de la limitation des débits expiratoires, s'ajoutent une évaluation des symptômes (échelle de dyspnée ou questionnaire de l'état de santé en 8 items) et le nombre d'exacerbations au cours de la dernière année (figure 2). Si ces nouvelles recommandations internationales sont perçues comme un progrès dans la mesure où elles donnent une vision moins réductrice de la pathologie, la majorité des sociétés savantes européennes restent perplexes quant à son utilisation (complexité, non prise en compte des comorbidités) et attendent davantage d'études prospectives de validation (Zysman et al., 2014).



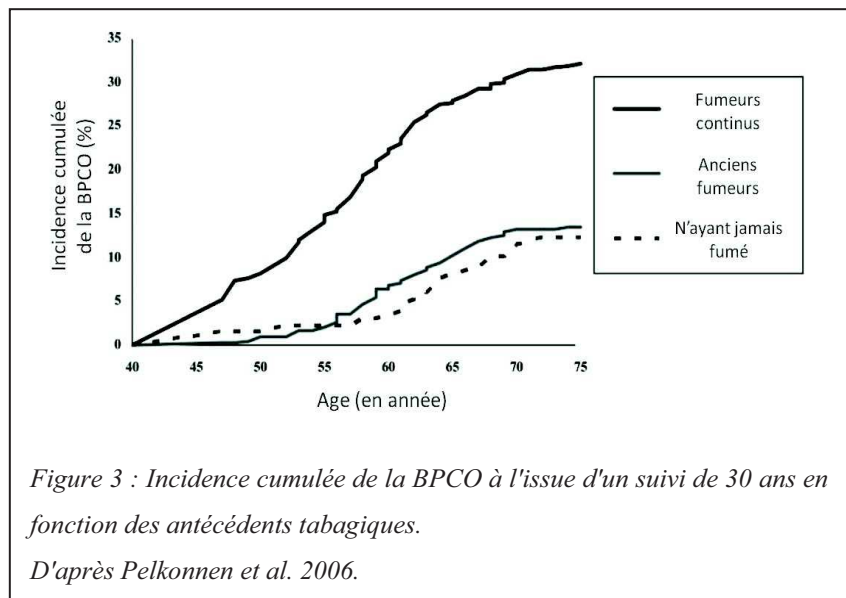
La complication la plus fréquente de la BPCO est l'exacerbation. Elle se définit comme une augmentation aiguë de la toux, de la dyspnée et des expectorations pour une période d'au moins 48 heures et entraînant une modification du traitement. Il n'existe aucun biomarqueur permettant de diagnostiquer l'exacerbation avec certitude. Le

diagnostic repose donc avant tout sur la présence des symptômes cliniques (Decramer et al., 2012). La fréquence des exacerbations participe à la dégradation fonctionnelle de la maladie et impacte le pronostic vital (Donaldson et al., 2002, Soler-Cataluna et al., 2005).

1.1.2 Etiologie

Le principal facteur étiologique de la BPCO est le tabac. La consommation de tabac est généralement considérée comme en étant la principale cause responsable (plus de 80% des BPCO seraient dues au tabagisme. Cependant, cette proportion pourrait être inférieure selon des données récentes, suggérant une responsabilité non négligeable d'autres facteurs de risques. En effet, dans une méta-analyse conduite en 2010, Eisner et al. ont rapporté une

fraction très variable des cas de BPCO attribuables au tabac, allant de 9,7 à 97,9 % selon les travaux, mais quasi-systématiquement inférieure à 80% (Eisner et al., 2010). Pour autant, le risque de développer une



BPCO chez les fumeurs est considérable. Des travaux conduits sur une large cohorte suivie pendant 30 ans à partir de l'âge de 40 ans ont rapporté la survenue d'une BPCO chez 32% des fumeurs, contre seulement 12% des personnes n'ayant jamais fumé (figure 3) (Pelkonen et al., 2006). La susceptibilité de chacun à développer une BPCO pour une même exposition tabagique dépendrait pour l'essentiel de facteurs génétiques (Eisner et al., 2010).

Hormis la consommation de tabac, les deux autres principaux risques de développer une BPCO sont l'exposition à des risques professionnels dus à la présence de poussière et de produits chimiques et certains facteurs génétiques (Eisner et al., 2010,

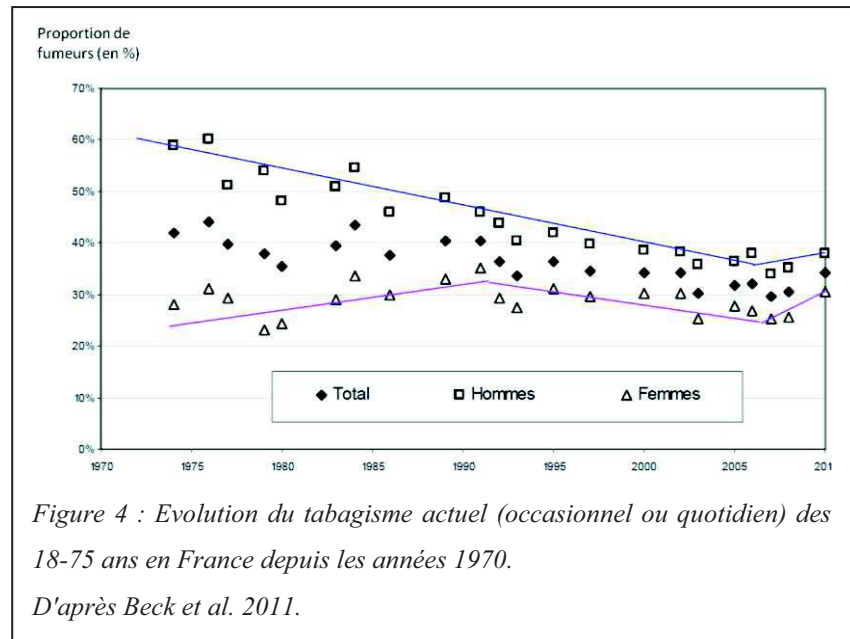
Cho et al., 2014). Un déficit en alpha-1 antitrypsine favorise notamment l'emphysème, mais ne serait impliqué que dans un 1 à 2 % des cas de BPCO (Gooptu et al., 2009). Cette anomalie génétique a une incidence de un individu sur 5000, assez proche de celle de la mucoviscidose. Une plus grande susceptibilité à développer une BPCO est également décrite chez les asthmatiques chroniques (Eisner et al., 2010). A l'inverse, si le tabagisme passif, la pollution de l'air ambiant d'extérieur (e.g. gaz d'échappement) et d'intérieur (e.g. biocombustibles), ou les habitudes alimentaires sont souvent associés au risque de développer une BPCO, aucun lien direct de cause à effet ne peut être définitivement établi à ce stade (Eisner et al., 2010, Ko & Hui, 2012). Ce sont en revanche des facteurs aggravants nécessitant une exposition limitée chez les malades, car ils sont susceptibles de déclencher des exacerbations ou d'accélérer le déclin du VEMS (Eisner et al., 2010, Ko & Hui, 2012).

1.1.3 Epidémiologie, les dernières tendances

La BPCO est l'une des pathologies les plus dévastatrices du XXI^{ème} siècle. Elle toucherait près de 10% de la population adulte mondiale âgée de plus de 40 ans (Halbert et al., 2006). Deux personnes atteintes sur trois ne seraient pas diagnostiquées (Hvidsten et al., 2010). En 2008, l'OMS prévoyait que la BPCO, alors en quatrième position, deviendrait en 2030 la 3^{ème} cause de mortalité dans le monde (WHO, 2008). La progression de la maladie est en avance sur les chiffres, puisque des données récemment publiées la placent désormais en 3^{ème} position des causes de mortalité dans le monde derrière les accidents ischémiques du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (Lozano et al., 2012).

En dépit de ces chiffres considérables, la BPCO demeure aujourd'hui en France une maladie méconnue et peu médiatisée. Pour surmonter ces difficultés, le gouvernement français a lancé en 2005 le programme d'action "Connaître, prévenir et mieux prendre en charge la BPCO". Ce programme avait pour double objectif de diminuer la fréquence de la BPCO en réduisant la consommation de tabac d'ici à 2010, et de diminuer la mortalité évitable par un diagnostic précoce via une meilleure médiatisation de la pathologie. A l'heure du bilan, le programme est très loin d'avoir rempli ses objectifs. En régression constante depuis l'instauration de la loi Evin en 1991 tant chez les hommes que chez les femmes, le tabagisme en France est reparti à la

hausse depuis 2005, pour atteindre des valeurs proches de celles du début des années 2000 (Beck et al., 2011) (figure 4). D'autre part, la population française continue d'ignorer l'existence de cette pathologie. D'après un récent sondage



mandaté par la Fondation du Souffle sur un échantillon représentatif de la population française, seuls 11% des sondés déclarent connaître la maladie en 2012. Tout aussi inquiétant, la crainte des maladie liées au tabac et l'envie d'arrêter de fumer sont en recul depuis 2005 (Guignard et al., 2013). Ainsi, pour les 3,5 millions de français atteints, et pour ceux qui ne le sont pas encore, "l'épidémie" est donc loin d'être enrayée.

1.1.4 Physiopathologie

La BPCO est initiée par une modification de la réponse inflammatoire à l'inhalation de particules toxiques et de gaz. La modification de la réponse inflammatoire est observée avec l'avancée en âge, généralement au delà de 40 ans, et bien qu'elle soit probablement génétiquement déterminée, les mécanismes exacts sont encore mal connus (Decramer et al., 2012).

Les principales modifications structurales induites par la BPCO sont retrouvées au niveau des voies respiratoires, du parenchyme pulmonaire et du système vasculaire pulmonaire. Une augmentation du nombre de cellules caliciformes ainsi qu'une hyperplasie des glandes muqueuses sont responsables de l'hypersécrétion bronchique (Jeffery, 2001). L'obstruction bronchique est ensuite principalement causée par deux mécanismes : l'altération des petites voies aériennes et l'emphysème (Hogg, 2004).

Les bronchioles distales d'un diamètre inférieur à 2 mm sont les voies aériennes les plus touchées. Le phénomène est caractérisé par un rétrécissement, une obstruction (Hogg, 2004), voire parfois la destruction de ces bronchioles (McDonough et al., 2009) (figure 5). L'altération des petites voies aériennes est considérée comme étant le principal site responsable de l'augmentation des résistances aériennes dans la BPCO (Hogg & Timens, 2009).

L'emphysème est responsable de la destruction du parenchyme. Il se traduit

par une augmentation permanente du volume des espaces aériens distaux, associée à une destruction des parois alvéolaires (Hogg & Timens, 2009). La perte de fonctionnalité des alvéoles entraîne alors une diminution de l'efficacité des poumons à échanger l'oxygène et le gaz carbonique.

Les mécanismes précisément responsables de la destruction du tissu pulmonaire sont complexes et ne sont pas encore élucidés dans leur intégralité (Hogg & Timens, 2009). La pathogénèse proposée inclut l'inflammation, une réponse immunitaire inadaptée, le stress oxydant, l'hypothèse protéinase-antiprotéinase, l'apoptose et une réparation inefficace des tissus pulmonaires lésés (Shapiro & Ingenito, 2005).

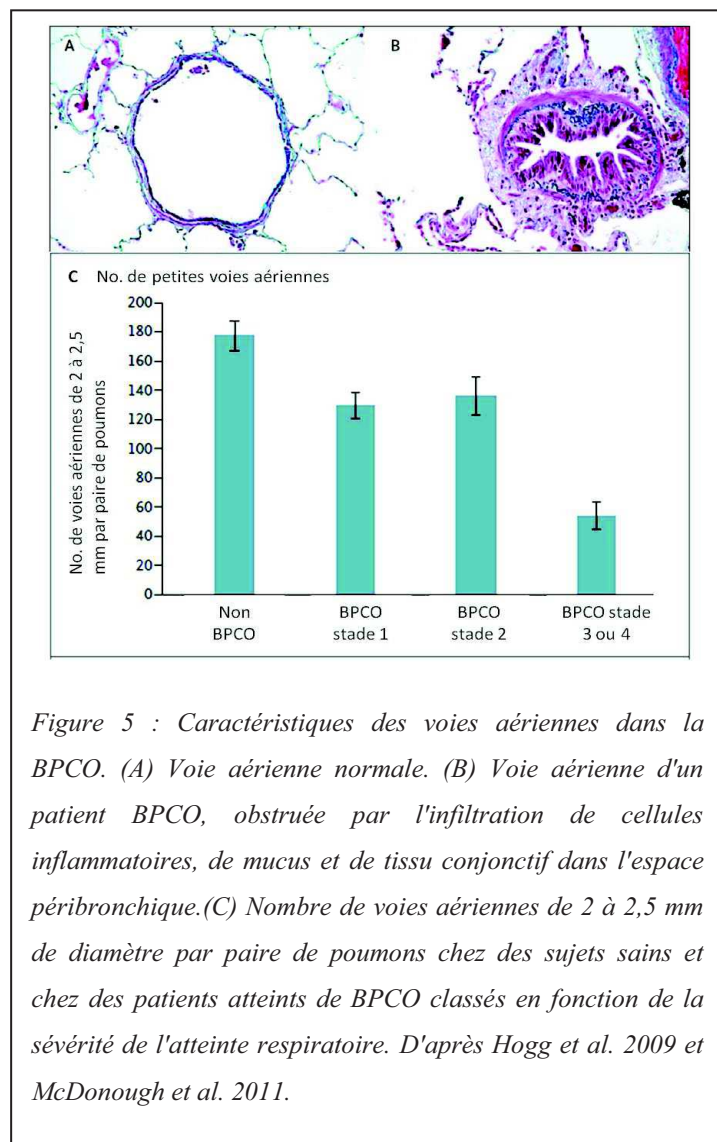


Figure 5 : Caractéristiques des voies aériennes dans la BPCO. (A) Voie aérienne normale. (B) Voie aérienne d'un patient BPCO, obstruée par l'infiltration de cellules inflammatoires, de mucus et de tissu conjonctif dans l'espace périfbronchique. (C) Nombre de voies aériennes de 2 à 2,5 mm de diamètre par paire de poumons chez des sujets sains et chez des patients atteints de BPCO classés en fonction de la sévérité de l'atteinte respiratoire. D'après Hogg et al. 2009 et McDonough et al. 2011.

Lorsque le système respiratoire est altéré au point que les échanges gazeux soient compromis, l'hématose n'est plus complète et l'hypoxémie et/ou l'hypercapnie apparaissent. Cette altération des échanges gazeux est la conséquence directe de l'altération du rapport ventilation/perfusion (Rodriguez-Roisin et al., 2009) et aboutira à la longue à l'insuffisance respiratoire chronique obstructive.

1.1.5 Manifestations systémiques

Bien que la BPCO soit à l'origine une maladie respiratoire initiée dans les poumons, elle s'exprime également à travers de nombreuses comorbidités, qui sont largement impliquées dans la sévérité de la pathologie et qui ne se limitent pas aux poumons. A titre d'exemple, le nombre de patients BPCO présentant une insuffisance cardiaque est 7 fois plus élevé comparativement à des sujets fumeurs contrôle (Agusti et al., 2010). Outre les maladies cardiovasculaires, les principales comorbidités des patients BPCO sont l'ostéoporose, le diabète, l'anémie, la dépression, le cancer du poumon, la perte de masse musculaire et la faiblesse musculaire (Barnes & Celli, 2009). Il est important de noter que la sévérité de l'obstruction bronchique n'est pas prédictive des risques de comorbidités puisque celles-ci sont retrouvées à la même fréquence dans les 4 stades de classification GOLD (Agusti et al., 2010). La prévention et le traitement des comorbidités dans la BPCO est un réel enjeu, car elles sont directement liées à un risque accru d'hospitalisation, d'exacerbation et de mortalité (Divo et al., 2012). De plus, la présence de comorbidités complique fortement la prise en charge des patients car elle implique la nécessité d'une approche multidimensionnelle de la BPCO (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011).

Parmi les nombreuses comorbidités rencontrées dans la BPCO, la faiblesse musculaire est souvent présentée comme l'une des principales comorbidités (Barnes & Celli, 2009). Par ailleurs, la dysfonction musculaire principalement observée dans les muscles locomoteurs, dont la faiblesse musculaire est l'une des expressions, est considérée comme la cause majeure de la limitation à l'exercice dans la BPCO (Debigare & Maltais, 2008).

L'origine des comorbidités dans la BPCO n'est pas encore totalement élucidée. La plus grande incidence de certaines pathologies dans la BPCO suggère l'existence de

facteurs de risques communs. Par exemple, la consommation de tabac est un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires et des cancers. Pour expliquer l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon dans la BPCO comparé à des fumeurs sains, certains auteurs ont également avancé l'existence d'une prédisposition génétique commune (Barnes & Celli, 2009). Concernant l'origine des effets extrapulmonaires, deux hypothèses explicatives impliquant l'inflammation systémique, dont les niveaux sont anormalement élevés chez les patients, sont principalement avancées (Barnes & Celli, 2009). La première hypothèse suggère que l'inflammation pulmonaire entraîne une libération de cytokines inflammatoires dans la circulation systémique. Ces processus inflammatoires engendreraient des effets extrapulmonaires et donc le développement de comorbidités. A l'inverse, la seconde hypothèse présente la BPCO comme la conséquence de la présence d'une maladie inflammatoire systémique dans l'organisme. Des résultats relativement récents corroborent la première hypothèse (Zuo et al., 2011). Dans cette étude, deux groupes de rongeurs dont l'un présentait une mutation génétique surexprimant le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) dans les poumons ont été testés (Zuo et al., 2011). Après 7 à 12 mois, les auteurs ont retrouvé une augmentation de TNF- α dans la circulation sanguine, accompagnée d'une masse musculaire et corporelle réduite chez les rongeurs surexprimant le TNF- α dans les poumons. De plus, les muscles de ces rongeurs étaient plus faibles et moins résistants à la fatigue. Ces travaux sont la preuve que l'inflammation systémique peut être induite par une inflammation pulmonaire et peut impacter ensuite d'autres organes comme le muscle. Ce mécanisme pourrait en partie expliquer la faiblesse musculaire retrouvée chez les patients atteints de BPCO.

Résumé

La BPCO est une maladie évitable, traitable, caractérisée par une diminution des débits expiratoires non totalement réversible.

Elle concerne 10% de la population mondiale. Le principal facteur étiologique est la consommation de tabac. Dans sa forme la plus grave, elle provoque des troubles de l'hématose qui aboutissent à l'insuffisance respiratoire chronique.

La sévérité de la BPCO est en partie déterminée par les nombreux effets extrapulmonaires qui l'accompagnent et dont le développement serait lié à l'inflammation. La faiblesse musculaire est un des principaux effets extrapulmonaires.

1.2. Faiblesse musculaire périphérique et BPCO

1.2.1 Définitions et diagnostic

Il convient de distinguer fatigue musculaire et faiblesse musculaire, deux phénomènes fréquemment rencontrés dans la BPCO, bien que non forcément liés. La fatigue musculaire se définit comme une réduction, induite par l'exercice, de la capacité du muscle à produire une force ou une puissance, que la tâche puisse être maintenue ou non (Barry & Enoka, 2007). La faiblesse musculaire peut se définir quant à elle comme une diminution de la force maximale volontaire ou de la puissance produite en dehors de tout état de fatigue (Clark & Manini, 2012). Ainsi, la fatigue musculaire est davantage un phénomène transitoire, tandis que la faiblesse musculaire fait intervenir une notion de chronicité et de non-réversibilité.

L'évaluation de la force musculaire périphérique est désormais un examen clinique recommandé chez tous les patients atteints de BPCO au même titre que l'évaluation de la fonction respiratoire ou des gaz du sang (Maltais et al., 2014). Les dernières recommandations internationales préconisent également de privilégier le mode isométrique afin d'assurer l'obtention de mesures fiables et reproductibles entre les différentes études (Maltais et al., 2014). Le groupe musculaire le plus fréquemment évalué dans la littérature portant sur la BPCO est le quadriceps (Robles et al., 2011), probablement en raison de sa bonne représentativité des muscles impliqués dans la locomotion (Maltais et al., 2014). Une erreur classique au sein de cette littérature réside dans l'expression de la force maximale isométrique du quadriceps en newtons ou kilogrammes (Bernard et al., 1998, Degens et al., 2005, Jones et al., 2015, Seymour et al., 2010). Bien que l'évaluation de la contraction isométrique du quadriceps soit statique par définition, il s'agit bien pour autant d'une mesure de couple et non d'une force puisque le mouvement réalisé met en jeu un bras de levier autour d'un axe de rotation. L'unité de mesure devrait donc être le newton-mètre, qui est obtenu en multipliant la force (en kg) par la longueur du bras de levier (distance qui sépare l'axe de rotation du point d'application de la charge) et par la gravité. L'expression du couple en Nm revêt une importance capitale. En effet, la non prise en compte de la longueur du bras de levier peut induire des erreurs considérables dans l'évaluation de la force musculaire. Par exemple, cherchons à comparer la performance de deux individus développant une force maximale isométrique de 20 kg chacun mais pour des longueurs

de bras de levier de 30 cm pour le premier, contre 40 cm pour le second. En dépit d'une masse soulevée comparable (20 kg), le couple développé par le premier individu est en réalité bien inférieur à celui du deuxième (59 vs 79 Nm). Cette mauvaise utilisation des unités de mesure pourrait suffire à elle seule à expliquer l'hétérogénéité et l'absence de réplicabilité des mesures rapportées dans la littérature, avec des valeurs de force variant du simple au double entre les patients atteints de BPCO dans les études où la longueur du bras de levier n'a pas été rapportée (Bernard et al., 1998, Seymour et al., 2012).

Le diagnostic de la faiblesse musculaire est sujet à de nombreux freins méthodologiques. La méthode la plus répandue dans la littérature réside dans la comparaison directe des données de force maximale volontaire de patients BPCO et de sujets d'âge comparable (Bernard et al., 1998, Cortopassi et al., 2011, Debigare et al., 2003, Degens et al., 2005, Engelen et al., 2000c, Vivodtzev et al., 2008). Si cette méthode est utile en recherche scientifique, elle est peu applicable à l'évaluation clinique car elle ne permet pas le diagnostic individuel. Une autre approche proposée consiste à utiliser un rapport entre force musculaire et indice de masse corporelle (IMC) (Swallow et al., 2007). Selon cette méthode, un sujet est considéré faible lorsque sa force maximale isométrique volontaire du quadriceps exprimée en kg est inférieure à 120% de son IMC. Toutefois, l'utilisation de ce seuil est arbitraire et sa validité scientifique peut être discutée (pas de prise en compte du bras de levier).

Plusieurs équations prédictives ont été développées à partir de données recueillies chez des sujets sains, mais leur application souffre de plusieurs limites majeures. Premièrement, la majorité des équations théoriques disponibles dans la littérature ne rapporte pas la longueur du bras de levier ayant servi à l'évaluation (pas plus que l'information sur le caractère constant ou non de cette longueur). Pour les raisons évoquées précédemment, ces équations prédictives ne sont donc théoriquement valides que pour des évaluations réalisées à une même longueur de bras de levier. Deuxièmement, il n'existe aucun consensus concernant le seuil à partir duquel le sujet peut être considéré comme faible. Ainsi, différentes approches ont été proposées telles que l'utilisation d'un seuil arbitraire inférieur à un pourcentage donné des valeurs prédites (Spruit et al., 2002, Sillen et al., 2014a) ou la définition d'un seuil à partir d'un intervalle de confiance fixé à 95% (Seymour et al., 2010). Enfin, la capacité des différentes équations utilisées pour prédire la force maximale est largement discutable. L'équation prédictive notamment proposée par Seymour et al. (2010) prenant en compte

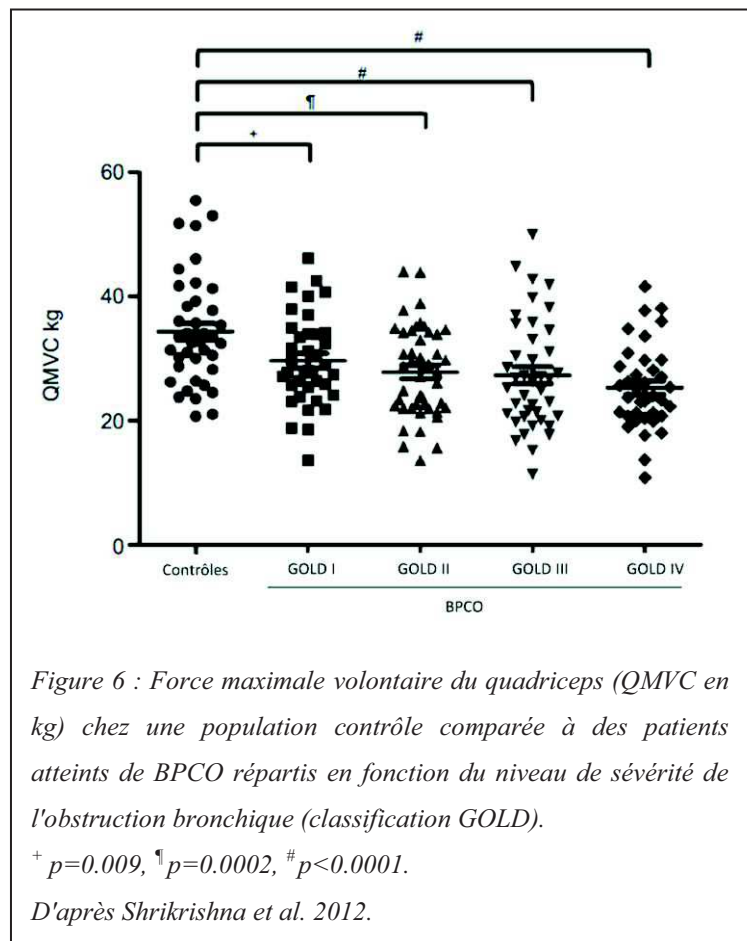
l'âge, la masse maigre, la taille et le sexe n'explique que la moitié de la variance de la force musculaire.

Compte tenu de ces limitations, les données concernant le diagnostic et la prévalence de la faiblesse musculaire dans la BPCO doivent être manipulées avec précaution.

1.2.2 Prévalences et chiffres clés

La prévalence de la faiblesse musculaire dans la BPCO est comprise entre 31 et 57 % (Jones et al., 2015, Seymour et al., 2010), contre seulement 8% pour les personnes âgées en bonne santé (Seymour et al., 2010). Ces résultats soulignent l'absence de faiblesse musculaire pour au moins la moitié des patients. La faiblesse musculaire dans la BPCO n'est donc pas systématique.

La force musculaire est diminuée en moyenne de 20 à 30 % chez les patients atteints de BPCO (Man 2001, Kim 2008). Des données scientifiques font état d'un déclin annuel de 4,3 % de la force du quadriceps dans la BPCO (Hopkinson et al., 2007), un rythme beaucoup plus rapide que les 1 à 2 % rapportés chez des personnes âgées en bonne santé (Frontera et al., 2000).



La présence ou non d'une faiblesse musculaire est totalement indépendante de la sévérité de la BPCO telle que définie par le niveau d'obstruction bronchique. La force maximale volontaire est ainsi diminuée dans les 4 stades de la classification GOLD en

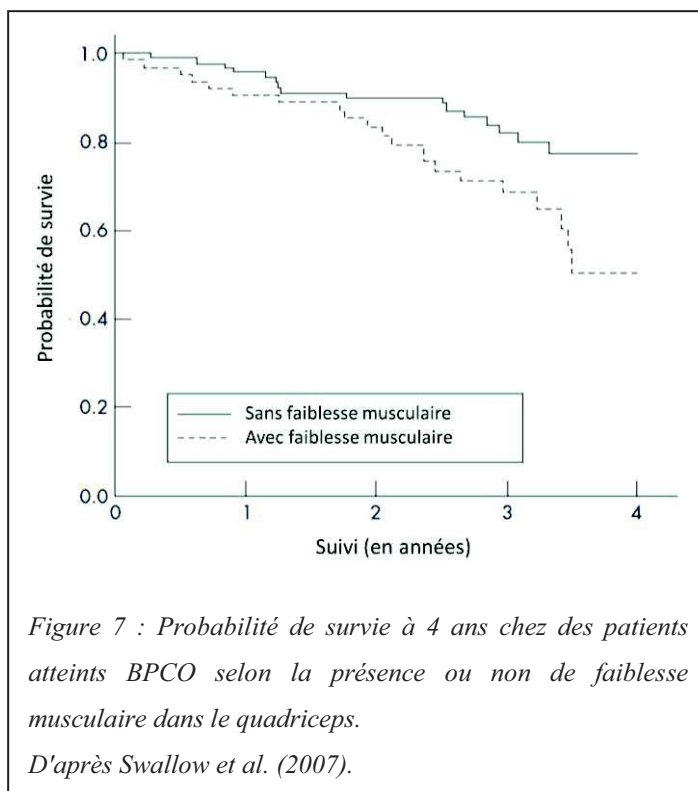
comparaison à une population contrôle (*figure 6*) (Shrikrishna et al., 2012). De plus, le pourcentage de patients atteints de faiblesse musculaire est identique pour ces 4 stades (Seymour et al., 2010).

1.2.3 Impacts de la faiblesse musculaire sur les facteurs pronostiques dans la BPCO

La faiblesse musculaire est une complication importante de la BPCO car son impact sur la vie quotidienne des patients est considérable. La faiblesse des muscles locomoteurs est un facteur important du risque de chute (Moreland et al., 2004), et les patients BPCO sont de plus grands chuteurs que des personnes saines de même âge (Beauchamp et al., 2009, Roig et al., 2011b). La faiblesse musculaire peut également s'inscrire dans le cercle vicieux du déconditionnement. En effet, elle est autant impliquée, voire davantage, que la dysfonction pulmonaire dans l'intolérance à l'exercice (Gosselink et al., 1996, Hamilton et al., 1996). La faiblesse musculaire peut donc contribuer à réduire la quantité d'activité pratiquée par les patients. La perte de mobilité engendrée est alors susceptible d'augmenter le déconditionnement, aggravant ainsi la faiblesse musculaire et donc l'intolérance à l'effort, inscrivant le malade dans un

véritable cercle vicieux accélérant la détérioration fonctionnelle.

La faiblesse musculaire est également un facteur de pronostic vital important dans la BPCO (*figure 7*) (Swallow et al., 2007, Mehrotra et al., 2010). En effet, les patients BPCO présentant une faiblesse musculaire du quadriceps ont un risque de mortalité prématurée accru et la faiblesse musculaire est un meilleur prédicteur de l'espérance de vie



que l'indice de masse maigre, l'IMC ou le VEMS (Swallow et al., 2007). Il n'est donc pas surprenant de retrouver également un lien entre la faiblesse musculaire et l'augmentation du risque d'hospitalisation (Decramer et al., 1997) ou la diminution de la qualité de vie (Ansari et al., 2012).

Résumé

La faiblesse musculaire se définit par une diminution de la force maximale volontaire ou de la puissance produite en dehors de tout état de fatigue.

L'évaluation la plus répandue est l'extension isométrique maximale volontaire du genou. Il existe une forte variabilité concernant les méthodes de diagnostic : équation prédictive, seuils arbitraires ou comparaison à une population de référence.

La prévalence de la faiblesse musculaire est comprise entre 31 et 57 %. En comparaison à des sujets sains, la force maximale volontaire est diminuée en moyenne de 20 à 30 % dans la BPCO.

La faiblesse musculaire est une complication importante de la BPCO car elle est impliquée dans l'intolérance à l'effort des patients. C'est aussi un facteur de pronostic vital majeur.

2. Les facteurs explicatifs de la faiblesse musculaire périphérique dans la BPCO

Nous avons vu précédemment que l'inflammation systémique est présentée comme le principal facteur responsable de l'apparition d'effets extra-pulmonaires dans la BPCO. Les mécanismes susceptibles d'expliquer la présence d'une faiblesse musculaire sont beaucoup plus complexes. Il convient de rappeler que la force maximale volontaire est régie par trois déterminants majeurs : la masse musculaire, les qualités contractiles et les facteurs nerveux.

2.1. Perte de masse musculaire et faiblesse musculaire des patients atteints de BPCO : une évidence à réexaminer

La perte de masse musculaire est souvent considérée comme le principal facteur responsable de la faiblesse musculaire dans la BPCO (Maltais et al., 2014). Sa prévalence, proche de celle de la faiblesse musculaire, est de l'ordre de 30 à 40 % (Mathur et al., 2014). La perte de masse musculaire peut être causée par une diminution de la taille et/ou du nombre de fibres musculaires. Dans la BPCO, elle est essentiellement caractérisée par une atrophie des fibres musculaires, à la fois de type I, IIa et IIx (Whittom et al., 1998). De même, le contenu en myofibrilles des fibres musculaires, l'unité contractile du muscle, est significativement diminué (Puig-Vilanova et al., 2014). Les mécanismes responsables de ces altérations sont nombreux et l'étiologie est multifactorielle. Dans cette partie, après avoir rappelé les grandes voies impliquées dans la régulation de la masse musculaire, nous aborderons les principales hypothèses explicatives de la perte de masse musculaire, pour présenter ensuite l'état des travaux relatifs aux liens entre perte de masse musculaire et faiblesse musculaire.

2.1.1 Les mécanismes de régulation de la masse musculaire dans la BPCO

La régulation de la masse musculaire est un processus dynamique impliquant un équilibre à la fois entre les voies de signalisation de la synthèse et de la dégradation protéique, et entre la formation (régénération) et la dégradation (apoptose) des cellules musculaires (Remels et al., 2013, Langen et al., 2013).

La synthèse protéique est régulée par la voie signalétique IGF-1/Akt/MTOR. Elle est en premier lieu initiée par la libération du facteur de croissance IGF-1, qui active en retour la protéine kinase Akt. Une fois activée, Akt stimule la synthèse protéique par l'activation des voies de signalisation de MTOR (mechanistic/mammalian target of rapamycin) et par l'inhibition de la protéine GSK3 β (Schiaffino & Mammucari, 2011). Chez des patients atteints de BPCO présentant une diminution de la masse musculaire, certaines études ont rapporté une diminution de l'expression d'IGF-1 (Vogiatzis et al., 2010) associée à une augmentation paradoxale de l'activité d'Akt (Doucet et al., 2010, Vogiatzis et al., 2010), tandis que d'autres ont à l'inverse décrit une augmentation de l'expression d'IGF-1 sans aucune modification de l'activité d'Akt (Lewis et al., 2012, Plant et al., 2010). Ces résultats suggèrent une altération de la voie de signalisation IGF-1/Akt dans la BPCO (Langen et al., 2013), et sont perçus par certains auteurs comme une tentative vaine de restauration de la masse musculaire par l'organisme (Remels et al., 2013). L'existence d'une augmentation de la synthèse de protéines musculaires n'a toutefois pas été directement vérifiée. Si certains travaux ont rapporté une augmentation de la synthèse protéique corporelle totale chez les patients atteints de BPCO présentant un déficit de masse musculaire (Kao et al., 2011), il n'existe à ce jour aucune donnée concernant spécifiquement la synthèse protéique musculaire (Remels et al., 2013).

La dégradation protéique implique principalement le système ubiquitine-protéasome et la voie autophagique-lysosomale.

Le système ubiquitine-protéasome est sous l'influence des facteurs de transcription FOXO, régulant l'expression des E3-ubiquitines-ligases (E3 ligases) atrogin-1/MAFbx et MuRF1 (Sandri et al., 2004). L'expression de MuRF-1 est également favorisée par un autre facteur de transcription, le NF- κ B (Cai et al., 2004). Lorsque les E3 ligases sont augmentées, le processus de dégradation des protéines musculaires est déclenché par ubiquitination. Les substrats ubiquitinés sont alors conduits aux protéasomes pour y être éliminés. Des expressions accrues des facteurs de transcription FOXO et NF- κ B (Doucet et al., 2010, Puig-Vilanova et al., 2014, Vogiatzis et al., 2010) et des E3 ligases atrogin-1/MAFbx et MuRF1 (Doucet et al., 2010, Fermoselle et al., 2012, Plant et al., 2010, Puig-Vilanova et al., 2014) sont retrouvées dans les quadriceps de patients présentant un déficit de masse musculaire. De plus, la quantité totale de protéines musculaires ubiquitinées est supérieure chez ces

patients (Fermoselle et al., 2012, Puig-Vilanova et al., 2014). Les facteurs de transcription FOXO et NF- κ B sont ainsi considérés comme les principales voies de signalisation responsables de la perte de masse musculaire dans la BPCO (Puig-Vilanova et al., 2014). Les mécanismes exacts responsables de leur surexpression n'ont pas encore été clairement identifiés, mais il est peu probable que le complexe IGF-1/Akt soit impliqué. En temps normal, l'expression des facteurs de transcription FOXO est favorisée par une diminution de l'activation d'Akt (Schiaffino & Mammucari, 2011). Or, comme nous l'avons vu précédemment dans la BPCO, la surexpression de FOXO est paradoxalement accompagnée d'une non-modification ou d'une sur-activation d'Akt (Doucet et al., 2010, Puig-Vilanova et al., 2014).

Le système autophagosome-lysosome consiste en la dégradation d'une partie du matériel cytoplasmique de la cellule par ses propres lysosomes. Une première vésicule, l'autophagosome, est responsable de la capture des substrats (protéines surnuméraires, organelles défectueux ou non indispensables à la survie de la cellule lors d'un stress), avant de fusionner et d'être dégradée par une seconde vésicule, le lysosome. Tout comme le système ubiquitine-protéasome, de nombreux gènes autophagiques sont sous la dépendance des facteurs de transcription FOXO, en particulier FOXO3a. Cette voie importante dans le maintien de l'homéostasie cellulaire pourrait également être impliquée dans la diminution de la perte de masse musculaire des patients atteints de BPCO (Hussain & Sandri, 2013, Puig-Vilanova et al., 2014, Guo et al., 2013). En effet, des travaux très récents ont rapporté une augmentation du nombre d'autophagosomes dans les quadriceps de patients atteints de BPCO en comparaison à des populations contrôle (Guo et al., 2013, Puig-Vilanova et al., 2014).

L'implication potentielle de l'apoptose musculaire (mort cellulaire programmée) dans la perte de masse musculaire a été très peu considérée dans la BPCO (Langen et al., 2013, Remels et al., 2013). Une augmentation de la fragmentation de l'ADN, un marqueur clé de l'apoptose, a été rapportée dans les noyaux des cellules musculaires de patients atteints de BPCO et d'atrophie musculaire (Barreiro et al., 2011, Agusti et al., 2002), sans que ce résultat ait été retrouvé par Gosker et al. (2003). Ces derniers ont en revanche rapporté la présence de fibrose et de cellules adipeuses au sein du tissu musculaire, indiquant une altération probable de la capacité de régénération musculaire (Gosker et al., 2003).

La régénération musculaire dépend de l'activation des cellules satellites musculaires, qui prolifèrent puis fusionnent afin de former de nouvelles fibres musculaires ou de régénérer celles qui sont endommagées. Contre toute attente, le nombre de cellules satellites musculaires n'est pas diminué dans la BPCO (Therriault et al., 2012, Menon et al., 2012b). En revanche, le nombre de noyaux centraux est inférieur chez les patients atrophiés (Therriault et al., 2012). A l'inverse, chez les patients non atrophiés, une augmentation du nombre de noyaux centraux a été observée en comparaison à une population contrôle (Therriault et al., 2012). Ces résultats ont été interprétés comme le signe d'une augmentation des événements régénératifs chez le patient non atrophié. Ce mécanisme, qui constitue une des explications potentielles à l'absence d'atrophie musculaire chez certains patients, serait insuffisant chez les patients atrophiés (Therriault et al., 2012). En accord avec ces travaux, une diminution des marqueurs de régénération musculaires Myf5, MyoD et myogénin (Fermoselle et al., 2012, Vogiatzis et al., 2010) et une augmentation des niveaux de myostatine, un inhibiteur de la croissance musculaire (Man et al., 2010, Ju & Chen, 2012, Plant et al., 2010) ont été observées chez les patients atteints de BPCO et présentant une atrophie musculaire. Une capacité de différenciation diminuée chez ces patients a pu être confirmée *in vitro* par la mise en culture de cellules satellites (Therriault et al., 2014). En revanche, chez des patients atteints de BPCO mais sans atrophie musculaire, la capacité de différenciation cellulaire est conservée (Pomies et al., 2015). Les résultats de ces deux études sont donc en cohérence avec une implication de la diminution de la capacité de différenciation des cellules satellites dans l'atrophie musculaire des patients atteints de BPCO. De manière intéressante, la mise en culture de cellules satellites de patients atteints de BPCO non atrophiés a néanmoins révélé une diminution de la taille des nouveaux myotubes formés lors de la différenciation cellulaire (Pomies et al., 2015). Une altération des cellules musculaires nouvellement formées pourrait donc être déjà présente même chez les patients ne présentant pas d'atrophie musculaire, et agir comme un élément précurseur de la perte de masse.

En résumé, la perte de masse musculaire chez les patients atteints de BPCO s'explique principalement par i) une suractivation des deux principaux systèmes protéolytiques ubiquitine-protéasome et autophagie, et ii) une diminution de la capacité à régénérer le tissu musculaire. Une implication du processus d'apoptose est également probable mais n'a été que partiellement démontrée.

2.1.2 Les facteurs impliqués dans la perte de masse musculaire dans la BPCO

Les principaux facteurs susceptibles de diminuer la masse musculaire chez les patients atteints de BPCO sont l'inflammation, l'inactivité, le tabac, l'hypoxémie, l'hypercapnie, la malnutrition, le stress oxydant et les glucocorticoïdes (Langen et al., 2013, Maltais et al., 2014, Gea et al., 2013). Notons que l'exacerbation est un redoutable accélérateur du déclin de la masse musculaire car elle aggrave l'exposition à la plupart de ces facteurs (Gea et al., 2013, Langen et al., 2003, Maltais et al., 2014).

L'état inflammatoire systémique de bas grade observé dans la BPCO est suspecté par certains auteurs d'être la cause principale de la perte de masse musculaire (Barnes & Celli, 2009). Il est notamment caractérisé par une élévation dans la circulation sanguine de leucocytes et de cytokines inflammatoires dont les principales sont le TNF- α et la protéine C-réactive (CRP) (Gan et al., 2004). Cette inflammation systémique serait principalement la conséquence du passage des protéines inflammatoires pulmonaires libérées en trop grande quantité dans la circulation systémique ["théorie du débordement", (Sinden & Stockley, 2010)]. Ce mécanisme n'est probablement pas le seul responsable puisque les niveaux de marqueurs inflammatoires pulmonaires et circulants ne sont pas directement corrélés entre eux (Vernooy et al., 2002). L'exposition à d'autres facteurs de risque comme le tabac ou l'inactivité pourrait par exemple expliquer une partie de l'inflammation systémique (Arnson et al., 2010, Mutin-Carnino et al., 2014). L'inflammation agit sur la régulation de la masse musculaire par l'activation des voies cellulaires de l'apoptose, de l'autophagie et du catabolisme (Glass, 2005). Le niveau local de TNF- α est un élément clé de la perte de masse musculaire. En effet, le TNF- α stimule les voies de l'apoptose et du catabolisme musculaire en favorisant l'expression de NF- κ B et la libération d'ubiquitine-ligases (Andrianjafiniony et al., 2010, Li et al., 2005).

La quantité d'activité physique est diminuée chez les patients atteints de BPCO (Pitta et al., 2005). Or, des périodes prolongées d'inactivité sont connues pour entraîner une perte de masse musculaire (Murton & Greenhaff, 2010), principalement sous l'effet d'une libération massive d'espèces oxygénées réactives (Dodd et al., 2010b). L'inactivité est présentée par certains auteurs comme la principale cause de perte de masse musculaire dans la BPCO (Gea et al., 2013). Cette hypothèse s'appuie

principalement sur le fait que l'atteinte musculaire est plus prononcée dans les muscles locomoteurs que dans des muscles plus actifs tels que le diaphragme, l'adductor pollicis ou certains muscles posturaux (Gea 2001, Man 2003). L'inactivité pourrait essentiellement intervenir dans la perte de masse musculaire aux premiers stades de la BPCO, où il existe une association étroite entre les deux (Shrikrishna et al., 2012). En revanche, il semblerait que d'autres mécanismes prédominent chez les malades les plus sévères (Shrikrishna et al., 2012). Toutefois, la perte de masse musculaire n'est pas systématiquement réversible avec la reprise d'une activité, puisqu'environ un tiers des patients ne répond pas au réentraînement (Decramer, 2008). Ce résultat suggère l'existence de facteurs interférant avec les effets du réentraînement ou la prépondérance d'autres facteurs que l'inactivité chez les patients non répondeurs (Langen et al., 2013).

L'hypoxémie est également un facteur de risque important de perte de masse musculaire dans la BPCO (Gea et al., 2013, Langen et al., 2013, Maltais et al., 2014, Man et al., 2009). En effet, l'hypoxémie est susceptible d'induire une hypoxie tissulaire (Pitsiou et al., 2002), qui peut directement provoquer la dégradation de la masse musculaire par l'activation des voies de l'apoptose cellulaire (Brunelle & Chandel, 2002) et l'inhibition des voies de la synthèse protéique (Favier et al., 2010). Elle est également susceptible de moduler la production de certains facteurs de croissance musculaire négatifs tels que la myostatine (Hayot et al., 2011). Si les effets délétères de l'hypoxie tissulaire sur la perte de masse musculaire ont été largement décrits chez l'homme sain, les preuves directes de son implication dans la perte de masse musculaire chez les patients atteints de BPCO font encore défaut (de Theije et al., 2011, Langen et al., 2013). L'hypoxie tissulaire pourrait avoir des effets différenciés en fonction de la typologie musculaire. En effet, dans un modèle expérimental, une atrophie (induite par l'hypoxie) plus importante a été rapportée pour les muscles composés majoritairement de fibres de type II, comparativement aux muscles composés majoritairement de fibres de type I (de Theije et al., 2015). Ces résultats sont compatibles avec une plus grande sensibilité à l'atrophie musculaire induite par l'hypoxie chez les patients atteints de BPCO, en raison de la prédominance de fibres de types II dans leurs muscles périphériques (de Theije et al., 2015).

L'hypercapnie, la seconde anomalie des gaz du sang rencontrée dans la BPCO, pourrait engendrer des effets délétères sur la masse musculaire via l'acidose. En effet, chez les patients hypercapniques, le pH artériel est diminué et entraîne une acidose

musculaire (Fiaccadori et al., 1987). Or, l'acidose musculaire est connue pour inhiber la synthèse protéique et activer la protéolyse musculaire (Caso & Garlick, 2005). Dans cette situation, l'hypercapnie est le médiateur de la perte de masse musculaire induite par l'acidose. L'existence de ce mécanisme n'a à notre connaissance jamais été directement démontrée dans la BPCO.

Le tabac n'est à priori pas impliqué dans la perte de masse musculaire. En effet, dans la majorité des études réalisées sur le sujet, les patients atteints de BPCO et les sujets contrôle sont appariés en fonction de leur consommation de tabac (Maltais et al., 2014). Cependant, des altérations musculaires se rapprochant de celles décrites dans la BPCO ont été observées chez des sujets fumeurs en bonne santé (Montes de Oca et al., 2008). Ces résultats supposent une contribution, mais probablement minime, de la consommation de tabac dans la perte de masse musculaire. Celle-ci pourrait s'expliquer par son action à la fois sur les niveaux de stress oxydant et d'inflammation musculaire, mais également sur certains facteurs atrophiques tels que la myostatine ou l'ubiquitine ligase MAFbx/atrogin-1 (Rom et al., 2012).

La malnutrition est un problème fréquent dans la BPCO et pourrait concerner jusqu'à 60 % des patients (Collins et al., 2013). Elle est le résultat d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Sa forte prévalence dans la BPCO peut s'expliquer par le concours des deux phénomènes : une diminution des apports énergétiques et une augmentation du métabolisme basal (Vermeeren et al., 1997). Un apport protéique insuffisant est constaté chez 30 % des patients atteints de BPCO (van de Bool et al., 2014). La perte d'appétit, principal responsable de la diminution des apports énergétiques, serait liée à la dyspnée, la fatigue, la dépression et l'anxiété (Gronberg et al., 2005). Une augmentation de la concentration en leptine, l'hormone de la satiété, est également rapportée chez les patients en situation d'exacerbation (Zhou et al., 2013). Le déficit d'apport énergétique est associé à un hypermétabolisme aggravant le déséquilibre nutritionnel des patients (Sergi et al., 2006). Cet hypermétabolisme est probablement causé par l'augmentation des efforts respiratoires en raison de l'obstruction bronchique, et par un métabolisme musculaire exigeant (Wagner, 2008).

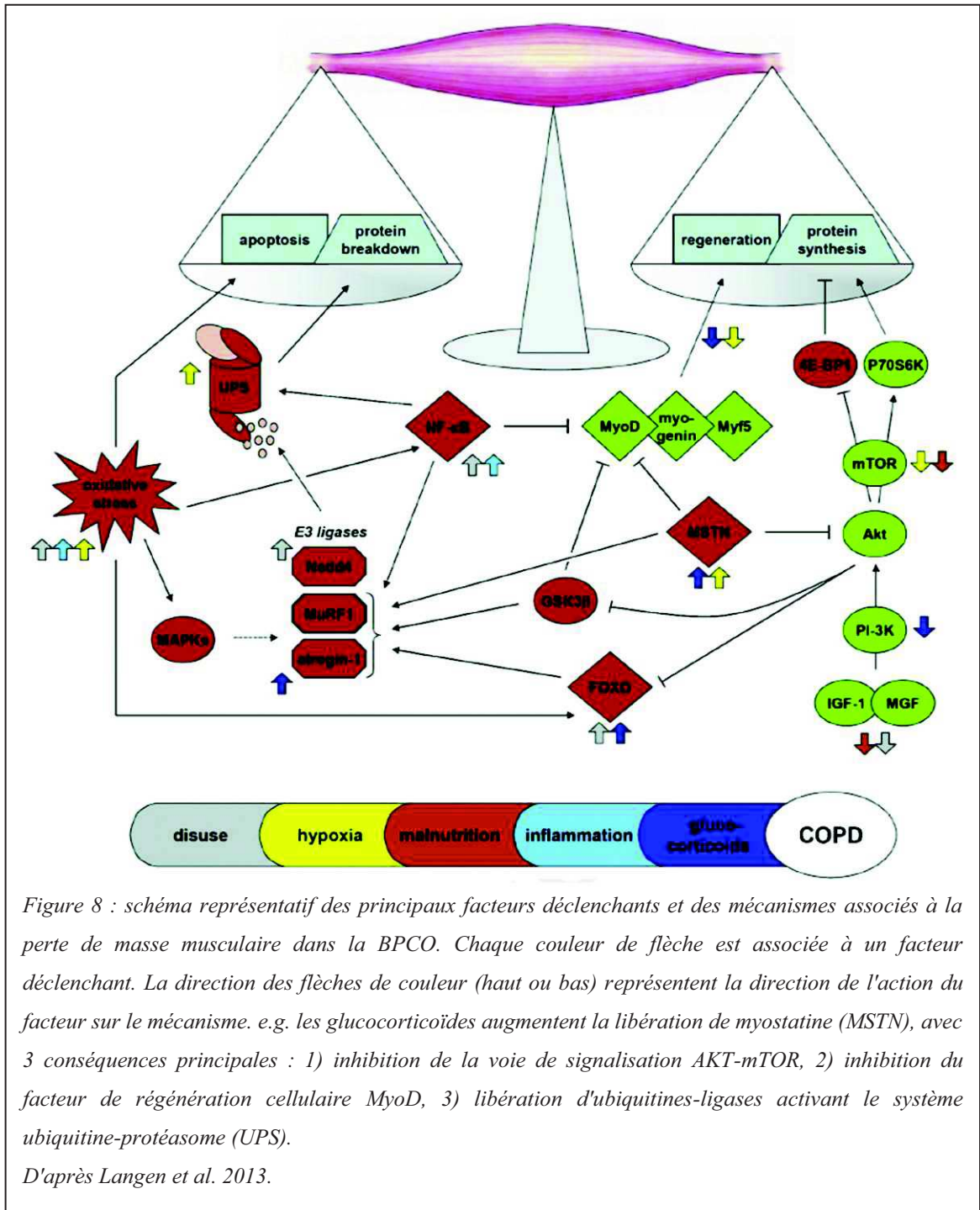
Des niveaux de stress oxydant anormalement élevés dans la BPCO sont retrouvés non seulement dans les voies aériennes (Macnee & Rahman, 1999) mais également dans la circulation sanguine et les muscles périphériques (Macnee &

Rahman, 1999, Rodriguez et al., 2012). Le stress oxydant est le résultat d'un déséquilibre entre la quantité d'espèces oxygénées réactives produites et les défenses antioxydantes. Le niveau d'espèces oxygénées réactives dans les muscles et les poumons est supérieur chez les patients atteints de BPCO comparés à des sujets contrôle (Langen et al., 2003). Ce phénomène peut être dû à la fois à l'exposition à certaines sources exogènes comme le tabac (Rom et al., 2012) et à une augmentation de la production locale (Puente-Maestu et al., 2012) favorisée par l'inflammation (Reid & Li, 2001), l'hypoxémie (Koechlin et al., 2005) ou l'inactivité (Dodd et al., 2010b). Par ailleurs, une diminution des capacités antioxydantes a également été observée dans le muscle (Engelen et al., 2000a) et dans le plasma (Van Helvoort et al., 2006). Le stress oxydant peut être particulièrement délétère pour le tissu musculaire, de par ses actions sur la mort cellulaire, l'altération de la différenciation des cellules myogéniques, la stimulation du catabolisme et l'inhibition de la synthèse protéique (Powers et al., 2011). Toutefois, de manière inexplicée, les adaptations musculaires induites par le stress oxydant ne sont pas identiques pour tous les patients. En effet, tandis que des niveaux anormalement élevés de stress oxydants sont rapportés à la fois chez des patients BPCO atrophiés et non atrophiés, le catabolisme musculaire est uniquement augmenté chez les patients atrophiés (Fermoselle et al., 2012). Ces travaux suggèrent une implication minoritaire du stress oxydant dans l'augmentation du catabolisme musculaire dans la BPCO, ou l'existence de phénomènes compensatoires chez certains patients.

Enfin, **les glucocorticoïdes** sont susceptibles de contribuer à la perte de masse musculaire dans la BPCO par leur capacité à stimuler la protéolyse et leur action sur la libération de certains facteurs de croissance musculaire, tels que l'hormone de croissance IGF-1 (insulin-like growth factor) et la myostatine (Schakman et al., 2013). L'augmentation des glucocorticoïdes circulants peut être d'origine exogène ou endogène. Principalement consommés par voie orale lors des épisodes d'exacerbation pour leur action anti-inflammatoire, ils sont associés à une diminution de la masse musculaire lorsqu'ils sont utilisés de manière chronique (Decramer et al., 1996, Hopkinson et al., 2007). Mais ils sont également sécrétés naturellement par l'organisme, et leur libération peut être favorisée par l'acidose ou la malnutrition (Schakman et al., 2013).

Une figure de synthèse est présentée ci-dessous (*figure 8*). Elle reprend les l'ensemble des mécanismes impliqués dans la régulation de la masse musculaire

présentés dans la section précédente et leur activation ou désactivation par les différents facteurs de risque présentés ci-dessus.



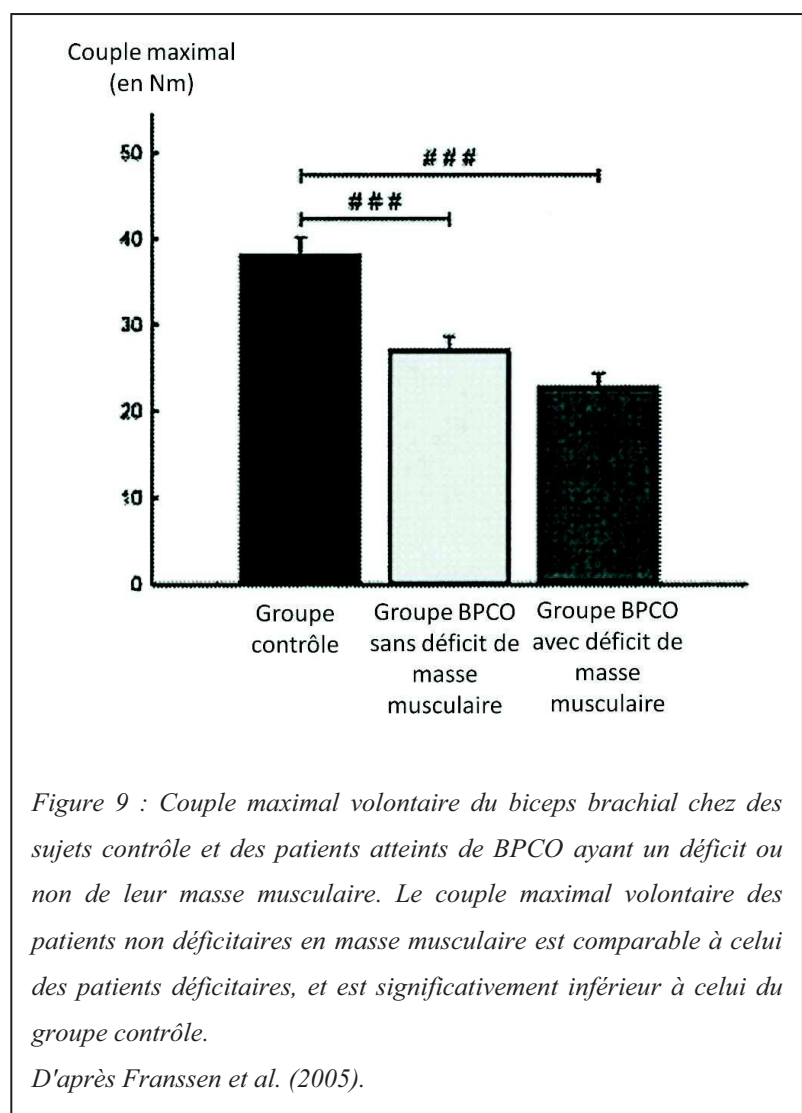
2.1.3 Répercussion de la perte de masse musculaire sur la force maximale volontaire dans la BPCO : réalité et limites

L'implication de la perte de masse musculaire dans la faiblesse musculaire du patient atteint de BPCO a été mise en évidence dans de nombreux travaux. Elle est d'ailleurs actuellement considérée par les sociétés savantes européennes (European Respiratory Society) et américaines (American Thoracic Society) comme la cause unique de la faiblesse musculaire chez les patients atteints de BPCO (Maltais et al., 2014). Cette position repose sur la combinaison de deux observations : i) une diminution de la force maximale chez les patients déficitaires en masse musculaire, et ii) une absence de différence de force maximale normalisée par la masse musculaire [ratio force/masse musculaire (Allaire et al., 2004, Bernard et al., 1998, Engelen et al., 2000c, Malaguti et al., 2011, Seymour et al., 2009, Vilaro et al., 2009)]. L'existence d'un lien de proportionnalité comparable entre force volontaire et masse musculaire chez les patients atteints de BPCO et les populations contrôle a conduit les auteurs à la conclusion que la diminution de la force maximale était intégralement expliquée par la perte de masse musculaire (Allaire et al., 2004, Bernard et al., 1998, Engelen et al., 2000c, Malaguti et al., 2011, Seymour et al., 2009, Vilaro et al., 2009). Pour autant, l'analyse des différents travaux scientifiques indique que cette position mérite d'être relativisée. En effet, la littérature est loin d'être unanime, puisqu'un ratio force maximale/masse musculaire diminué est également parfois rapporté sur des populations comparables à celles des études précédentes (Debigare et al., 2003, Maddocks et al., 2014a). L'hétérogénéité de l'atteinte musculaire pourrait expliquer les divergences entre les différents travaux de la littérature. Il est établi que 31 à 57 % des patients sont atteints de faiblesse musculaire (Jones et al., 2015, Seymour et al., 2010) et qu'environ un tiers des patients présentent un déficit de masse musculaire. Le contrôle de ces prévalences n'ayant pas été réalisé dans les travaux précédents, il est possible que la proportion de patients inclus sans aucune atteinte musculaire (i.e. ni faiblesse ni déficit de masse musculaire) ait pu être différente selon les études et que cela ait pu masquer l'existence d'effets potentiels (Debigare et al., 2003, Maddocks et al., 2014a, Allaire et al., 2004, Bernard et al., 1998, Engelen et al., 2000c, Malaguti et al., 2011, Seymour et al., 2009, Vilaro et al., 2009). L'étude de Seymour et al. (2010) est clairement en faveur de cette explication. Dans ce travail, les patients atteints de BPCO ont été divisés en

deux groupes distincts selon l'existence ou non d'une faiblesse musculaire. Chez le groupe de patients atteints de faiblesse musculaire, le ratio force/masse musculaire du quadriceps était diminué. Ces résultats constituent la première preuve directe que la perte de force est disproportionnée au regard de la masse musculaire dans la BPCO, spécifiquement chez les patients atteints de faiblesse musculaire. L'existence d'autres facteurs explicatifs de la faiblesse musculaire mérite donc d'être explorée.

Plusieurs autres résultats de la littérature confortent l'idée d'une implication partielle de la perte de masse musculaire dans la faiblesse musculaire du patient atteint de BPCO. Plusieurs études ont notamment rapporté une perte de force musculaire chez

des patients dont la masse musculaire était préservée (figure 9) (Franssen et al., 2005, Malaguti et al., 2011, Vilaro et al., 2009, Menon et al., 2012a). Ces résultats rejoignent ceux obtenus par l'intermédiaire d'analyses de covariances, un outil statistique permettant de corriger le poids d'une variable sur la variable d'intérêt (Malaguti et al., 2006). Chez des patients présentant un déficit de masse musculaire avec une force maximale volontaire isométrique diminuée en moyenne de



15 % par rapport à des sujets contrôle, la mise en cofacteur de la masse musculaire dans l'analyse de covariance n'avait aucun impact sur le résultat final : la force maximale restait significativement diminuée de 11% chez les patients (Malaguti et al., 2006).

Par ailleurs, le déclin naturel de la masse musculaire survenant au cours du temps semble peu explicatif de celui de la force maximale dans la BPCO. En effet, au cours d'un suivi longitudinal de 12 mois, Hopkinson et al. (2007) ont remarqué que la perte de force dépassait en moyenne de 5 fois la perte de masse musculaire et qu'aucune corrélation n'existait entre les pertes de force et de masse musculaire. Ces résultats démontrent donc une dissociation entre le déclin de la force et celui de la masse musculaire dans la BPCO.

Une autre façon de questionner le lien entre les modifications de force et de masse musculaire consiste à étudier les effets de l'entraînement sur ces deux paramètres. A l'issue d'un programme de renforcement musculaire chez des patients atteints de BPCO, seulement 4 % de la variance des gains de force musculaire sont expliqués par les gains de masse musculaire (Menon et al., 2012a). Dans cette étude, la progression de la force musculaire était près de 4 fois supérieure à la prise de masse musculaire.

En conclusion, si la perte de masse musculaire est bien impliquée dans la faiblesse musculaire, elle ne peut toutefois pas l'expliquer totalement. En effet, la perte de force musculaire n'est pas systématiquement associée à la perte de masse musculaire, et la récupération de la force perdue ne se fait pas nécessairement par une prise de masse musculaire. Il existe donc d'autres facteurs responsables de la faiblesse musculaire des patients atteints de BPCO.

Résumé

Environ un patient atteint de BPCO sur trois présente une perte de masse musculaire.

La perte de masse musculaire est la conséquence d'une sur-activation des deux systèmes protéolytiques musculaires ubiquitine-protéasome et autophagique et d'une altération des capacités de régénération du tissu musculaire.

Ces phénomènes sont favorisés par l'inflammation systémique, le stress oxydant, l'inactivité, la malnutrition, le tabac, l'hypoxémie, l'hypercapnie et la prise de glucocorticoïdes.

Classiquement, la perte de masse musculaire a été présentée comme la cause principale de la faiblesse musculaire dans la BPCO. Pourtant, la perte de force maximale peut exister chez des patients indemnes de toute problématique de perte de masse musculaire.

La compréhension de la faiblesse musculaire nécessite donc impérativement d'identifier les autres mécanismes impliqués.

2.2. Altérations qualitatives du muscle strié squelettique dans la BPCO

Un déficit de force non proportionnel à la perte de masse peut être expliqué par des altérations qualitatives au niveau du muscle. Ainsi, la perte de la qualité contractile par unité de muscle (tension spécifique) peut être la conséquence d'altérations aux niveaux cellulaires et moléculaires (Callahan et al., 2014). De tels dommages ont parfois été décrits dans la BPCO et pourraient expliquer pourquoi certains travaux font état d'une perte de force maximale volontaire que la simple atrophie musculaire ne peut expliquer totalement. Toutefois, certaines altérations musculaires pourraient avoir peu ou pas de répercussions sur la tension spécifique, et pourraient même agir comme un mécanisme compensatoire de la perte de force.

2.2.1 Modifications structurales et métaboliques du muscle périphérique

Les patients atteints de BPCO présentent une modification de la typologie musculaire des quadriceps, caractérisée par une diminution nette du pourcentage de fibres de type I, une augmentation modérée du pourcentage de fibres de type IIa, et une augmentation plus marquée du pourcentage de fibres de types IIx (Gosker et al., 2007b). L'augmentation du pourcentage de fibres de type II pourrait agir comme un mécanisme compensatoire de la perte de force dans la BPCO. En effet, chez l'homme sain, la tension spécifique des fibres de type II est près de deux fois supérieure à celle des fibres de type I. Les modifications phénotypiques s'accompagnent d'une propension plus importante à l'utilisation du métabolisme anaérobie lactique (Green et al., 2008a). En parallèle, la capacité oxydative (Maltais et al., 1996, Jakobsson et al., 1995), la densité et la fonction mitochondriale (Gosker et al., 2007a, Rabinovich et al., 2007) et le ratio capillaire/fibre (Jobin et al., 1998) sont diminués. Ces modifications métaboliques sont peu susceptibles d'impacter directement la force maximale volontaire (Gea et al., 2013).

Il existe peu de données disponibles concernant la structure des protéines contractiles dans les muscles périphériques du patient atteint de BPCO. En effet, les principales anomalies ont été essentiellement observées dans les muscles respiratoires. Une augmentation de la taille des segments élastiques de la titine (protéine régulant l'élasticité du sarcomère) a été rapportée dans le diaphragme, entraînant une diminution de la tension musculaire passive (Otteneijm et al., 2006). Des lésions du sarcomère, l'unité de base des myofibrilles, ont également été décrites (Orozco-Levi et al., 2001).

Sur un aspect plus fonctionnel, un ralentissement de la vitesse de formation des ponts d'actomyosine et une diminution de la sensibilité au calcium sont à noter (Ottenheijm et al., 2005). Si ces phénomènes étaient vérifiés sur les muscles périphériques, ils pourraient engendrer une perte de tension spécifique. Il est toutefois très risqué d'établir un parallèle entre les altérations des muscles respiratoires et celles des muscles locomoteurs. En effet, certains changements structuraux et métaboliques observés sur le diaphragme sont diamétralement opposés à ceux observés sur le quadriceps : augmentation du pourcentage de fibres de type I et du métabolisme oxydatif (Levine et al., 2013). Actuellement, la présence de lésions au niveau des sarcomères constitue la seule anomalie structurale contractile connue commune à ces deux groupes musculaires (Orozco-Levi et al., 2012, Puig-Vilanova et al., 2014). Ces lésions seraient principalement situées au niveau des filaments épais de myosine (Puig-Vilanova et al., 2014). Il existe également des changements de conformation du sarcomère, qui se caractérisent par une déformation en forme de zig-zag au niveau des stries Z (figure 10), les membranes

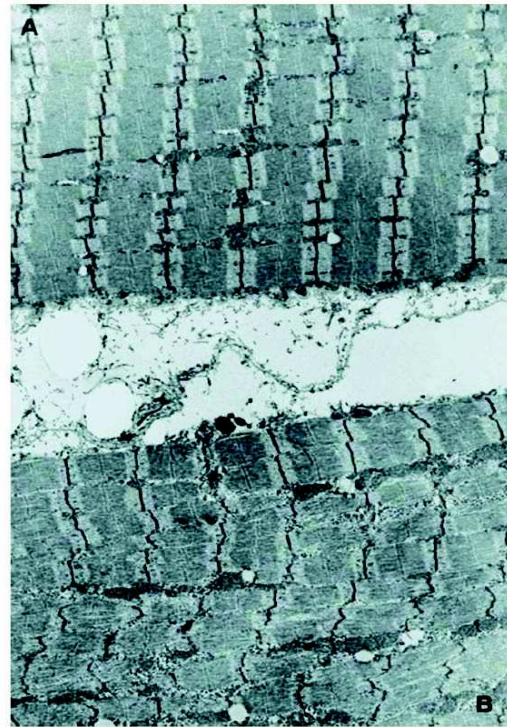


Figure 10 : image de microscope électronique montrant des sarcomères normaux (A) et altérés (B) dans le vaste latéral d'un patient atteint de BCPO.

D'après Orozco-Levi et al. (2012).

perpendiculaires aux myofibrilles séparant les sarcomères entre eux (Orozco-Levi et al., 2012). Ces changements de conformation traduisent une perte de la capacité fonctionnelle musculaire dans la BPCO (Orozco-Levi et al., 2012).

Une perte de tissu contractile est observée au sein du muscle périphérique. En effet, des infiltrations de tissu non contractile intra-musculaire, essentiellement graisseuses, ont été rapportées au niveau des extenseurs et fléchisseurs du genou, des fléchisseurs plantaires et des fléchisseurs dorsaux de la cheville (figure 11) (Maddocks et al., 2014a, Maddocks et al., 2014b, Robles et al., 2014, Roig et al., 2011a). Ces

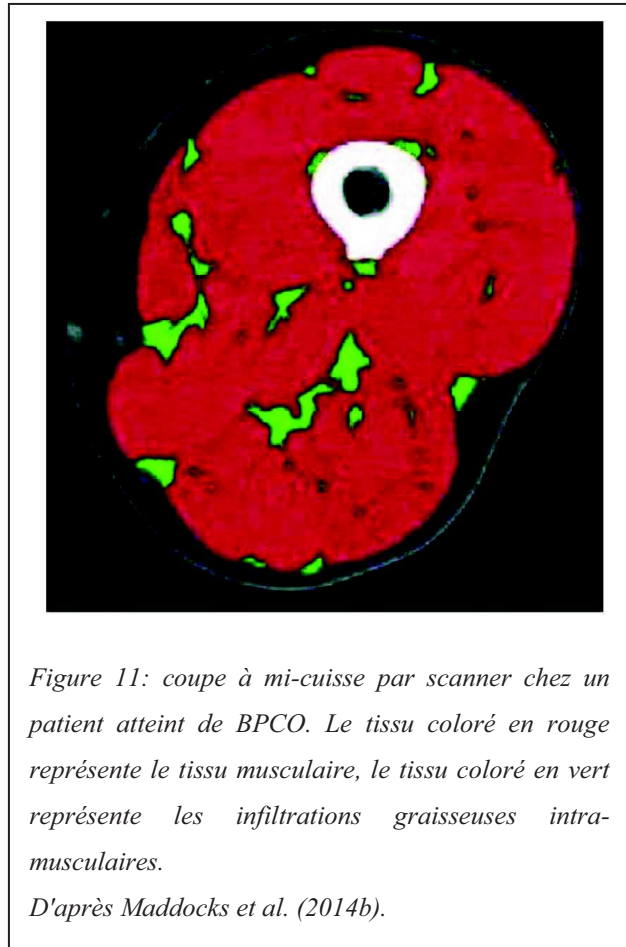
résultats indiquent une augmentation de la proportion de tissu non fonctionnel dans les muscles des patients atteints de BPCO. Si la présence de tissu non fonctionnel dans les images musculaires n'est pas corrigée, le risque d'une surestimation du volume réel ou de la masse musculaire réelle des patients atteints de BPCO est important. Cette approche pourrait alors conduire à une sous-estimation de la tension musculaire spécifique chez ces patients (force évoquée par unité de muscle), susceptible d'entraîner une erreur de diagnostic.

Pour résumer, il est difficile

de conclure avec certitude que les altérations structurales et métaboliques musculaires puissent engendrer des répercussions significatives sur les qualités contractiles des muscles périphériques. En effet, l'essentiel des altérations structurales musculaires a été décrit dans les muscles respiratoires, les résultats sont donc peu applicables aux muscles périphériques. Bien que des lésions du sarcomère dans le quadriceps des patients atteints de BPCO aient été rapportées, les potentiels effets délétères sur la contractilité musculaire pourraient être compensés par une augmentation du pourcentage de fibre de type II, puisque la tension spécifique de ces fibres est supérieure à celle des fibres de type I.

2.2.2 Répercussions des modifications structurales et métaboliques sur la tension musculaire spécifique.

Comme nous l'avons vu précédemment (section 2.2.1), il existe chez certains patients atteints de BPCO une diminution disproportionnée de la force maximale volontaire au regard de la masse musculaire. Cette diminution pourrait être



expliquée par une altération des qualités musculaires contractiles. A notre connaissance, peu d'études ont rapporté simultanément des données de force évoquée et de volume ou de masse musculaire (deux paramètres nécessaires au calcul de la tension musculaire spécifique) et les résultats demeurent controversés (Seymour et al., 2012, Seymour et al., 2009, Debigare et al., 2003, Maddocks et al., 2014a, Seymour et al., 2010).

Pour mesurer la force évoquée, la contraction musculaire est généralement déclenchée par des impulsions électriques ou magnétiques in vivo sur le nerf ou le muscle, mais également in vitro sur fibres musculaires isolées. Utilisant les méthodes de stimulation traditionnelles (stimulation à 1 Hz), comparativement à des sujets contrôle, aucune différence n'a été observée au niveau de la tension musculaire spécifique du quadriceps ou des fléchisseurs dorsaux dans la BPCO (Seymour et al., 2012, Seymour et al., 2009). Ces résultats suggèrent que les qualités contractiles ne sont pas explicatives du déficit de force volontaire dans la BPCO (Seymour et al., 2012, Seymour et al., 2009). Toutefois, lorsque les patients atteints de BPCO sont comparés entre eux selon deux sous-groupes en fonction de l'existence ou non d'une faiblesse musculaire (diagnostiquée sur la base d'équations prédictives), les patients présentant une faiblesse musculaire du quadriceps présentent également une diminution de la tension spécifique par rapport aux patients dont la force maximale volontaire est préservée (Seymour et al., 2010). Ces derniers résultats sont corroborés par des travaux récents, utilisant une méthode de stimulation plus robuste consistant à provoquer la contraction musculaire par des trains de stimulation électrique pendant 1 s à 100 Hz (Maddocks et al., 2014a). Dans cette dernière étude, la tension spécifique des muscles fléchisseurs dorsaux de la cheville était diminuée de près de 20% chez les patients atteints de BPCO (Maddocks et al., 2014a). Toutefois, dans les études de Seymour et al. (2010) et Maddocks et al. (2014a), les auteurs n'ont pas tenu compte d'une éventuelle infiltration de tissu non contractile musculaire. L'absence de prise en compte de ce paramètre est d'autant plus surprenante qu'une infiltration de tissu non contractile musculaire supérieure par rapport aux sujets du groupe contrôle a été rapportée chez les patients atteints de BPCO dans ces travaux (Maddocks et al., 2014a). Aussi, il est très probable que le volume musculaire réel ait été surestimé chez les patients et aurait provoqué en retour une sous-estimation de la tension spécifique calculée. Cette hypothèse est d'ailleurs confortée par les données de contractilité musculaire issues d'un autre travail dans lequel les infiltrations graisseuses ont été retirées des analyses

(Debigare et al., 2003). Sur des résultats in vitro et in vivo, aucune différence significative de tension spécifique n'était obtenue entre des patients atteints de BPCO et des sujets contrôle. Pourtant, la perte de force maximale volontaire restait disproportionnée au regard de la masse musculaire chez les patients (Debigare et al., 2003). L'ensemble de ces données montre donc qu'il existe des phénomènes explicatifs de la faiblesse musculaire autres que la perte de tension spécifique (et donc l'altération des qualités contractiles) dans la BPCO. La piste privilégiée par les auteurs est un déficit d'activation volontaire (Debigare et al., 2003).

Résumé

L'altération de l'appareil contractile des muscles périphériques dans la BPCO est incertaine. Sur le plan anatomique, la majorité des modifications structurales musculaires a été observée sur les muscles respiratoires et reste donc peu applicable aux muscles périphériques.

Des lésions du sarcomère observées dans le quadriceps sont compatibles avec une perte de contractilité, mais celle-ci pourrait être compensée par une augmentation de la proportion de fibres de type II, dont la force générée par unité de muscle (tension spécifique) est supérieure à celle des fibres de type I.

Sur le plan fonctionnel, l'existence d'une perte de tension spécifique est controversée et méthodologiquement discutable. Certains résultats faisant état d'une préservation de la tension spécifique, alors que la force maximale volontaire est diminuée de manière disproportionnée à la masse musculaire, suggèrent l'implication d'autres facteurs probablement extrinsèques au muscle.

2.3. Une nouvelle hypothèse : les composantes non musculaires de la faiblesse musculaire dans la BPCO

La force maximale volontaire ne dépend pas uniquement des propriétés musculaires, mais également de l'activation du muscle par le système nerveux. La quantité de commande motrice volontaire parvenant au muscle dépend d'un équilibre entre les niveaux d'excitation et d'inhibition au sein de l'ensemble du système nerveux central et périphérique. Pourtant, la littérature relative à la faiblesse musculaire dans la BPCO s'est étonnamment centrée sur le seul effecteur musculaire. La question se pose donc de savoir si des éléments non musculaires mais impliqués dans l'ensemble des processus responsables de la production de force sont altérés chez les patients atteints de BPCO.

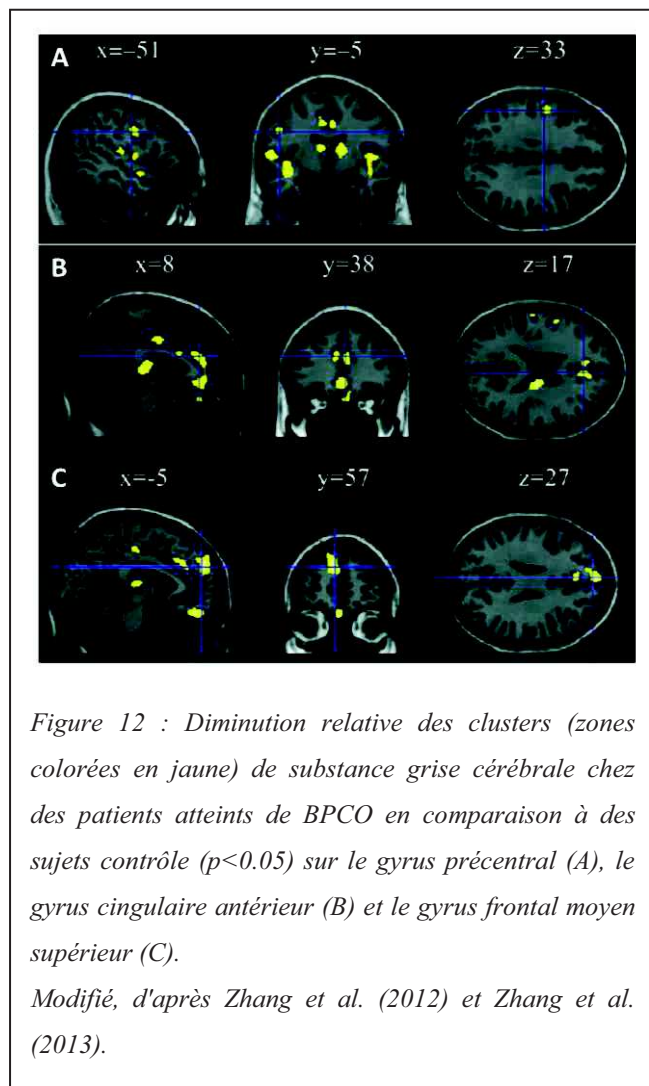
2.3.1 Facteurs susceptibles d'entraîner une perte d'excitation nerveuse dans la BPCO

Il apparaît pertinent en premier lieu de rappeler le parcours de l'information motrice au sein du système nerveux, de son initiation dans le cortex frontal à sa transmission à l'effecteur musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire. Historiquement, une organisation hiérarchique du mouvement a été proposée (Cheney, 1985). Selon cette organisation, l'intégration des informations sensorielles survient au niveau des aires cérébrales pariétales et temporales associatives. Ces aires projettent ensuite sur le cortex préfrontal (CPF), où l'information sensorielle est convertie en information motrice. L'information motrice est ensuite projetée vers les aires prémotrices : l'aire motrice supplémentaire (AMS) et le cortex prémoteur (CPM), puis enfin vers le cortex moteur primaire (M1), chargé de l'exécution du mouvement. Les neurones pyramidaux dépolarisés activent alors les motoneurones alpha au niveau spinal, qui transmettent le potentiel d'action à l'effecteur musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire, entraînant la mise en œuvre du processus de contraction musculaire. Certaines théories actuelles font état d'une organisation beaucoup plus complexe que la simple hiérarchisation du mouvement développée ci-dessus (Graziano et al., 2002, Lemon, 2008). A titre d'exemple, bien que la majorité des neurones pyramidaux composant la voie cortico-spinale proviennent de M1 (Boudrias et al., 2006), des projections cortico-spinales directes en provenance de l'AMS, du CPM et du

cortex cingulaire ont également été retrouvées (Dum & Strick, 1991, Maier et al., 2002, He et al., 1995). Ces structures sont donc en mesure d'exercer un contrôle direct du mouvement sans transiter par l'aire primaire.

Toute altération de l'intégrité des structures nerveuses impliquées dans le mouvement volontaire est de nature à venir perturber l'excitation nerveuse. Or, de nombreux travaux ont mis en évidence l'existence d'altérations des aires cérébrales motrices dans la BPCO. Des concentrations diminuées de N-acétylaspartate, un marqueur de densité neuronale, ont notamment été décrites au niveau du cortex frontal (Karakas et al., 2013) et pariétal (Karakas et al., 2013, Shim et al., 2001).

Une diminution de la densité de substance grise a directement été observée chez des patients atteints de BPCO au niveau du gyrus précentral, où sont localisés l'AMS, le PMC et M1, du gyrus cingulaire, du gyrus temporal supérieur, ainsi qu'au niveau du gyrus frontal moyen supérieur, comprenant principalement le CPF et une partie de l'AMS et du CPM sur sa portion caudale (figure 12) (Zhang et al., 2012, Zhang et al., 2013). Des résultats caractéristiques d'une diminution de la densité et du diamètre des fibres nerveuses ont également été rapportés dans les substances grise et blanche



cérébrales de patients atteints de BPCO (Ryu et al., 2013). Ces diminutions étaient principalement localisées dans les gyrus médial frontal et frontal supérieur (Ryu et al., 2013). Chez les patients les plus sévères, elles étaient généralisées à la totalité du lobe frontal, ainsi que dans les lobes pariétal gauche et temporal droit (Ryu et al., 2013). Notons que l'absence d'altérations des lobes pariétal droit et temporal gauche pourrait

s'expliquer par la faible puissance expérimentale dans le groupe de patients sévères (n=6) plutôt que par une atteinte sélective latéralisée. D'autres résultats compatibles avec une perte d'axones ont été rapportés dans le gyrus précentral (où sont localisées les aires du cortex moteur) chez les patients atteints de BPCO, et étendus à la totalité du lobe frontal chez les patients les plus sévères (Ryu et al., 2013). Ce déficit de substance blanche n'est *a priori* pas restreint au niveau cérébral, puisque des résultats similaires ont été observés au niveau de la voie cortico-spinale (Ryu et al., 2013).

Nous venons donc de voir qu'une littérature récente fait état dans la BPCO d'altérations anatomiques de la voie cortico-spinale et des aires cérébrales impliquées dans la motricité volontaire. A ce jour, les impacts fonctionnels directs de telles altérations restent très peu connus. Les résultats des rares travaux portant sur les aspects fonctionnels moteurs du système nerveux central sont difficiles à interpréter, car ils ne prennent pas en compte l'existence potentielle d'altérations périphériques. Quand un allongement de la latence du potentiel évoqué moteur (MEP) induit par stimulation magnétique du cortex moteur est observé (Mohamed-Hussein et al., 2007), il peut être le reflet des altérations de la substance blanche cérébrale précédemment décrites, mais également d'un ralentissement des vitesses de conduction des potentiels d'action le long des nerfs périphériques. Or, en appliquant une stimulation électrique au niveau des nerfs périphériques, une polyneuropathie périphérique caractérisée par un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse a également été retrouvée dans la BPCO (Kayacan et al., 2001, Pfeiffer et al., 1990, Nowak et al., 1990, Vila et al., 1986). Dans un contexte de neuropathie périphérique, des altérations corticales ne peuvent être mises en évidence que si les méthodes utilisées permettent de contrôler toute altération nerveuse périphérique. Actuellement, les répercussions fonctionnelles des altérations anatomiques cérébrales motrices dans la BPCO ne sont donc pas connues.

En résumé, les patients atteints de BPCO présentent une diminution de la densité de substance grise et des lésions neuronales et axonales dans les aires corticales motrices du lobe frontal (CPF, cortex cingulaire, AMS, CPM et M1), une perte d'axones dans la voie cortico-spinale et une polyneuropathie périphérique. Si ces altérations sont hautement compatibles avec une perte d'excitations cortico-spinales, et donc avec une diminution de la capacité maximale d'activation de l'effecteur musculaire par le système nerveux, un tel lien direct n'a jamais été établi.

2.3.2 Facteurs susceptibles d'entraîner une augmentation des inhibitions au sein du système nerveux dans la BPCO.

Dans certaines situations, une perte de force maximale volontaire peut être provoquée exclusivement par une inhibition de la commande motrice volontaire, notamment en situation de fatigue neuromusculaire induite par un stress musculaire important (Papaiordanidou et al., 2010). Il est maintenant établi que ce mécanisme d'inhibition est essentiellement relié aux feedbacks musculaires périphériques générés par l'activité des afférences musculaires des groupes III et IV (Amann, 2012, Amann et al., 2014). Ces afférences sont très sensibles à l'accumulation de lactate et d'acide arachidonique (un précurseur de médiateurs inflammatoires) intramusculaire (Lagier-Tessonier et al., 1993, Rotto & Kaufman, 1988). Chez l'homme, il a été récemment démontré que l'accumulation de lactate, d'ATP et de protons à l'exercice agit de manière synergique sur l'activation des afférences III et IV, provoquant l'augmentation de la sensation de douleur et de la pénibilité de l'exercice (Pollak et al., 2014). Ces données supportent l'existence d'un mécanisme de protection à l'exercice visant à contraindre l'organisme à stopper son effort via l'activation de processus inhibiteurs nerveux (Smith, 2014, Decherchi & Dousset, 2003). L'impact de l'activation des afférences III et IV sur la commande motrice volontaire a été précisé très récemment par des faits expérimentaux. En bloquant l'activité des afférences musculaires périphériques au cours de l'exercice par injection de fentanyl intra-lombaire, la commande motrice volontaire est préservée (Amann et al., 2009, Amann et al., 2013, Sidhu et al., 2014), et s'accompagne d'une moindre inhibition cortico-spinale (Hilty et al., 2011), d'une accumulation de métabolites intramusculaires plus importante (Amann et al., 2009, Hilty et al., 2011), et d'une fatigue musculaire accrue (Amann et al., 2013, Hilty et al., 2011). Ces travaux démontrent que les afférences III et IV peuvent être impliquées dans la diminution de la commande motrice volontaire par l'activation de processus inhibiteurs au sein du système nerveux central (Amann, 2012).

Il existe un développement précoce de la fatigue neuromusculaire à l'exercice dans la BPCO (Gagnon et al., 2009, Saey et al., 2003, Mador et al., 2003a). Sur le plan métabolique, les patients atteints de BPCO se distinguent par leur capacité à développer une lactatémie et une acidose musculaire et systémique très importantes dès le début de

l'exercice (Fiaccadori et al., 1987, Engelen et al., 2000b, Maltais et al., 1996, Wuyam et al., 1992). Ce phénomène semble être le résultat d'une augmentation de l'utilisation du métabolisme anaérobie lactique au détriment du métabolisme oxydatif dans les muscles périphériques du patient atteint de BPCO à basse intensité, voire même au repos chez les malades les plus sévères (Saey et al., 2011, Maltais et al., 1996, Jakobsson et al., 1995, Green et al., 2008a). Par ailleurs, l'accumulation de lactate intramusculaire à l'exercice pourrait également être exacerbée par une diminution des transporteurs de lactate MCT4 dans la BPCO, dont le rôle est de favoriser le passage du lactate intramusculaire dans la circulation systémique (Green et al., 2008b). Sur la base de ces résultats, une activation précoce des afférences III et IV à l'exercice est probable et serait compatible avec une inhibition de la commande motrice volontaire dès le début de l'effort chez les patients atteints de BPCO.

Il existe peu de données disponibles dans la littérature permettant de répondre à cette hypothèse. Au cours d'un exercice à charge constante sur ergocycle, une augmentation de la durée de l'exercice et une diminution de la sensation de fatigue des muscles locomoteurs ont été rapportées après blocage de l'activité des afférences III et IV (Gagnon et al., 2012). Ces données sont cohérentes avec un rôle des afférences III et IV dans l'intolérance à l'exercice des patients atteints de BPCO. Malheureusement, dans la mesure où les demandes ventilatoires étaient réduites par le blocage des afférences, il est impossible de savoir précisément si ce résultat était dû à une meilleure performance musculaire liée à une moindre inhibition de la commande motrice volontaire, ou à une moindre dyspnée liée à une ventilation réduite (Gagnon et al., 2012). Aussi, des mesures du niveau d'activation volontaire et du niveau d'inhibitions cortico-spinales au cours d'un exercice local non dyspnéisant sont requises avant de pouvoir établir avec certitude l'implication des afférences III et IV dans la limitation de la performance musculaire du patient atteint de BPCO.

Le degré d'inhibitions cortico-spinales a été évalué par stimulation magnétique transcrânienne lors de contractions volontaires à 50 % de la force maximale du premier muscle interosseux dorsal chez des patients atteints de BPCO (Mohamed-Hussein et al., 2007). Une augmentation de près de deux fois de la période de silence (SP), a été observée chez les patients en comparaison à des sujets contrôle (Mohamed-Hussein et al., 2007). Ce résultat est caractéristique d'une augmentation des inhibitions cortico-spinales (Inghilleri et al., 1993, Kujirai et al., 1993). Malheureusement, l'absence de

données de force maximale volontaire ou de niveau d'activation n'a pas permis de préciser les répercussions fonctionnelles liées à ces inhibitions plus importantes.

En conclusion, la spécificité du métabolisme musculaire des patients atteints de BPCO est compatible avec une augmentation des inhibitions cortico-spinales à l'exercice causée par l'activation des afférences III et IV ; mais ce lien direct n'a jamais fait l'objet d'une démonstration expérimentale convaincante.

2.3.3 Répercussions des altérations nerveuses sur la commande motrice volontaire

Nous venons de voir que la littérature présente plusieurs arguments en faveur d'altérations anatomiques et d'une augmentation des inhibitions au sein des différentes structures nerveuses centrales et périphériques impliquées dans la contraction musculaire volontaire dans la BPCO. Ces éléments sont en accord avec de possibles répercussions sur la commande motrice volontaire au cours de la contraction musculaire. Sans avoir tenté d'établir un lien direct avec les altérations nerveuses susmentionnées, quelques travaux se sont livrés à des mesures d'activation volontaire et de marqueurs de la commande motrice dans la BPCO.

La capacité d'activation maximale dans la BPCO a été principalement appréhendée à partir de la méthode des secousses interpolées (Seymour et al., 2012, Seymour et al., 2009, Vivodtzev et al., 2008, Mador et al., 2003b, Maddocks et al., 2014a). Cette méthode consiste à délivrer une stimulation nerveuse (secousse) au cours d'une contraction volontaire, puis au repos (Merton, 1954). Lors d'une contraction maximale volontaire, la survenue d'un incrément de force évoqué par la stimulation indique un recrutement additionnel d'unités motrices et donc une activation maximale volontaire incomplète. Une autre méthode relativement proche de la secousse interpolée consiste à calculer un rapport entre la force maximale évoquée par une stimulation au repos et la force maximale volontaire (force évoquée/force maximale volontaire). Un rapport élevé indique une force maximale volontaire anormalement basse par rapport à la capacité intrinsèque du muscle, et suggère donc un déficit d'activation volontaire (Kent-Braun, 1997). Aucune différence de niveau d'activation volontaire mesuré par secousse interpolée au cours de contractions maximales volontaires n'a été observée dans la littérature entre des patients atteints de BPCO et des sujets contrôle (Maddocks

et al., 2014a, Mador et al., 2003b, Seymour et al., 2012, Seymour et al., 2009). Toutefois, de manière totalement contradictoire, une augmentation du rapport force évoquée/force maximale volontaire a été décrite en parallèle dans ces travaux (Maddocks et al., 2014a, Seymour et al., 2012). Les divergences entre les deux méthodes d'évaluation du déficit d'activation pourraient s'expliquer par des limites méthodologiques inhérentes à la méthode des secousses interpolées utilisée. En effet, lors des contractions volontaires proches de l'intensité maximale, la relation entre la force volontaire et l'incrément de force induit par la stimulation du nerf moteur n'est plus linéaire. Ainsi de petites variations du niveau d'activation volontaire estimé peuvent en réalité se traduire par des variations de force volontaire beaucoup plus importantes (Herbert & Gandevia, 1999, Kooistra et al., 2007). Il a notamment été montré que des gains de 5,7 % d'activation volontaire induisaient une augmentation de la force volontaire de plus de 20 % (Kooistra et al., 2007). La secousse interpolée utilisée lors de contractions maximales volontaire peut donc poser un problème de sensibilité insuffisante pour détecter des déficits d'activation modestes, mais associés à des répercussions fonctionnelles plus conséquentes. L'extrapolation du niveau d'activation volontaire à partir de l'application de la méthode des secousses interpolées lors de contractions sous-maximales à différentes intensités permet de s'affranchir de cette limite. En appliquant cette méthode, Vivodtzev et al. (2008) sont parvenus à mettre en évidence un déficit d'activation moyen de 20 % chez les patients atteints de BPCO comparés à des sujets contrôle. Néanmoins, cette méthode souffre des limites inhérentes aux processus d'extrapolation au-delà des intensités de contractions mesurées, rendant parfois les valeurs maximales extrapolées peu crédibles (niveau d'activation supérieur à 100%), ce qui amène à s'interroger sur leur validité (Vivodtzev et al., 2008). De plus, et de manière contradictoire avec ces résultats et les travaux précédents (Maddocks et al., 2014a, Seymour et al., 2012), aucune différence significative n'a été parallèlement observée sur le ratio force évoquée/force maximale volontaire dans cette étude (Vivodtzev et al., 2008). Au total, l'utilisation de deux variables *a priori* relativement similaires que sont la méthode des secousses interpolées et le ratio force évoquée/force maximale volontaire n'a pas permis d'établir clairement l'existence d'un déficit d'activation dans la BPCO.

Au-delà des limites techniques inhérentes à la méthode des secousses interpolées, il convient également de souligner l'aspect contradictoire des résultats

obtenus en parallèle avec le ratio force évoquée/force maximale volontaire au sein même de chaque étude (Maddocks et al., 2014a, Seymour et al., 2012, Vivodtzev et al., 2008). Parmi les explications potentielles de ces contradictions, figure la forte hétérogénéité des mesures d'activation dans la BPCO. En effet, les variables relatives au niveau d'activation volontaire et au ratio force évoquée/force volontaire présentaient chez les patients atteints de BPCO des écarts-types près de 4 fois supérieurs aux sujets sains (Vivodtzev et al., 2008). Ainsi, sur deux variables connues pour renseigner sur un même phénomène, l'absence d'effets systématiques pourrait s'expliquer par une puissance statistique réduite provoquée par une variance importante chez les patients. Cette hétérogénéité pourrait s'expliquer par l'inclusion plus ou moins importante de patients exempts de faiblesse musculaire (et donc à priori sans problématique d'activation). En effet, comme évoqué en section 2.1.3, la faiblesse musculaire ne concerne pas tous les patients atteints de BPCO et cette réalité n'a jamais été prise en compte de façon spécifique dans les travaux publiés (Seymour et al., 2012, Seymour et al., 2009, Vivodtzev et al., 2008, Mador et al., 2003b, Maddocks et al., 2014a).

Sans avoir mesuré le niveau d'activation volontaire, ni même directement rapporté le rapport force évoquée/force maximale volontaire, d'autres travaux sont compatibles avec une altération du niveau d'activation volontaire dans la BPCO. Dans deux études rapportant une diminution de la force maximale volontaire chez les patients atteints de BPCO comparés à des sujets contrôle, la capacité intrinsèque du muscle des patients (évoquée par stimulation électrique) n'était pas significativement différente de celle des sujets contrôle (Natanek et al., 2013), voire parfois supérieure (Maddocks et al., 2014b). Puisque la force musculaire électriquement évoquée n'était pas diminuée chez les patients, l'implication d'un déficit d'activation est l'hypothèse la plus probable pour expliquer la perte de force maximale volontaire dans ces études. Un autre travail a également rapporté une activité électrique musculaire (root mean square de l'EMG des muscles vastus medialis, vastus lateralis et rectus femoris) près de 30 % inférieure chez les patients atteints de BPCO lors de contractions maximales volontaires du quadriceps (Ju & Chen, 2014). Ces résultats pourraient être indicatifs d'un nombre moindre d'unités motrices activées, en raison d'un défaut d'activation volontaire (Ju & Chen, 2014). Malheureusement, les auteurs n'ont pas tenu compte de l'existence potentielle d'altérations musculaires périphériques, un phénomène également susceptible de diminuer l'amplitude de l'EMG. La normalisation du root mean square de l'EMG par

l'onde Mmax aurait permis de conclure de façon plus catégorique. Ainsi, en raison de cette limite majeure, ce travail, bien que compatible avec un déficit d'activation dans la BPCO, ne permet pas d'y conclure avec certitude.

En conclusion, l'hypothèse d'une altération de la commande motrice volontaire dans la faiblesse musculaire du patient atteint de BPCO est recevable, mais les résultats restent à ce jour incomplets, controversés et sujets à une forte variabilité. Au final, la littérature actuelle semble souffrir de trois limites majeures : i) l'utilisation de méthodes peu sensibles ou inadaptées, à l'image de la méthode des secousses interpolées, ii) l'utilisation de méthodes susceptibles d'être influencées à tous les étages de la chaîne de production de force et donc non spécifiques à la commande motrice volontaire générée par le système nerveux (e.g. activité EMG non normalisée), et iii) la non-prise en compte de la spécificité de la population d'étude, souvent considérée à tort comme homogène alors que seulement 30 à 50% des patients atteints de BPCO souffrent réellement d'une faiblesse musculaire. En conséquence, une part variable de patients inclus dans les études ne présentaient probablement aucune problématique d'activation volontaire, expliquant probablement une dispersion excessive des résultats.

Résumé

Il existe dans la BPCO des altérations anatomiques du système nerveux compatibles avec l'existence d'une perte d'excitation nerveuse qui pourrait altérer la commande motrice volontaire.

Il existe également une altération du métabolisme musculaire propice au développement d'inhibitions de la commande motrice volontaire.

Un lien direct entre ces paramètres et la commande motrice volontaire n'a cependant jamais été mis en évidence. Les quelques études relatives à la commande motrice volontaire souffrent de limites méthodologiques, empêchant de conclure avec certitude quant à son implication dans la faiblesse musculaire.

Pourtant, il apparaît évident que l'altération du muscle ne peut, à elle seule, expliquer la faiblesse musculaire. Certains travaux ont par exemple relevé la préservation de la force musculaire dans la BPCO lors de contraction musculaire électriquement induites.

Deuxième partie : Contribution personnelle

3. Problématique et hypothèses

La diminution de la force maximale volontaire est une répercussion systémique majeure dans la BPCO. Depuis maintenant plus de 20 ans et les premiers travaux réalisés sur le sujet, l'implication de la perte de masse musculaire dans la faiblesse musculaire a largement été étudiée et démontrée. Aujourd'hui, il paraît évident qu'une partie de la faiblesse musculaire demeure inexpliquée par les seules altérations musculaires. La force maximale volontaire ne dépend pas uniquement de la capacité intrinsèque du muscle à produire une force, mais également de la capacité du système nerveux à activer le muscle maximale. Or il existe chez le patient atteint de BPCO des altérations anatomiques et fonctionnelles du système nerveux. Cependant, un lien direct entre ces altérations et la force maximale volontaire n'a jamais été observé. De plus, la commande motrice volontaire n'a été appréhendée qu'à partir de mesures peu sensibles et/ou incomplètes.

Dans ce travail de thèse, décomposé en 4 études, nous avons d'abord testé l'hypothèse d'une implication d'un déficit d'activation volontaire dans la faiblesse musculaire du patient atteint de BPCO. Nous avons ensuite cherché à identifier les facteurs limitants de la commande motrice volontaire (excitation, inhibition) et leurs mécanismes explicatifs.

La première étude avait pour objectif de quantifier la commande motrice volontaire directement au niveau des aires corticales motrices chez des patients atteints de BPCO, afin de tester son implication potentielle dans la perte de force maximale volontaire. Nous émettions l'hypothèse d'une sous-activité des aires corticales motrices lors de contractions maximales du quadriceps chez des patients atteints de BPCO en comparaison à des sujets sains appariés en âge et en sexe.

Dans la deuxième étude, nous avons questionné l'implication de la capacité d'activation volontaire maximale dans la faiblesse musculaire de la BPCO, en comparant des patients atteints ou non de faiblesse musculaire. Des mesures d'excitabilité neuromusculaire ont également été réalisées dans la perspective d'apporter une meilleure compréhension des mécanismes qui régissent la perte d'activation volontaire dans la BPCO.

Dans la troisième étude, nous nous sommes penchés sur les facteurs potentiels étant à l'origine des altérations cérébrales et de la diminution de la commande motrice volontaire sous-jacente dans la BPCO. Cette revue de la littérature nous a conduits à formuler une hypothèse explicative, impliquant les désaturations en O₂ au cours du sommeil avec mouvements non rapides des yeux (NREM).

Cette dernière hypothèse a été testée dans la dernière étude. Pour ce faire, des patients atteints de BPCO désatureurs et non-désatureurs en sommeil NREM ont été comparés en terme de force maximale volontaire, d'activation volontaire et de lésions cérébrales. Au cours de cette étude, la prévalence des désaturations en sommeil NREM dans la BPCO a également été étudiée.

4. Conduite des recherches et résultats

4.1. Liste des publications et des communications

❖ *Articles ayant fait l'objet de publications dans des revues indexées ISI :*

Alexandre F, Heraud N, Oliver N et Varray A. Cortical implication in lower voluntary muscle force production in non-hypoxemic COPD patients. *PLoS ONE*. 9(6): e100961. doi:10.1371/journal.pone.0100961. 2014

Alexandre F, Heraud N, Varray A. Is nocturnal desaturation a trigger for neuronal damage in chronic obstructive pulmonary disease? *Medical Hypotheses*. 84(1):25-30. doi: 10.1016/j.mehy.2014.11.009. 2015

Alexandre F, Heraud N, Sanchez AMJ, Tremey E, Oliver N, Guerin P, Varray A. Brain damage and motor cortex impairment in COPD: implication of non-rapid-eye movement sleep desaturation. *Sleep*. En Révision.

Alexandre F, Heraud N, Tremey E, Oliver N, Guerin P, Varray A. Motor cortex hypoexcitability and hypoactivation in COPD patients with peripheral muscle weakness. Soumis.

❖ *Principales communications ayant fait l'objet d'un prix en congrès :*

Alexandre F, Heraud N, Oliver N et Varray A. Involvement of motor cortical areas in decreasing muscle force of COPD patients. *23th annual congress of the European Respiratory Society, 7-11 September 2013, Barcelona, Spain*. Grant for the best abstract of pulmonary rehabilitation and chronic care.

Alexandre F, Heraud N, Oliver N et Varray A. When muscle weakness is not a purely muscle problem: Cortical motor output decreased during quadriceps contractions in COPD. *8èmes journées de recherche respiratoire, 11-12 octobre 2013, Montpellier, France*. Prix de la meilleure communication orale.

Alexandre F, Tremey E, Calvat A, Oliver N, Heraud N, Varray A. Dissociation entre perte de masse maigre et faiblesse musculaire dans la BPCO : un exemple des impacts de la recherche fondamentale dans la prise en charge clinique en APA. *17ème journées*

francophones en APA. Besançon, 27-29 novembre 2014. Prix jeune chercheur pour la meilleure communication orale.

Alexandre F, Heraud N, Sanchez AMJ, Tremey E, Oliver N, Guerin P, Candau R, Varray A. La désaturation nocturne en sommeil lent dans la BPCO : de la prévalence aux répercussions sur la commande motrice volontaire. *10ème journée de l'Ecole Doctorale Sciences du Mouvement Humain, 06 Juin 2014, Montpellier, France. Prix de la meilleure communication affichée.*

❖ *Principales autres communications :*

Alexandre F, Heraud N, Oliver N et Varray A. Implication des aires corticales motrices dans le déficit de force volontaire des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive. *15ème Congrès International de l'ACAPS, 29-31 octobre 2013, Grenoble, France. Communication orale.*

François Alexandre, Nelly Heraud, Anthony MJ Sanchez, Emilie Tremey, Nicolas Oliver, Philippe Guérin, Robin Candau, Alain Varray. Role of nocturnal desaturation on motor cortex impairment in COPD. *24th annual congress of the European Respiratory Society, 6-10 September 2014, Munich, Germany. Communication affichée.*

4.2. Etude 1 : Cortical implication in lower voluntary muscle force production in non-hypoxemic COPD patients.

Le premier temps de ce travail de thèse a été consacré à tester l'hypothèse d'une activité corticale réduite lors de contractions volontaires chez des patients atteints de BPCO. L'existence d'un tel phénomène permettrait de comprendre pourquoi certains patients présentent une force maximale réduite en l'absence d'altérations musculaires périphériques. Cette hypothèse était sous-tendue par des altérations anatomiques corticales, mais sans qu'aucun lien direct avec la faiblesse musculaire ait pu être établi de façon convaincante.

Pour des raisons d'homogénéité de présentation de la thèse, nous avons choisi de conserver une mise en page académique, mais pour les articles déjà publiés, les textes présentés sont rigoureusement identiques à leurs versions acceptées. Ainsi, le texte suivant est celui de l'article "Cortical implication in lower voluntary muscle force production in non-hypoxemic COPD patients" publié dans la revue PLOS ONE en 2014.

4.2.1 Introduction

Peripheral muscle dysfunction is very frequent in COPD and has major consequences. The loss of muscle force in COPD patients has become a matter of heightened concern because it implies exercise limitation (Gosselink et al., 1996), increased use of health care resources (Decramer et al., 1994), and higher mortality (Swallow et al., 2007). The involvement of muscle atrophy in this loss was established several years ago (Bernard et al., 1998). However, several elements point to the existence of other explanatory mechanisms. For instance, a recent study reported that COPD patients exhibit a decline in muscle force even when their muscle mass is comparable to that of healthy controls (Menon et al., 2012a). In addition, the lower muscle force across GOLD stages (between GOLD I and IV) is not explained by smaller muscle cross-sectional areas (Shrikrishna et al., 2012). Therefore, other mechanisms should be explored to enhance understanding of the pathophysiology of muscle weakness in COPD.

A decline in muscle force can be caused by alterations in the muscle and/or the nervous system (Clark & Manini, 2008). Interestingly, several studies have assessed the cerebral properties in COPD patients and reported small cerebral vessel disease (Lahousse et al., 2013b), gray matter deficits (Zhang et al., 2013), white matter lesions (Dodd et al., 2012, Zhang et al., 2013) and neuronal dysfunction (Shim et al., 2001). At a more functional level, COPD patients exhibit lengthening peripheral (Oncel et al., 2010) and central (Kirkil et al., 2007) nervous conduction times, alterations in motor cortex excitability (Hopkinson et al., 2004), and cognitive disorders (Dodd et al., 2012, Zhang et al., 2013). In contrast, the potential repercussions over the central motor drive and muscle performance are unknown.

A few studies have evaluated muscle activation in COPD using the twitch interpolation technique (Mador et al., 2003b, Seymour et al., 2012, Vivodtzev et al., 2008), an indirect assessment of the central motor drive. However, the results were discrepant (Mador et al., 2003b, Seymour et al., 2012, Vivodtzev et al., 2008) and no definitive conclusions could be drawn. The discrepancies may be explained by the poor sensitivity of this technique at near maximal force, which makes it difficult to discriminate two populations during maximal voluntary contractions (MVCs) (Herbert & Gandevia, 1999). Thus, the question of nervous system involvement in COPD muscle weakness remains unanswered.

An alternative to circumvent the limitations of twitch interpolation could be the use of neuroimaging techniques. Force output is directly related to cortical activity as measured by functional magnetic resonance imaging (fMRI) (van Duinen et al., 2008) and functional near infrared spectroscopy (fNIRS) (Derosiere & Perrey, 2012). The fNIRS oxy- (HbO) and deoxy-hemoglobin (HbR) signals are strongly correlated with the blood-oxygen-level-dependent (BOLD) fMRI signal, and they are widely acknowledged to be reliable for functional cortical activity assessment in various conditions (Mehagnoul-Schipper et al., 2002, Sato et al., 2013, Strangman et al., 2002). In addition, fNIRS has been validated for the study of neural activity in a wide range of populations, such as the elderly (Mehagnoul-Schipper et al., 2002) and COPD (Higashimoto et al., 2011), stroke (Lin et al., 2013), and obese patients (Mehta & Shortz, 2013) during various motor tasks, including MVCs (Mehta & Shortz, 2013). Whereas fMRI restricts body movement within the enclosed chamber, fNIRS presents a high signal-to-noise ratio and relatively poor sensitivity to motion artifacts, making it

the more suitable for cortical activity assessment during exercise (Ekkekakis, 2009, Perrey, 2008).

Given the numerous cerebral alterations in COPD that have never been linked with poor muscle force production, the purpose of this study was to assess the fNIRS-neural correlates of quadriceps contraction at maximal and submaximal intensity in COPD patients. We hypothesized lower activity over motor cortical areas in COPD patients than healthy controls during quadriceps contractions.

4.2.2 Material and Methods

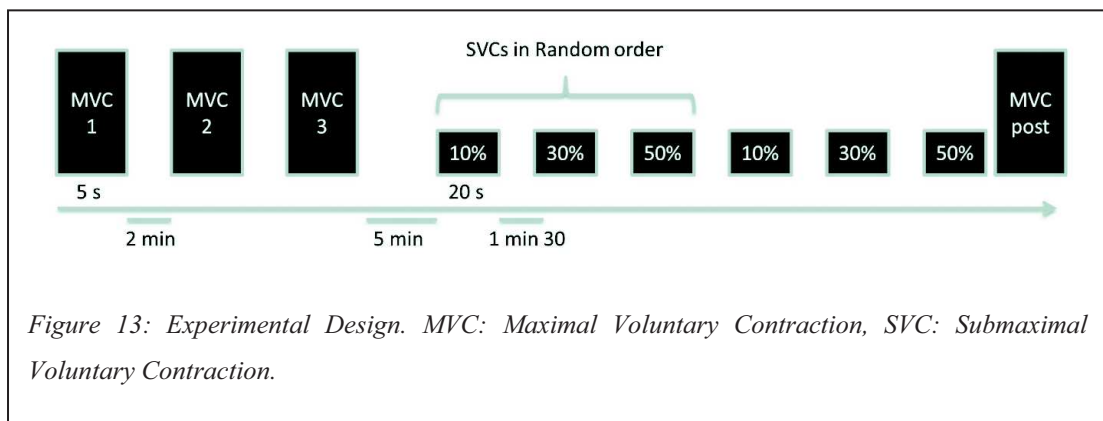
Subjects

Fifteen COPD patients and 15 age- and sex-matched sedentary healthy subjects were recruited for the study. The participation criteria for the COPD patients were forced expiratory volume in the 1st second (FEV1) between 30 and 80% of the predicted values, with no exacerbation or weight loss in the month preceding the study. No patient had taken part in a rehabilitation program in the previous 12 months. The non-inclusion criteria for the participants were an inability to give written consent, inability to perform the experimental maneuvers, impaired visual function, use of drugs known to impair brain function, current or past alcohol abuse, and neurologic or neuromuscular disease. All participants gave written consent. Procedures were approved by the local Ethics Committee (Comité de protection des personnes Sud Est VI, number AU980) and complied with the principles of the Declaration of Helsinki for human experimentation. The study was registered at www.clinicaltrials.gov as NCT01679782.

Design

All participants underwent a medical examination, including evaluation of resting pulmonary function, body composition and clinical parameters, before taking part in the study. The protocol consisted of maximal and submaximal voluntary contractions of the knee extensors, during which cortical activity was assessed non-invasively from changes in fNIRS signals (Lin et al., 2013, Sato et al., 2013). The exercise protocol is presented in *Figure 13*. After determination of the dominant leg, the

participants performed a standardized warm-up of the knee extensors by repeating 20 submaximal voluntary contractions for 2 s every 5 s. They next performed three maximal voluntary contractions (MVCs) and three submaximal voluntary contractions (SVCs) at 10, 30 and 50% of the maximal voluntary torque twice in random order. Each MVC lasted for 5 s and two successive MVCs were separated by a 2-min resting period. Each SVC lasted for 20 s and two successive SVCs were separated by a 1.5 min resting period. The random draw to determine the order of the SVCs took place immediately after the three MVCs had been performed and the target torques calculated. A last MVC was performed to ensure the absence of neuromuscular fatigue at the end of the exercise testing.



Mechanical recordings

Subjects were comfortably seated on a dedicated ergometer for knee extensor testing (Quadriergoforme, Aleo Industrie, Salome, France) with a 30° back inclination. Chair adjustments were made to ensure that the foot, patella and coxofemoral articulation of the dominant leg were in the same axis. The knee angle was set to 110°. The pelvis and the proximal extremity of the patella were securely attached to the chair in order to minimize movements of adjacent muscles. In addition, the head was supported by a neck brace to avoid potential head motion. Torque of the knee extensors during the contractions was recorded with a strain gauge torque sensor (Captels, Saint Mathieu de Treviers, France). The acquired analog signal was converted into digital data (DA conversion) through an acquisition system (Biopac MP100, Biopac Systems, Santa Barbara, CA, USA) and instantaneously relayed to a screen to give visual feedback. During each MVC and each SVC, subjects were verbally encouraged to

ensure maximal muscle torque and to maintain the force requirement, respectively. Before the SVCs, the target torque was clearly indicated to the subjects via the computer monitor and they received visual feedback of their performance during the contractions.

Cortical activity assessment

A continuous wave multichannel functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) system (Oxymon Mark III, Artinis, the Netherlands) was used at two wavelengths in the near-infrared range (nominal wavelengths of 760 and 850 nm) to detect regional concentration changes in oxyhemoglobin (HbO) and deoxyhemoglobin (HbR) during cortical activation over cortical motor areas. fNIRS is based on neurovascular coupling: when neural activity increases, the increase in regional cerebral blood flow is ten times higher than the increase in regional oxygen consumption. Thus, as the increase in regional cerebral blood flow greatly exceeds the increase in oxygen consumption, neuronal hemodynamic concentration is closely coupled with the increase in regional cerebral blood flow, which turns into local hyperoxygenation (Fox et al., 1988) and subsequent increase in HbO with a decrease in HbR (Colier et al., 1999). The fNIRS-measured hemoglobin is comparable to the BOLD-fMRI signal and mainly reflects changes in cortical gray matter hemodynamic (Sato et al., 2013). The fNIRS optodes were held by a cap fixated by several bands surrounding the subject's head. A total of nine channels were positioned over the contralateral primary motor (M1), primary somatosensory (S1), premotor (PMC) and prefrontal (PFC) cortical areas in accordance with the modified EEG 10-10 system (AES, 1994) (*Figure 14a*). The source-detector spacing was set to 3.5 cm. During probe placement, Oxysoft software (V6.0, Artinis, the Netherlands) allowed real time assessment of the quality of the fNIRS signal for each channel based on the light source power level and the receiver gain. Hemoglobin concentrations were corrected by implementing a specific differential pathlength factor ($4.99 + 0.067 \times \text{age}^{0.814}$), in order to convert the concentration changes in HbO and HbR to μM units (Duncan et al., 1996). The fNIRS signal was low-pass filtered (finite impulse response) using a cut-off frequency of 0.7 Hz. The sampling rate was set at 10 Hz. To avoid systemic bias, we also monitored the pulsed arterial oxygen saturation (SpO_2) in a restricted group of patients (n=12). The oximetry probe (Weinman,

Hamburg, Deutschland) was placed on the index finger and the participants were asked to keep their hand motionless throughout the experiment.

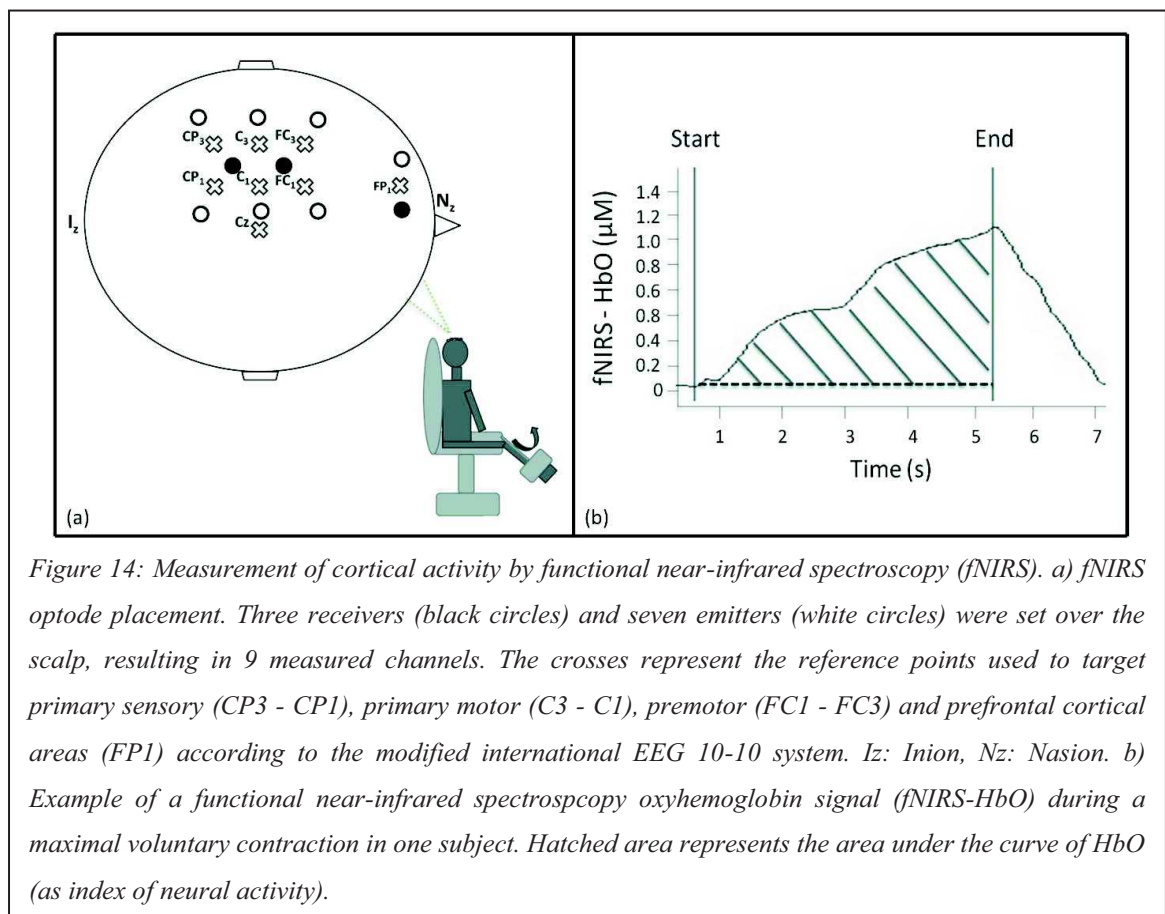


Figure 14: Measurement of cortical activity by functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). a) fNIRS optode placement. Three receivers (black circles) and seven emitters (white circles) were set over the scalp, resulting in 9 measured channels. The crosses represent the reference points used to target primary sensory (CP3 - CP1), primary motor (C3 - C1), premotor (FC1 - FC3) and prefrontal cortical areas (FP1) according to the modified international EEG 10-10 system. Iz: Inion, Nz: Nasion. b) Example of a functional near-infrared spectroscopy oxyhemoglobin signal (fNIRS-HbO) during a maximal voluntary contraction in one subject. Hatched area represents the area under the curve of HbO (as index of neural activity).

Data analysis

During MVCs, maximal quadriceps torque (Q_{MVC}) was calculated over the highest 500-ms plateau of torque during the best trial of the three MVCs.

During SVCs, task matching was evaluated by averaging and comparing the mean performed torque versus the target torque. In addition, during each SVC, the motor control was assessed from the fluctuations around the target. An inaccuracy index ($Inaccuracy_{index}$) was calculated and represents the RMS (root mean square) of the difference between produced and target torques during the 20 s of submaximal voluntary contractions expressed as a percentage of the target torque (Chow & Stokic, 2011). The normalization by the target torque is necessary because the torque variability is known to be proportional to the torque level (Missenard et al., 2008).

Changes in cortical activity were determined from HbO variations as previously described (Lin et al., 2013). HbO signals with artifacts or a too-low signal-to-noise ratio were marked and excluded from the analyses under a visual pre-processing analysis (Minagawa-Kawai et al., 2011). During the best trial of the three MVCs and of the more accurate SVCs at 10, 30 and 50% of Q_{MVC} , the area under the curve of HbO normalized over time was used as an index of neural activity (*Figure 14b*).

The data, taken from the four channels over the M1 area, the two channels over the S1 area, and the two channels over the PMC area were averaged, resulting in the overall response of, respectively, the M1, S1 and PMC areas.

Before the beginning of exercise testing, resting HbO was calculated for each cortical area over a 2-min resting period, respecting the same analysis process as aforementioned.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Statistica software (StatSoft, Inc., version 6.0, Tulsa, OK, USA). All data were examined for normality using a Shapiro-Wilk test. Differences in subject characteristics and variables recorded during MVCs were tested between controls and patients using an unpaired Student's t-test. Absence of neuromuscular fatigue was tested using a two-way analysis of variance (ANOVA) with group as between-subject factor (COPD and controls) and condition (before and after exercise testing) as within-subject factor. The Inaccuracy index and HbO recorded during SVCs were tested using a two-way ANOVA with group as between-subject factor and torque level (10, 30 and 50% of Q_{MVC}) as within-subject factor. Analysis of covariance (ANCOVA) with adjustment for Q_{MVC} was used to ensure that the difference in HbO between patients and controls was not due to a difference in muscle torque between the groups. Task compliance during SVCs was tested with a three-way ANOVA with group as between-subject factor and condition (target versus performed) and torque level (10, 30 and 50% of Q_{MVC}) as two within-subject factors. The underlying assumptions of ANOVA were checked using a Levene test (homogeneity of the variance) and a Mauchly test (sphericity of the variance). When the ANOVA F ratio

was significant ($p < 0.05$), the means were compared by a LSD post-hoc test. Data are reported as means and standard error of the mean (SE).

4.2.3 Results

Subject characteristics

The subject characteristics are given in Table 1. Consistent with the matching, no difference in the gender ratio or age was observed between patients and controls. Weight, body mass index and fat-free mass index exhibited no significant differences ($p > 0.05$). According to the Voorrips questionnaire (Voorrips et al., 1991), the level of physical activity was comparable for patients and controls ($p = 0.64$).

Table 1. Characteristics of the subjects included in the study

	Control (n=15)	COPD (n=15)	p-value
Gender M/F	10/5	10/5	
Age yrs	61 (2.9)	62.8 (2.5)	NS (0.64)
Weight kg	75.8 (3.3)	72.8 (4.2)	NS (0.57)
BMI kg.m ⁻²	25.8 (1)	25.3 (1.3)	NS (0.76)
FEV ₁ L	3.1 (0.2)	1.5 (0.2)	<0.001
FEV ₁ % pred	104.5 (3)	54.1 (3.6)	<0.001
FEV ₁ /FVC	73.1 (1.1)	49.7 (2.4)	<0.001
FFM kg	55.3 (3)	53.9 (3)	NS (0.73)
FFMI kg.m ⁻²	18.6 (0.5)	18.8 (0.7)	NS (0.92)
Voorrips AU	7.4 (1.25)	6.5 (1.35)	NS (0.64)
PaO ₂ mmHg		72.9 (2.8)	
PaCO ₂ mmHg		37.4 (1.4)	

BMI: Body Mass Index, FEV₁: Force Expiratory Volume in 1 s, FVC: Force Vital Capacity, FFM: Fat-Free Mass, FFMI: Fat-Free Mass Index. NS: no significant difference between controls and COPD patients. Values are mean (SE).

Control of absence of desaturation and fatigue during exercise testing

SpO₂ remained stable for all patients during both MVCs and SVCs. The mean Δ SpO₂ was 0.01 ± 0.12 % during MVCs ($p=0.98$) and 0.017 ± 0.19 % during SVCs ($p=0.98$).

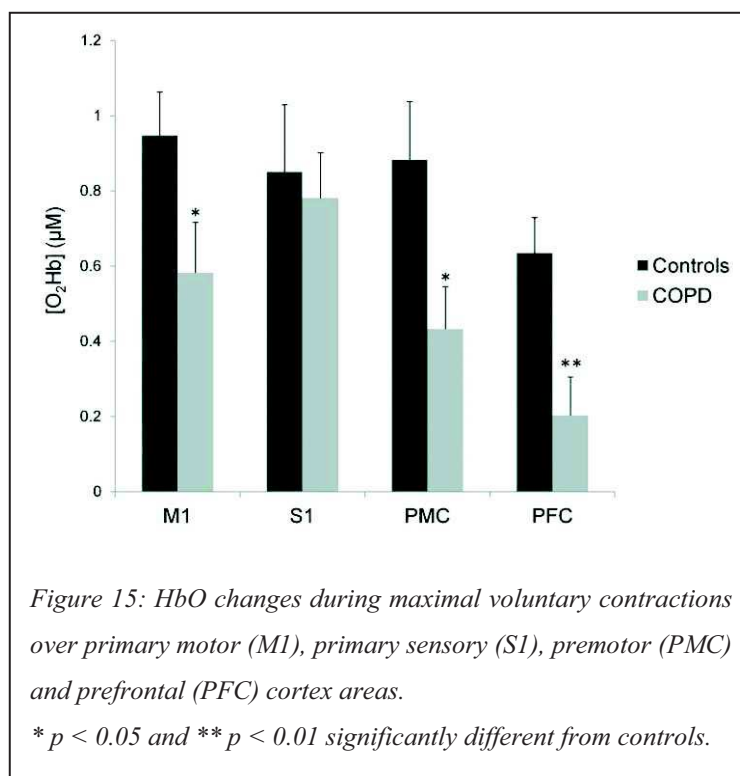
Absence of neuromuscular fatigue was checked by changes in Q_{MVC} after the protocol. Both patients and controls exhibited no significant differences in Q_{MVC} (condition and interaction F ratio ranged from 0.17 to 1.10, p ranged from 0.31 to 0.68).

Maximal voluntary contractions

Q_{MVC} was significantly lower by 24.8% in COPD patients compared with controls (131.9 ± 16.6 and 175.4 ± 24.9 Nm, respectively, for patients and controls, $t=2.5$, $p<0.05$).

The regional HbO during MVCs is shown in *Figure 15*. Compared with controls, patients showed significantly lower HbO changes over M1 ($t=2.1$,

$p<0.05$), PMC ($t=2.3$, $p<0.05$) and PFC ($t=3.1$, $p<0.01$). In contrast, HbO changes during MVCs were comparable between patients and controls over S1 ($t=0.3$, $p=0.74$).



Submaximal voluntary contractions

Task matching during SVCs was checked by comparing the performed torque with the target torque (Figure 16). No significant differences were found between performed and target torques for patients or controls at the three submaximal torque levels (F ranged from 0.31 to 2.22, p ranged from 0.15 to 0.74). In contrast, the

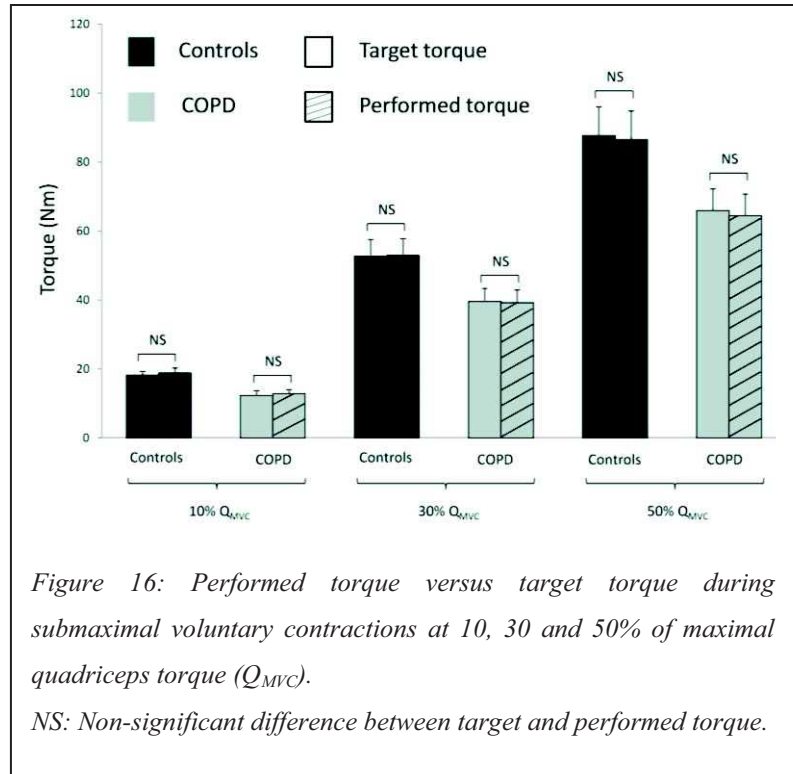


Figure 16: Performed torque versus target torque during submaximal voluntary contractions at 10, 30 and 50% of maximal quadriceps torque (Q_{MVC}).

NS: Non-significant difference between target and performed torque.

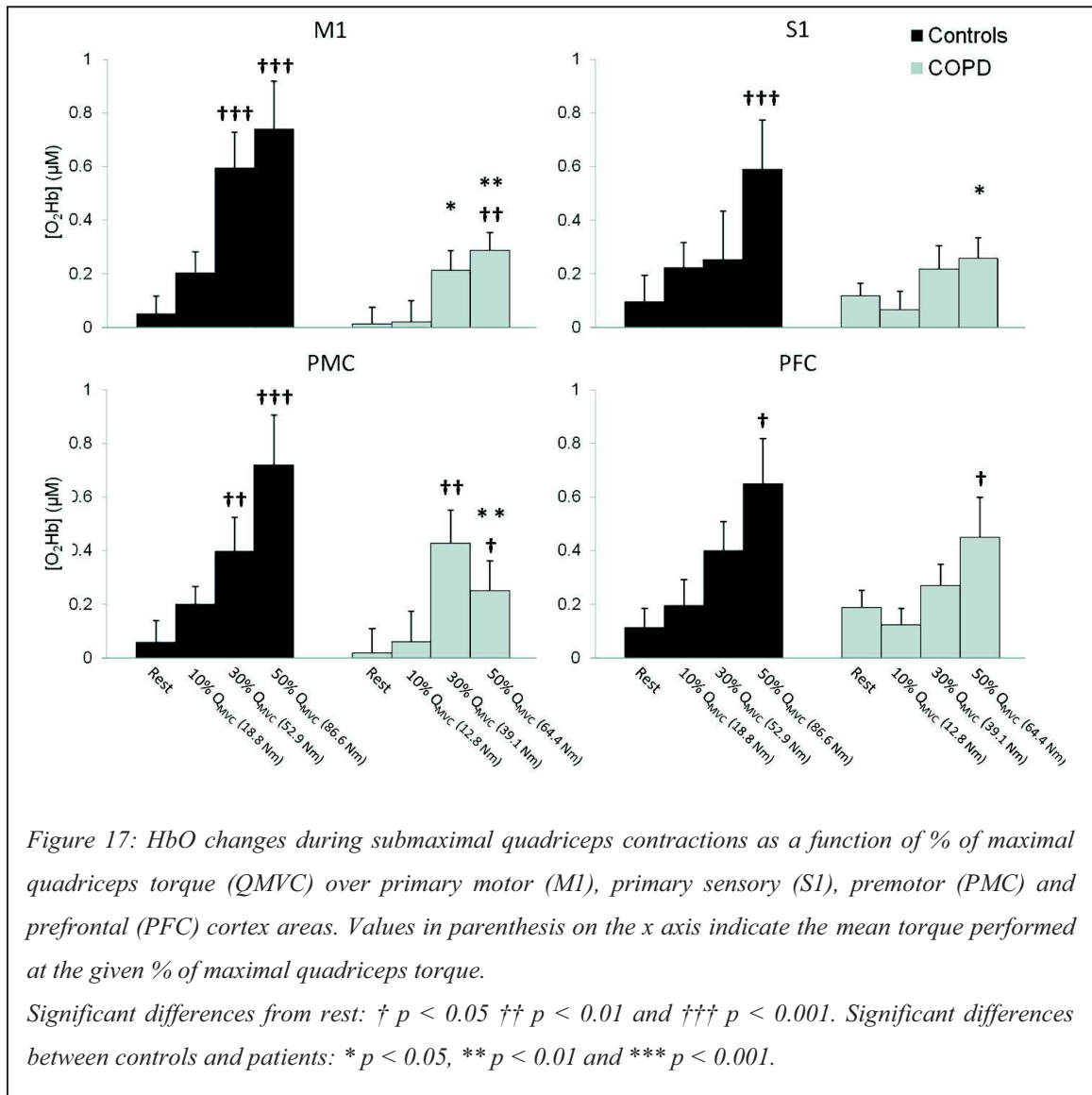
$Inaccuracy_{index}$ was significantly higher in patients compared with controls for all submaximal torque levels ($F=7.99$, $p<0.001$). At 10, 30 and 50% of Q_{MVC} , the $Inaccuracy_{index}$ was 7.04 ± 0.59 vs 5.15 ± 0.62 , 4.6 ± 0.44 vs 3.46 ± 0.58 , and 4.83 ± 0.47 vs 3.69 ± 0.78 in patients and controls, respectively.

The regional HbO as a function of torque level is shown in Figure 17.

Over the M1 area, HbO was significantly increased compared with resting values, from 30% of Q_{MVC} in controls ($p<0.001$) and from 50% of Q_{MVC} in patients ($p<0.01$). Compared with controls, patients showed significantly lower HbO changes at 30% and 50% of Q_{MVC} (respectively, $p<0.05$ and $p<0.01$).

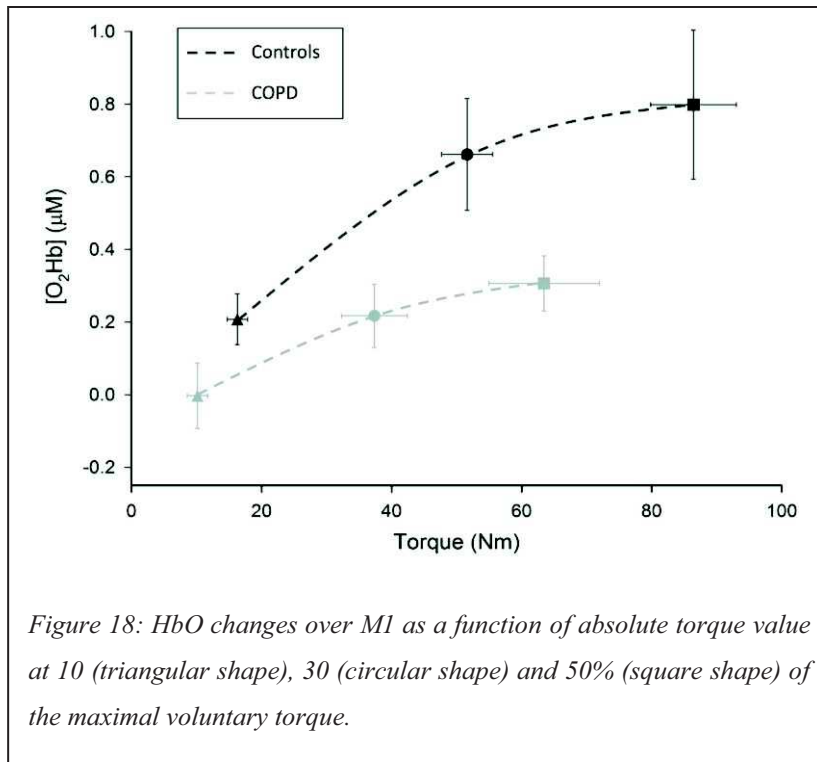
Over the S1 area, HbO was significantly increased compared with resting values, from 50% of Q_{MVC} in controls ($p<0.001$). In patients, HbO did not change significantly whatever the submaximal torque (p ranged from 0.34 to 0.49). In addition, at 50% of Q_{MVC} , HbO changes were significantly lower in COPD patients than in controls (0.26 ± 0.09 vs $0.59 \pm 0.18 \mu M$, $p<0.05$).

Over the PMC area, HbO was significantly increased compared with resting values, from 30% of Q_{MVC} in patients and controls (systematically $p < 0.01$). Compared with controls, patients showed lower HbO changes at 50% of Q_{MVC} (0.25 ± 0.13 vs $0.72 \pm 0.12 \mu\text{M}$, $p < 0.01$).



Over the PFC area, HbO was significantly increased compared with resting values, at 50% of Q_{MVC} in patients and controls (systematically $p < 0.05$). There was no difference in HbO changes between patients and controls for any submaximal torque level (F ranged from 0.75 to 0.9, p ranged from 0.35 to 0.53).

The impact of the patients' lower absolute torque values compared with controls on HbO changes was checked using an ANCOVA. Consistently with respect to *Figure*



18 and adjusting for Q_{MVC} , HbO remained significantly lower over M1 at 30% and 50% of Q_{MVC} in patients compared with controls (all $p < 0.05$). Similarly, the observed effects in HbO changes over the S1, PMC and PFC areas were unaffected when Q_{MVC} was added as a covariable:

HbO changes remained significantly lower over the S1 and PMC areas in patients at 50% of Q_{MVC} (all $p < 0.05$), but comparable between the patients and controls over the PFC area (F ranged from 0.01 to 2, p ranged from 0.17 to 0.99).

4.2.4 Discussion

The present study is the first to assess the neural correlates of quadriceps contractions in COPD patients. The main findings were lower HbO changes over the M1, PMC and PFC areas during maximal voluntary contractions in the COPD patients compared with controls. In addition, the COPD patients showed lower HbO changes than controls over the M1 area at 30% and 50% of Q_{MVC} and over the S1 and PMC areas at 50% of Q_{MVC} . Last, the COPD patients exhibited greater torque fluctuations around the target than controls.

The COPD patients exhibited 24.8% lower muscle force than healthy controls. This is consistent with the usual torque deficit reported in the literature in moderate COPD patients, which ranges from 20% to 30% (Mador & Bozkanat, 2001). The neural correlates of quadriceps torque were simultaneously recorded with the non-invasive neuroimaging fNIRS technique (Lin et al., 2013, Sato et al., 2013) over major cortical areas for movement generation. Our results show smaller HbO increases over the M1,

PMC and PFC areas in the COPD patients during MVCs. These results cannot be due to oxygen desaturation because the exercise did not induce SpO₂ changes. Similarly, it may not be explained by lower resting cerebral blood flow due to resting blood gases abnormalities because cerebrovascular reactivity to hypoxemia (increase in cerebral blood flow when PaO₂ decreases) is preserved in COPD (Albayrak et al., 2006, Yildiz et al., 2012). According to the neurovascular coupling principle (as previously explained in the methods section), the data thus obtained with the fNIRS technique suggest a smaller local hyperoxygenation at the cortex in COPD patients compared with healthy controls. These results support lower neural activity in these patients, which would explain the decreased voluntary torque via reduced cortical motor output, and is coherent with the cerebrovascular damage and gray matter deficit described in the literature (Lahousse et al., 2013b, Zhang et al., 2013).

During the submaximal voluntary contractions, we found a smaller HbO increase in the patients over the three main cortical areas of the frontal lobe involved in the execution and control of visual-motor tasks (Nishimura et al., 2007), at 30 and 50% of Q_{MVC} over the M1 area, and at 50% over the PMC and S1 areas. These results complete and support the findings of Vivodtzev et al. (Vivodtzev et al., 2008), who indirectly showed lower activation in COPD for comparable submaximal force levels with the twitch interpolation technique. In parallel to the altered neural activity, we found an increase in the inaccuracy index for submaximal torque levels in the COPD patients compared with controls, indicating greater torque fluctuations around the target in patients. Such torque fluctuations, known as dysmetria, are classic signs of lesions in the cerebellum (Manto et al., 2012), a subcortical area whose main function is the control and coordination of movement and whose output travels to motor and premotor cortex (Paulin, 1993). Interestingly, the dysmetria reported in the patients did not impact the task matching, as they were able to reach the required target (mean values). Hence, to summarize, the COPD patients were able to reach the desired target at submaximal intensities but with lower motor drive and high fluctuations, indicating less efficient motor control.

Given the difference in absolute torque value between the COPD patients and controls, we sought to ensure that the lower neural activity did not result from the lower muscle torque developed by the patients. As shown in *Figure 18*, for any given absolute torque value, increases in HbO were always about twice lower in the patients over M1.

This agrees with the analysis of covariance, which indicated that adjusting for maximal voluntary torque had no impact on the difference in HbO changes between the COPD patients and controls. Taken together, these results provide new insight into the functional limitations in COPD patients, as the lower neural activity (lower increase in HbO) cannot be explained by either lower muscle torques or a lack of patient motivation or cooperation.

In a previous study, Higashimoto et al. (Higashimoto et al., 2011) recorded neural activity over the PFC area during a whole-body exercise that induced an increase in dyspnea score in both COPD patients and controls during testing, with the increase being higher in COPD. The authors reported a clear tendency toward smaller HbO changes in the COPD patients compared with healthy controls, although it did not reach the significance threshold. In addition, they reported correlations between the increase in dyspnea score and the increase in PFC activity during the exercise testing. These results raised the possibility of lower neural activity during whole-body exercise in COPD that might have been hidden by the greater increase in dyspnea-induced PFC activation (Higashimoto et al., 2011). Our findings are consistent with and complete the results of Higashimoto et al. (Higashimoto et al., 2011), because a local exercise carried out without any dyspnea confirmed that the COPD patients had lower cortical activity.

Several factors have been suggested to explain the cerebral alterations in COPD but the exact mechanisms remain unclear. These factors notably include inflammation, oxidative stress, hypoxemia and vascular disease (Dodd et al., 2010a). In accordance with other studies (Dodd et al., 2012), we report cerebral alterations in stable non-hypoxemic COPD patients, ruling out a determining role for hypoxemia. Understanding the mechanisms of the brain impairment in COPD patients has become a major issue. Our results provide new insight into the extrapulmonary effects of COPD on the brain and suggest new directions for research in order to optimize treatment for muscle force recovery in COPD. Further, they suggest the interest of early physical activity for COPD patients, given the potential effects of exercise on cerebral plasticity and neuroprotection (Kramer & Erickson, 2007), although this has yet to be specifically investigated in COPD.

In summary, COPD patients showed lower HbO changes over cortical motor areas during maximal and submaximal voluntary contractions of the knee extensors.

This impairment was associated with a decrease in the maximal voluntary torque and altered motor control. The results provide the first evidence that the knee extensors of patients with stable moderate COPD cannot be optimally driven by the brain. Our findings highlight a lower motor cortex activity during quadriceps contraction in COPD and are consistent with an involvement of the central nervous system in the COPD quadriceps torque impairment. To optimize muscle force recovery in COPD patients, interventions targeting neuroprotection and neuroplasticity must be strongly considered.

Cette première étude a mis en évidence une activité corticale inférieure des aires motrices au cours de la contraction maximale volontaire dans la BPCO, parallèlement à la diminution de la force maximale volontaire.

Nous avons également rapporté une activité corticale inférieure au groupe contrôle lors de contractions sous-maximales volontaires, accompagnée de fluctuations de force plus importantes autour de la cible, signature d'un contrôle moteur altéré.

Cette moindre activité corticale n'était pas le reflet d'une moindre force absolue à produire. En effet, l'activité corticale était systématiquement près de deux fois inférieure au groupe contrôle pour toutes valeurs de force absolue développée. De plus, la diminution de l'activité corticale persistait en dépit de la mise en cofacteur de la force maximale volontaire (analyse de covariance).

Nos résultats indiquent donc que la perte de force maximale volontaire existe dans un contexte d'activité corticale réduite. Cette donnée est compatible avec l'implication du système nerveux central dans la diminution de la force maximale dans la BPCO.

4.3. Etude 2 : Motor cortex hypoexcitability and hypoactivation in COPD patients with peripheral muscle weakness.

Dans la première étude, nous avons observé une activité corticale réduite laissant présager l'existence d'un déficit d'activation volontaire. Pour autant, les résultats des différents travaux de la littérature ayant caractérisé le niveau d'activation volontaire dans la BPCO sont discordants. L'hétérogénéité de la faiblesse musculaire dans la BPCO (entre 32 et 57% des patients en sont atteints) n'a jamais été contrôlée dans ces travaux. Une proportion variable de patients faibles inclus dans les différentes études pourrait donc expliquer les divergences. De plus, les méthodologies utilisées peuvent également expliquer de telles divergences. Dans ce second travail de thèse, dans l'optique de lever ces controverses et afin de tester directement l'hypothèse d'une implication du système nerveux dans la faiblesse musculaire, des données d'activation volontaire ont été comparées entre deux groupes de patients atteints de BPCO discriminés selon l'existence ou non d'une faiblesse musculaire. Afin de s'affranchir des limites méthodologiques inhérentes à la technique des secousses interpolées, des mesures d'activation volontaire ont été obtenues par stimulation magnétique transcrânienne du cortex moteur. Nous avons par ailleurs cherché à identifier les mécanismes responsables du déficit d'activation par le recueil de données d'excitabilité corticales, spinales et musculaires.

Le texte suivant est celui de l'article " Motor cortex hypoexcitability and hypoactivation in COPD patients with peripheral muscle weakness " (soumis à publication).

4.3.1 Introduction

Peripheral muscle weakness is one of the main systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It primarily affects the lower limb muscles (Bernard et al., 1998), contributes to exercise intolerance (Gosselink et al., 1996) and is associated with increasing disability and mortality (Locke et al., 2013, Swallow et al., 2007).

Peripheral muscle weakness can be caused by both peripheral (muscle mass and contractile properties) and neural alterations (Clark & Manini, 2008). Several studies

have indicated that peripheral mechanisms do not account for all the strength loss in COPD. For example, lower quadriceps strength per unit of muscle cross-sectional area was found despite normal contractile properties in COPD patients (Debigare et al., 2003). In addition, lower quadriceps strength is not observed in some patients when peripheral nerve stimulation is used instead of voluntary contraction (Maddocks et al., 2014b, Natanek et al., 2013). This raises the hypothesis of altered neural drive to the muscle in COPD.

Surprisingly, the validation of this hypothesis remains quite controversial. By using the twitch interpolation method, most studies have failed to observe an activation deficit in COPD during maximal voluntary contractions (Maddocks et al., 2014a, Seymour et al., 2012, Mador et al., 2003b), while others have clearly shown this deficit during submaximal voluntary contractions (Vivodtzev et al., 2008). By applying another method directly to the scalp, lower neural drive from the motor cortex was reported during maximal and submaximal voluntary contractions in COPD (Alexandre et al., 2014). Both methodological concerns and the heterogeneity of muscle weakness in COPD could explain these discrepancies. First, the twitch interpolation method may be biased during maximal voluntary contractions, as the relationship between voluntary strength and the twitch-like increment in strength is no longer linear at high intensities (Herbert & Gandevia, 1999, Kooistra et al., 2007, de Haan et al., 2009). The measurement of voluntary activation by motor cortex stimulation could help to resolve this issue (Sidhu et al., 2009a). Second, it is well known that muscle weakness is not systematic in COPD patients since its prevalence is between 32 and 57%. None of the aforementioned studies discriminated the patients with and without muscle weakness. Thus, different proportions of COPD patients with versus without muscle weakness, depending on the study, could have biased the overall results.

Lower neural drive to the muscle can be ascribed to at least three mechanisms, which have never been questioned in the context of muscle weakness in COPD. First, decreased excitation from the brain is strongly expected in these patients given the decreased gray matter density in the motor and prefrontal cortex (Zhang et al., 2012, Zhang et al., 2013) and the presence of white matter lesions in the pyramidal neurons (Ryu et al., 2013). Second, higher corticospinal inhibition during voluntary contraction could contribute to lowering the motor output by inhibiting the neural drive (Mohamed-Hussein et al., 2007). Third, lengthened latency and lower amplitude of the maximal

compound muscle action potential (Mmax) have also been described in COPD patients and suggest impaired neuromuscular transmission at the motor neuron and/or the motor plate level (Jann et al., 1998, Valli et al., 1984, Oncel et al., 2010, Agrawal et al., 2007).

The aim of the study was to assess neural drive to the muscle in patients with COPD with and without muscle weakness, in order to address the question of a specific activation deficit in COPD muscle weakness, and if so, by which mechanisms. We hypothesized lower motor cortex activation and excitability, higher corticospinal inhibition, and lower Mmax amplitude in patients with COPD and muscle weakness, as compared with COPD patients with normal muscle strength and healthy controls.

4.3.2 Material and methods

Forty COPD patients and 22 healthy controls were recruited for the study. The participation criteria for the COPD patients were a diagnosis of COPD with forced expiratory volume in the 1st second (FEV1) between 30 and 80% of the theoretical values, with no exacerbation or weight loss in the month preceding the study. The non-inclusion criteria for the participants were an inability to give written consent, inability to perform the experimental maneuvers, impaired visual function, use of drugs known to impact brain function, current or past alcohol abuse, and neurologic or neuromuscular disease. For the diagnosis of peripheral muscle weakness, the isometric maximal quadriceps torque (QMVC) of each participant was expressed as a percentage of predicted values obtained from the national isometric muscle strength database consortium (Consortium, 1996). Patients with QMVC below 80% of predicted values were then classified in the muscle weakness group (COPD_{MW}) and in the non-muscle weakness group (COPD_{NoMW}) otherwise (Sillen et al., 2014b). Healthy controls with peripheral muscle weakness were excluded from the analyses (n=2). All participants gave written consent. Procedures were approved by the local Ethics Committee (CPP number AU980) and complied with the principles of the Declaration of Helsinki for human experimentation. The study is an integral part of the DesCoM-1 trial, registered at www.clinicaltrials.gov as NCT01679782.

Pulmonary function tests

Plethysmography

Both patients and controls underwent plethysmography (V6200 Autobox, SensorMedics Corp., Yorba Linda, CA, USA). Measurements included forced vital capacity (FVC) and FEV₁. The presence of persistent airflow obstruction and thus COPD was defined by a postbronchodilator FEV₁/FVC ratio <70% (GOLD, 2014). The FEV₁ values were expressed as a percentage of predicted value (Quanjer et al., 1993).

Blood gas analyses

Measurement of blood gases (PaO₂ and PaCO₂) collected from the radial artery was performed in resting patients while they breathed room air, using a blood gas analyzer (ABL 825, Radiometer Medical, Bronshøj, Denmark).

Neuromuscular tests

Experimental design

After determination of the dominant leg, the participants were comfortably seated on a dedicated ergometer for knee extensor testing (Quadriergoforme, Aleo Industrie, Salome, France) equipped with a strain gauge torque sensor (Captels, Saint Mathieu de Treviers, France). The hip and the knee angle were set at 90°. The pelvis and the proximal extremity of the patella were securely attached to the chair in order to minimize movements of adjacent muscles. The participants were systematically familiarized with maximal voluntary contractions, femoral nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation the day before the protocol.

Muscle and spinal excitability

Muscle and spinal excitability were assessed at rest by stimulating the femoral nerve with a constant-current, high voltage stimulator (DS7AH, Digitimer, Hertfordshire, UK). A recruitment curve was performed at rest to determine the intensities at which the highest M-wave (M_{max}) and H-reflex (H_{max}) were obtained. The intensity used during the protocol was set as 10% above the intensity at which M_{max} was elicited (supramaximal intensity noted I_{Mmax}). Muscle and spinal excitability were calculated as the highest M_{max} and H_{max} recorded during the protocol, respectively. H_{max} was normalized with respect to M_{max} (H_{max}/M_{max}) to avoid potential bias due to muscle

excitability differences. Mmax and Hmax latencies were calculated as the time between the stimulation onset and the evoked potential onset. More detail on the femoral nerve stimulation procedures are provided in the online data supplement¹.

Corticospinal excitability

The contralateral motor cortex quadriceps area was stimulated with a Magstim 200 stimulator (Magstim Co., Whitland, UK). A recruitment curve was performed during voluntary contraction, at 10% of the maximal quadriceps torque, in order to determine the maximal intensity (noted I_{MEP}) (Temesi et al., 2014). Then corticospinal excitability was assessed during maximal voluntary contractions (MVC) by the highest amplitude of the motor evoked potential (MEP) induced by I_{MEP} with respect to muscle excitability (MEP/Mmax). The silent period (SP) duration was measured as the time between the MEP onset and the return of voluntary EMG activity. The central motor conduction time (CMCT) was calculated from the delay between stimulus artifact and the MEP onset. More details on transcranial magnetic stimulation procedures are provided in the online data supplement.

Quadriceps torque

QMVC of the dominant leg was assessed as the highest torque value recorded during the protocol. Participants were verbally encouraged during each contraction to ensure maximal personal implication. QMVC was expressed in Nm and as a percentage of predicted values obtained from the national isometric muscle strength database consortium (Consortium, 1996). The maximal electrically evoked torque (quadriceps peak twitch, QPt) was assessed at rest as the highest twitch response induced by I_{Mmax} femoral nerve stimulation.

EMG activity

The surface EMG activity of the vastus medialis was recorded throughout the protocol with Biopac technology (Biopac MP100, Biopac Systems, Santa Barbara, CA, USA). More detail on the EMG recordings can be found in the online data supplement.

Voluntary activation

¹ voir Annexe 1

The voluntary activation was assessed by peripheral nerve stimulation ($VA_{\text{peripheral}}$) and transcranial magnetic stimulation (VA_{cortical}).

$VA_{\text{peripheral}}$ was calculated according to the twitch interpolation technique (Allen et al., 1995). A supramaximal doublet was delivered during the force plateau of the MVC and 2 s after relaxation. $VA_{\text{peripheral}}$ was calculated as the ratio between the twitch-like increment in torque induced by the supramaximal doublet during MVC and after relaxation:

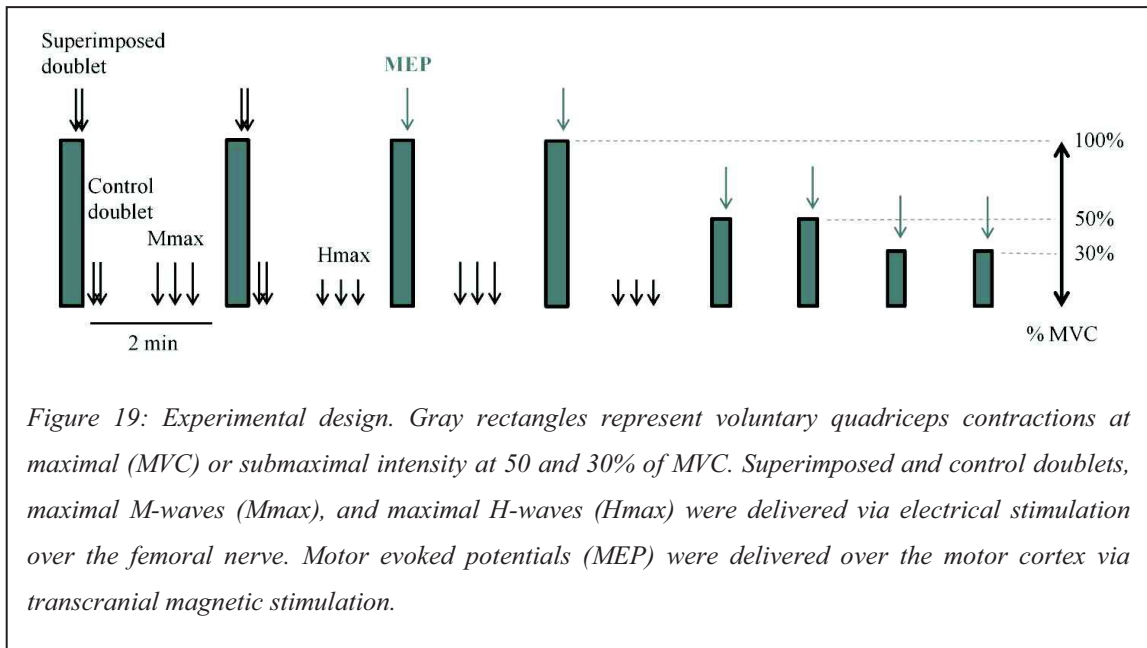
$$VA_{\text{peripheral}} (\%) = [1 - (\text{superimposed doublet} / \text{control doublet})] \times 100$$

VA_{cortical} was calculated by stimulating the motor cortex during the quadriceps contractions according to the method described by Sidhu et al. (Sidhu et al., 2009a). The estimated resting twitch was calculated from the curve-response relationship obtained by plotting the twitch-like increment in torque induced by the transcranial magnetic pulses delivered during the last two MVCs, as well as those obtained during submaximal voluntary contractions at 30% and 50% of QMVC. VA_{cortical} was calculated as the ratio between the highest twitch-like increment in torque induced by the transcranial magnetic stimulation pulses during MVCs and the estimated resting twitch:

$$VA_{\text{cortical}} (\%) = [1 - (\text{superimposed twitch} / \text{estimated resting twitch})] \times 100$$

Protocol

The participants performed four MVCs of the knee extensors, each separated by 2 min of recovery (Figure 19). They were asked to maintain maximal effort for at least 4 s. During the first two MVC maneuvers, a double pulse at 100 Hz was delivered over the femoral nerve (superimposed doublet) during the force plateau and 2 s after relaxation (control doublet). During the last two MVC maneuvers, a single transcranial magnetic stimulation pulse at I_{Mep} was delivered over the motor cortex to elicit MEPs during the force plateau. Three single pulses at I_{Mmax} or H_{max} intensity separated by 10 s were delivered twice between MVCs to elicit M_{max} and H_{max} at rest, respectively. After the MVCs, three submaximal voluntary contractions (SVC) with visual feedback were performed at 50 and 30% of MVC. A single transcranial magnetic stimulation pulse at I_{Mep} was delivered during the force plateau of each SVC to elicit superimposed twitch responses at 30 and 50% of MVC.



Statistical analyses

All statistical analyses were performed using Statistica software (StatSoft, Inc., version 6.0, Tulsa, OK, USA). All data were examined for normality using a Shapiro-Wilk test. Differences between the COPD_{MW} and COPD_{NoMW} groups and healthy controls were tested using a one-way between-subject analysis of variance (ANOVA). The underlying assumptions of ANOVA were checked using a Levene test (homogeneity of the variance). When the ANOVA F ratio was significant ($p < 0.05$), the means were compared by a LSD post-hoc test. Analysis of covariance (ANCOVA) was used with QMVC as the criterion variable and QPt as the covariate (adjusted maximal voluntary strength). Differences between the pooled COPD patients and the healthy controls were studied using unpaired t-tests for parametric data or the non-parametric Mann-Whitney U test otherwise. Data are presented mean \pm standard error (SE).

4.3.3 Results

Participant characteristics

The participant characteristics are presented in Table 2. The COPD_{MW} and COPD_{NoMW} groups were composed of 22 (M/F ratio=10/12) and 18 patients (M/F=11/7), respectively. There were no significant differences between the three groups in age, weight or BMI (p -value equal to 0.84, 0.67 and 0.53, respectively). The

two groups of COPD patients did not differ regarding airflow obstruction (FEV_1/FVC) or obstruction severity (FEV_1) ($p= 0.39$ and 0.46 , respectively). By contrast, PaO_2 was significantly lower in the $COPD_{MW}$ group ($p<0.01$).

Table 2. Characteristics of controls and patients with ($COPD_{MW}$) or without ($COPD_{NoMW}$) muscle weakness

	Controls (a)	$COPD_{NoMW}$ (b)	$COPD_{MW}$ (c)	ANOVA p-value	p-value a vs b	p-value a vs c	P- value b vs c
Gender, M/F	10/10	11/7	10/12	-	-	-	-
Age, yrs	61.3 (2.17)	60.8 (2.19)	62.4 (1.34)	0.84	-	-	-
Weight, kg	72 (2.59)	75.3 (3.42)	71.1 (3.94)	0.67	-	-	-
BMI, $kg.m^{-2}$	25.4 (0.76)	27.3 (1.18)	25.8 (1.41)	0.53	-	-	-
FEV_1 , L	3.12 (0.2)	1.39 (0.13)	1.23 (0.09)	<0.001	<0.001	<0.001	0.47
FEV_1 , % pred	113.9 (3.2)	52.5 (3.84)	47.4 (3.18)	<0.001	<0.001	<0.001	0.30
FEV_1/FVC , %	73.7 (1.06)	51.9 (3.23)	48.9 (2.67)	<0.001	<0.001	<0.001	0.39
PaO_2 , mmHg	-	72.2 (2.07)	65.4 (1.55)	-	-	-	<0.01
$PaCO_2$, mmHg	-	40.1 (1.59)	40.1 (1.1)	-	-	-	0.99

BMI: Body mass index, FEV_1 : forced expiratory volume in 1 s, FVC: force vital capacity, PaO_2 : arterial oxygen tension, $PaCO_2$: arterial carbon dioxide tension.

Data are mean and SE.

Maximal voluntary and electrically evoked quadriceps torque

The data are presented in Figures 20a and 20b. Both QMVC and QPt were significantly lower in $COPD_{MW}$ compared with the $COPD_{NoMW}$ and control groups ($F=10.73$, $p<0.001$ and $F=4.46$, $p<0.01$, respectively). Even adjusted for QPt, QMVC remained significantly lower in $COPD_{MW}$ ($F=7.03$, $p<0.01$). There was no difference in QMVC or QPt between the $COPD_{NoMW}$ and control groups ($p=0.14$ and 0.77 , respectively).

Muscle and corticospinal excitability

The electrophysiological data are presented in Table 3. Mmax amplitude and Mmax latency did not significantly differ between groups ($p=0.36$ and 0.38 ,

respectively). The Hmax/Mmax ratio was also comparable between groups ($p=0.25$). Hmax latency was significantly higher in the two COPD groups compared with controls ($F=4.26$, $p<0.05$), but the CMCT was not different between the three groups ($p=0.33$). MEP/Mmax was significantly lower in the COPD_{MW} group compared with the COPD_{NoMW} and control groups ($F=7.19$, $p<0.01$). The SP duration was longer in the two COPD groups compared with controls ($F=6.07$, $p<0.01$).

Table 3. Muscle and corticospinal excitability assessment

	Controls (a)	COPD _{NoMW} (b)	COPD _{MW} (c)	ANOVA p-value	p-value a vs b	p-value a vs c	p-value b vs c
Mmax amplitude, mV	3.94 (0.38)	2.96 (0.3)	3.58 (0.55)	0.36	-	-	-
Mmax lat, ms	5.7 (0.27)	6.21 (0.26)	6.11 (0.27)	0.38	-	-	-
Hmax/Mmax	0.188 (0.027)	0.25 (0.041)	0.265 (0.02)	0.25	-	-	-
Hmax lat, ms	16.63 (0.54)	18.86 (0.62)	19.17 (0.51)	<0.05	<0.05	<0.05	0.77
MEP/Mmax	0.374 (0.021)	0.464 (0.056)	0.235 (0.019)	<0.01	0.15	<0.001	<0.01
CMCT, ms	20.3 (0.56)	19.3 (0.45)	20.8 (0.55)	0.33	-	-	-
SP, ms	75.6 (7.2)	108.3 (4.55)	98.3 (3.79)	<0.01	<0.01	<0.05	0.32

Mmax amplitude: amplitude of the maximal M-wave, Mmax lat: latency of the maximal M-wave, Hmax/Mmax: amplitude of the maximal H-wave normalized with respect to the maximal M-wave, Hmax lat: latency of the maximal H-wave minus the latency of the maximal M-wave, MEP/Mmax: amplitude of the maximal motor evoked potential normalized with respect to the maximal M-wave amplitude, CMCT: central motor conduction time, SP: silent period duration.

Data are mean and SE.

Voluntary activation

VA_{cortical} (Figure 20c) was significantly decreased in COPD_{MW} compared with the COPD_{NoMW} and control groups ($F=3.91$, $p<0.05$). Conversely, VA_{peripheral} (Figure 20d) did not differ between groups ($p=0.28$).

Controls and the pooled COPD patients

The results from the COPD patients taken as a whole and the controls are indicative and presented in the online data supplement (Table 4). Differences between

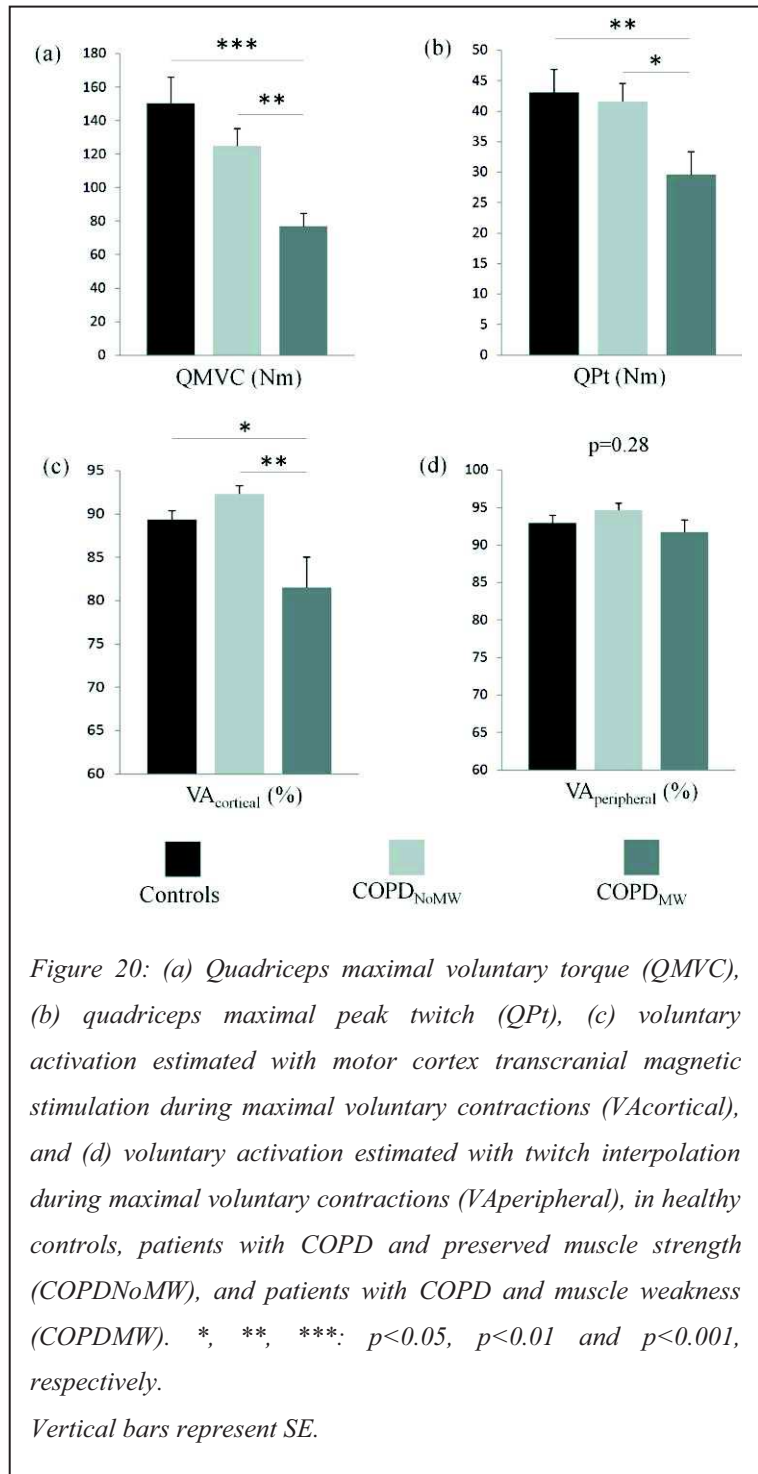
COPD patients and controls were found for QMVC ($t=3.42$, $p<0.05$), QPt ($t=2.31$, $p<0.05$), Hmax latency ($t=2.94$, $p<0.01$) and SP duration ($t=3.33$, $p<0.001$). Interestingly, there were no significant differences between patients and controls regarding VA_{cortical} and MEP/Mmax ($p=0.26$ and 0.68 , respectively).

4.3.4 Discussion

The purpose of the study was to compare corticospinal function in COPD patients with and without peripheral muscle weakness. Compared with healthy controls and patients with COPD with preserved muscle strength, patients with muscle weakness exhibited lower

VA_{cortical} during maximal voluntary contractions associated with a lower MEP/Mmax ratio. Conversely, no differences were found between patients with and without muscle weakness regarding SP duration, CMCT and M-wave properties.

Peripheral muscle alterations were assessed by QPt in this study. We found lower QPt in the patients with muscle weakness as compared with healthy controls and patients with normal muscle strength. These findings concur with those of a previous



study highlighting the implication of peripheral alterations in the poor quadriceps strength of the weakest COPD patients (Seymour et al., 2010). Our results are also in accordance with other studies indicating that peripheral muscle alterations cannot be the only explanation for COPD muscle weakness (Debigare et al., 2003). Indeed, when we adjusted for QPt, QMVC remained significantly decreased in the patients with muscle weakness, which strengthens the implication of nervous system alterations as another possible explanation. Our findings are entirely consistent with this, as the patients with muscle weakness also exhibited reduced neural excitability and voluntary activation deficit.

The existence of a voluntary activation deficit has been controversial in COPD. A first consideration is the relevance of the twitch interpolation method during maximal voluntary contractions to assess voluntary activation (Maddocks et al., 2014a, Seymour et al., 2012, Mador et al., 2003b, Vivodtzev et al., 2008). In the current study, we provided an additional estimation of voluntary activation by directly stimulating at the motor cortex level. We observed lower VA_{cortical} in the patients with muscle weakness, despite no $VA_{\text{peripheral}}$ differences. This is not the first time that a mismatch between VA_{cortical} and $VA_{\text{peripheral}}$ has been reported over the knee extensor muscles (Goodall et al., 2012, Sidhu et al., 2009b, Goodall et al., 2010). The absence or relatively poor $VA_{\text{peripheral}}$ changes as compared with VA_{cortical} changes has been explained by a lack of sensitivity of the twitch interpolation method (Goodall et al., 2012, Sidhu et al., 2009b). Indeed, this method cannot provide a direct indication of the amount of neural drive reaching the muscle because the assessment takes place at the muscle level (Jakobi, 2009, Taylor, 2009). Moreover, the twitch interpolation method presents a nonlinear relationship at high force levels, such that changes in the voluntary force elicit minimal changes in the superimposed twitch size (de Haan et al., 2009, Herbert & Gandevia, 1999, Kooistra et al., 2007). For example, in a previous study, a gain of 5.7% in $VA_{\text{peripheral}}$ induced an average 20.4% increase in QMVC (Kooistra et al., 2007). Another consideration is that voluntary activation and neural activity have previously been assessed in COPD patients as a whole without discriminating the patients with and without muscle weakness (Alexandre et al., 2014, Maddocks et al., 2014a, Mador et al., 2003b, Seymour et al., 2012, Vivodtzev et al., 2008, Ju & Chen, 2014). At first glance, the absence of a significant difference in VA_{cortical} between the controls and the patients as a whole (Table 4, online data supplement) might have led us to conclude that an

activation deficit is probably not involved in the reduced quadriceps strength in COPD. However, the patients with quadriceps muscle weakness exhibited a significantly lower VA_{cortical} as compared with controls and patients with preserved quadriceps strength. This result suggests that in many patients, reduced motor cortex activation is involved in quadriceps muscle weakness. A lower MEP/Mmax ratio was also noted in the patients with quadriceps muscle weakness. Changes in MEP/Mmax can reflect changes in spinal or cortical excitability (Fryer & Pearce, 2012). In the current study, spinal excitability (Hmax/Mmax) did not differ between groups. Thus, the lower MEP/Mmax ratio suggests reduced motor cortex excitability in the patients with quadriceps muscle weakness, which supports the hypothesis of reduced voluntary activation from the motor cortex in these patients. Importantly, the only difference in pulmonary and blood gas data between the two groups of patients concerned the resting PaO_2 levels, which were significantly lower in the weak patients. To check that the VA_{cortical} alteration was not biased by hypoxemia differences, we performed an ANCOVA with PaO_2 as covariate. VA_{cortical} remained significantly lower in the patients with muscle weakness ($F=5.87$, $p<0.05$). Consequently, the significantly lower VA_{cortical} in the weak patients can be considered as a consistent result.

In this study, we also aimed to assess the mechanisms potentially involved in the decreased voluntary activation in COPD. Silent period duration is thought to reflect the level of corticospinal inhibition (Inghilleri et al., 1993). In accordance with a previous study, we found a lengthened silent period in COPD patients compared with healthy controls (Mohamed-Hussein et al., 2007). However, the increased silent period duration in both groups of COPD patients regardless of muscle weakness necessarily indicates that higher corticospinal inhibition is not responsible for most of the observed loss of voluntary strength in the patients with muscle weakness.

Peripheral neuropathy has been widely described in COPD and has mainly been characterized by lower peripheral nerve conduction velocities and lower Mmax amplitude (Jann et al., 1998, Oncel et al., 2010, Valli et al., 1984, Agrawal et al., 2007). In the current study, we found no differences regarding Mmax amplitude and latency between the two groups of patients and the healthy controls. These results suggest the preservation of neuromuscular transmission at the motor neuron and/or the motor plate level in COPD. This is also supported by the comparable CMCT (corresponding to the MEP latency) between groups, which depends on both motor neuron and corticospinal

conduction velocities. Conversely, we noted lengthened spinal reflex latency (Hmax latency) in the patients with COPD as compared with healthy controls, regardless of muscle weakness. The alteration in Hmax latency without any CMCT changes could be explained by impairment at the Ia afferent pathways, as the other pathways traveled by the H-reflex are the same as those traveled by the MEP. Therefore, these results suggest a selective alteration in the quadriceps Ia afferent pathways in the patients with COPD, which is in agreement with previous studies reporting greater impairment in the fascicles of sensory nerves than in motor nerves in these patients (Agrawal et al., 2007). Moreover, the lengthened Hmax latency regardless of muscle weakness also indicates that the alterations in the sensory nerve fascicles are not responsible for most of the observed loss of voluntary strength in the patients with muscle weakness.

In sum, because higher corticospinal inhibition and impaired neuromuscular transmission are unlikely to be involved in the reduced quadriceps strength in the patients with muscle weakness, the most likely mechanism responsible for muscle weakness, and thus for reduced voluntary activation, is decreased excitation from the brain, which is supported by the observation of lower gray matter density in the motor cortex (precentral gyrus) in COPD (Zhang et al., 2012).

Conclusion

In addition to peripheral muscle alterations (lower QPt), patients with COPD and muscle weakness exhibit lower motor cortex excitability during maximal voluntary contractions and, logically, lower voluntary activation from the motor cortex. A decrease in neural excitation is the most likely mechanism responsible for the lower motor cortex activation in these patients. This study provides evidence of cortical implication in COPD muscle weakness. This may have important implications for pulmonary rehabilitation: in patients with muscle weakness of cortical origin, interventions should be adapted to this specificity. Future research should address the factors responsible for motor cortex impairment in COPD and the possible therapeutic targets.

Les résultats de cette étude montrent que les altérations musculaires périphériques n'expliquent que partiellement la faiblesse musculaire du patient atteint de BPCO. Par ailleurs, un déficit d'activation volontaire en provenance du cortex moteur a été rapporté, mais celui-ci était spécifique aux patients atteints de faiblesse musculaire. Ces résultats sont donc clairement en faveur d'une implication du système nerveux central dans la faiblesse musculaire de la BPCO.

De manière extrêmement intéressante, aucun déficit d'activation n'était observé lorsque les patients atteints de BPCO étaient considérés dans leur ensemble (c'est-à-dire sans discrimination des faibles et non faibles) et comparés aux sujets du groupe contrôle, à l'instar des travaux précédemment publiés dans la littérature. De même, l'absence de différence significative d'activation volontaire entre les patients faibles et non faibles lorsqu'il est mesuré avec la méthode des secousses interpolées confirme le manque de sensibilité de cette méthode lors de contractions maximales. Ces résultats permettent d'éclairer, de comprendre et d'expliquer les divergences concernant l'existence ou non d'un déficit d'activation volontaire dans la BPCO obtenu dans les précédents travaux.

Au cours de cette étude, nous avons également mis en évidence une perte d'excitabilité corticale chez les patients faibles. En revanche, la période de silence était augmentée dans les deux groupes de patients (faibles et non faibles). De fait, la perte d'excitabilité corticale présente chez les patients faibles n'est probablement pas expliquée par l'augmentation du degré d'inhibitions cortico-spinales. Les lésions cérébrales, largement décrites dans la littérature, constituent donc la cause la plus probable de la perte d'excitabilité et d'activation nerveuse chez les patients atteints de faiblesse musculaire.

4.4. Etude 3 : Is nocturnal desaturation a trigger for neuronal damage in chronic obstructive pulmonary disease?

Les deux travaux précédents nous ont permis de démontrer l'implication d'un déficit d'activation volontaire dans la faiblesse musculaire du patient atteint de BPCO. Les résultats de l'étude 2 suggèrent également un rôle des lésions cérébrales dans le déficit d'activation, sans qu'elles n'aient directement été mesurées. Dans un premier temps, nous nous sommes interrogés sur l'origine potentielle des lésions cérébrales dans la BPCO. La littérature scientifique actuelle propose plusieurs facteurs de risques. Parmi eux, l'inflammation, l'hypoxémie chronique, les maladies vasculaires et le tabac sont les principaux cités. Toutefois, en contrôlant ces facteurs de risques, des données scientifiques sont parvenues à démontrer que les lésions cérébrales persistent. La troisième étude du travail de thèse, rédigée sous la forme d'une revue d'hypothèse, avait donc pour objectif d'examiner le rationnel et la pertinence d'un cinquième facteur n'ayant à ce stade jamais été évoqué dans la BPCO : la désaturation en O₂ au cours du sommeil avec mouvements non rapides des yeux (NREM).

Le texte suivant est celui de "Is nocturnal desaturation a trigger for neuronal damage in chronic obstructive pulmonary disease" publié dans la revue Medical Hypotheses en 2015.

4.4.1 Introduction

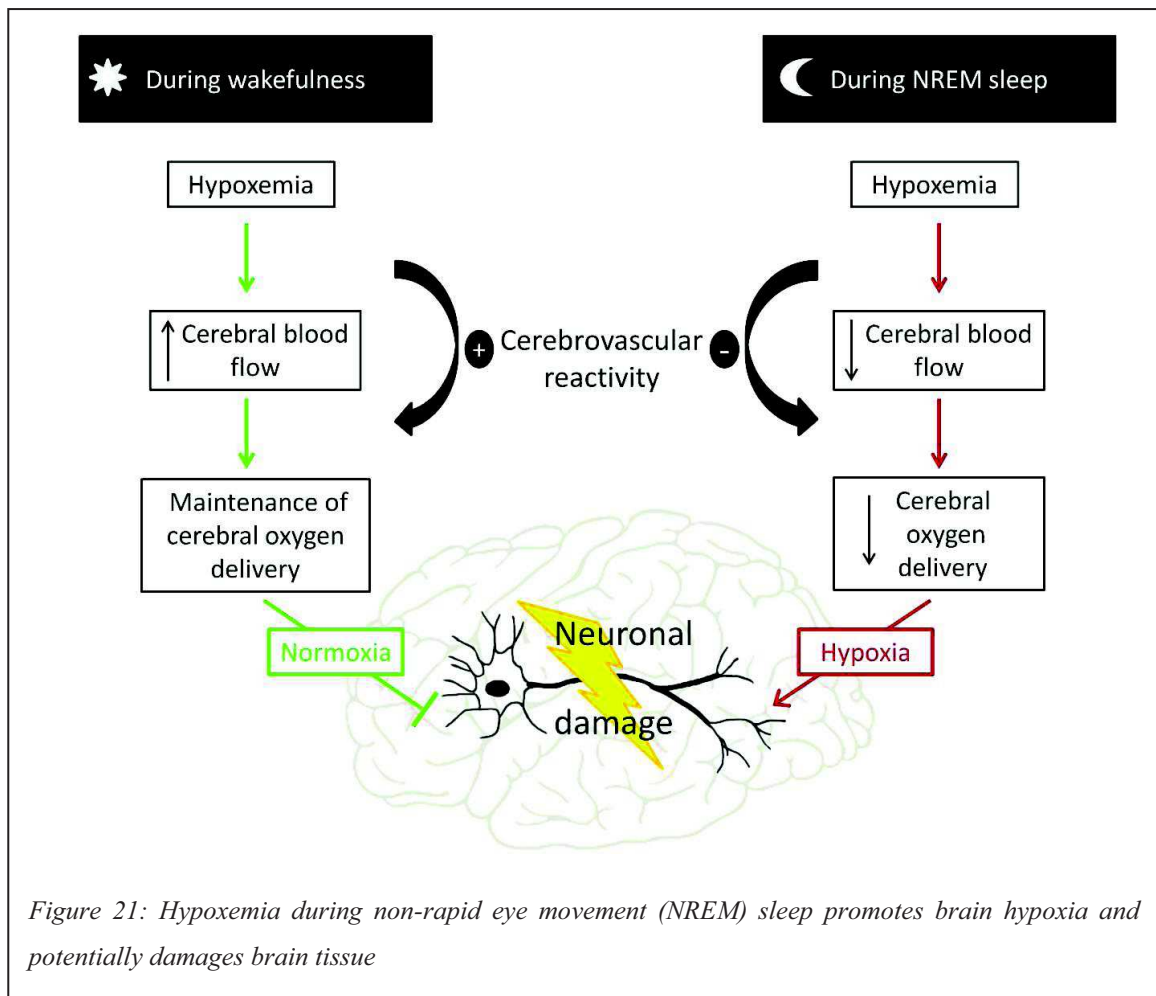
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of death worldwide. COPD is not restricted to the lung but instead has major systemic repercussions, and it is now considered to be a multi-component syndrome. Accordingly, the predictors of COPD survival include not only the degree of airflow obstruction, but also body mass index, dyspnea, exercise capacity, peripheral muscle size and strength, and the level of hypoxemia. Brain impairment is a well-documented secondary outcome of the disease, but surprisingly this is often forgotten (Barnes & Celli, 2009). Yet recent reports have irrefutably confirmed severe anatomical brain impairment in COPD (Dodd et al., 2012, Ryu et al., 2013) with significant functional repercussions that are not limited to cognitive disorders; for example, both peripheral muscle strength (Alexandre et al., 2014) and driving abilities (Orth et al., 2008) can be affected. The mechanisms of brain impairment are still not well understood, however,

and it is therefore essential to determine their origins so that they can be better anticipated, with the ultimate goal being to prevent their deleterious effects. Although hypoxemia has long been thought to be responsible for brain impairment (Zheng et al., 2008), several studies have shown evidence of neuronal damage and dysfunction even in non-hypoxemic patients with COPD (Dodd et al., 2012, Gupta et al., 2013, Liesker et al., 2004). Adaptive mechanisms protect the brain from hypoxia: when arterial oxygen tension (PaO_2) decreases, the cerebral blood flow (CBF) increases, ensuring continuously adequate oxygen delivery to the brain (Harris et al., 2013, Poulin & Robbins, 1998, Shapiro et al., 1970). However, this mechanism is abolished during non-rapid eye movement (NREM) sleep (Corfield & Meadows, 2006, Hajak et al., 1996, Meadows et al., 2004). Therefore, any drop in PaO_2 during NREM sleep is not compensated by increased CBF, causing decreased cerebral oxygen delivery with subsequent brain hypoxia (Matsuo et al., 2011, Olopade et al., 2007).

4.4.2 Hypothesis

Given the high prevalence of nocturnal desaturation in patients with COPD (Chaouat et al., 1997, Lacasse et al., 2011, Levi-Valensi et al., 1992) and the absence of cerebrovascular O_2 reactivity during NREM sleep stages (Corfield & Meadows, 2006, Hajak et al., 1996, Meadows et al., 2004), we hypothesize that nocturnal desaturation during NREM sleep may act as a trigger for neuronal damage and dysfunction in COPD (*Figure 21*).

4.4.3 Arguments to support the hypothesis



Anatomical brain impairment in COPD

Patients with COPD present many anatomical brain alterations. The neuronal damage in COPD was first characterized as periventricular white matter lesions (van Dijk et al., 2004) and cerebral metabolic abnormalities (Shim et al., 2001). Levels of N-acetyl aspartate, a marker of neuronal density, were also reported to be lower in patients with COPD compared with healthy controls (Shim et al., 2001). More recently, improvements in magnetic resonance imaging analyses through diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry have provided better descriptions of the structural brain damage in COPD (Dodd et al., 2012, Ryu et al., 2013, Zhang et al., 2013). Zhang et al. (2013) found that gray matter volume was reduced bilaterally in the frontal cortex, the cingulate cortex and the left insular cortex in patients with COPD. They also identified gray matter deficits in many subcortical areas such as the right thalamus and left amygdala (Zhang et al., 2013). Hippocampal atrophy was observed and associated with an increased level of serum S100b, a peripheral marker of glial cell

impairment (Li & Fei, 2013). In addition, a high prevalence of cerebral microbleeds and small cerebral vessel disease was found in patients with COPD (Lahousse et al., 2013b), which is consistent with reports of both the decrease in microstructural integrity and the increase in white matter ultrastructural damage in several cortical and subcortical areas (Dodd et al., 2012, Ryu et al., 2013).

Functional repercussions of brain impairment

The structural brain damage have several functional repercussions, although most studies have focused on cognitive dysfunction [see Dodd et al. (2010a) for review]. The results of generic questionnaires such as the mini-mental state assessment (MMSE) or the Montreal cognitive assessment (MoCA) have shown globally impaired cognitive function in patients with COPD (Li & Fei, 2013, Villeneuve et al., 2012). The P300 component of the event-related brain potential is a useful, objective clinical tool to assess cognitive function. Two studies reported longer P300 latency and lower P300 amplitude in patients with COPD compared with healthy controls, and both these measures are known to reflect attention deficits and impaired decision-making processes (Gupta et al., 2013, Kirkil et al., 2007). Another recent study found impairments in processing speed, working and episodic memory, and executive functions (Dodd et al., 2012), with memory and attention capacities being most impaired (Schou et al., 2012). It should be noted that brain impairment is not systematic in COPD. Borson et al. found no differences in hippocampal volume or white matter lesions between patients with COPD and healthy controls (Borson et al., 2008). Similarly, other studies have observed no significant differences in MMSE scores between patients with COPD and healthy controls (Salik et al., 2007). Recent studies have estimated the prevalence of cognitive dysfunction as being in the range of 27 to 36% (Singh et al., 2013, Villeneuve et al., 2012).

As noted above, the functional repercussions of neuronal damage are not restricted to cognitive functioning. For instance, driving ability may be severely impaired in patients with COPD (Karakontaki et al., 2013, Orth et al., 2008). Some studies have reported alterations in resting motor cortex excitability in these patients (Mohamed-Hussein et al., 2007, Oliviero et al., 2002), and another found a lower level of voluntary activation of the knee extensor muscles (Vivodtzev et al., 2008). In a recent study from our laboratory, we assessed the neural activity of the motor cortex during

maximal voluntary contractions of the knee extensors and recorded lower motor cortical output in the patients with COPD (Alexandre et al., 2014). Taken together, these data support the hypothesis that cerebral processes are involved in COPD muscle weakness.

Mechanisms responsible for brain impairment in COPD: an incomplete view

Although evidence of a major brain impairment in COPD has steadily accumulated since the first study by Fix et al. (Fix et al., 1982), the trigger for these cerebral alterations remains unknown (Rodriguez-Roisin et al., 2013). A model including vascular disease, inflammation, smoking and hypoxia was proposed to explain COPD neuronal damage and dysfunction (Dodd et al., 2010a), yet Dodd et al. (2012) reported the persistence of neuronal damage and cognitive dysfunction in COPD even after controlling for smoking and stroke risks. Another study found higher cognitive dysfunction in O₂-dependent patients with COPD than in non-dependent patients, with comparable level of systemic inflammation in the two groups (Borson et al., 2008). This indicates that chronic inflammation, although probably implicated (Bratek et al., 2014), is not the main mechanism of the brain impairment. It also raises doubt about the effectiveness of long-term O₂ supplementation in preventing or correcting cerebral alterations, perhaps because hypoxemia per se is not fully responsible for COPD brain impairment. Indeed, while most studies have blamed chronic hypoxemia and hypercapnia (Schou et al., 2012, Zheng et al., 2008), neither direct evidence nor explanatory mechanisms could be clearly provided. Moreover, several studies have reported brain impairment and cognitive dysfunction in non-hypoxemic patients with COPD, raising further doubt about the credibility of this hypothesis (Dodd et al., 2012, Gupta et al., 2013, Liesker et al., 2004). Although the evidence that hypoxia in vitro induces cellular necrosis is indisputable, it has long been established that hypoxia exposure alone is not able to induce neuronal damage in vivo. Indeed, a fall in arterial oxygen tension (PaO₂) without ischemia or a drop in blood pressure (which may cause ischemia) does not induce neuronal death/necrosis (de Courten-Myers et al., 1985, Miyamoto & Auer, 2000, Pearigen et al., 1996). In this sense, it appears that abnormal perfusion is an essential condition for neuronal damage in vivo. The exact mechanisms are examined in detail below.

Brain protection against hypoxemia during wakefulness: mechanisms and differences between patients with COPD and healthy individuals

Cerebral autoregulation is the physiological mechanism that maintains constant cerebral perfusion despite blood pressure changes within the normal range (Paulson et al., 1990). However, during changes in arterial blood gases, cerebral autoregulation mechanisms adjust cerebral blood flow (CBF) through CBF velocity and regulate artery caliber to ensure adequate blood gas delivery to the brain (Willie et al., 2012). When PaO₂ decreases, CBF increases, and when arterial carbon dioxide tension (PaCO₂) increases, CBF increases. These responses are called cerebrovascular O₂ reactivity and cerebrovascular CO₂ reactivity, respectively. This close coupling between CBF and arterial blood gases was first described by Kety et al. (Kety & Schmidt, 1948). When PaO₂ is decreased in isocapnic conditions, the increase in global and regional CBF can reach up to 200% (Harris et al., 2013, Poulin & Robbins, 1998, Shapiro et al., 1970). It is assumed that the adaptation of CBF during acute hypoxic exposure is protective, maintaining the stable cerebral oxygen delivery that is a prerequisite for normal brain function (Binks et al., 2008, Harris et al., 2013, Wilson et al., 2011, Wolff, 2000). In contrast, it has been suggested that the increase in CBF in response to a PaCO₂ increase causes CO₂ washout from brain tissue in order to attenuate the level of central CO₂ (Poulin & Robbins, 1998), thereby preventing the deleterious effects of excessive PaCO₂ levels on brain tissue (Vannucci et al., 2001, Zhou et al., 2010). However, it is noteworthy that the deleterious effects were reported for PaCO₂ levels above 100 mmHg (Zhou et al., 2010), values rarely reached in humans.

Effects of hypoxic exposure on CBF in healthy individuals

Isocapnia during acute hypoxic exposure is a very rare phenomenon in healthy humans. Acute hypoxemia normally induces an increase in ventilation, which in turn leads to hypocapnia to improve blood oxygenation (Imray et al., 2014, Richalet, 2010, Wolff, 2000). This occurrence of hypocapnia during hypoxic exposure subsequently hampers the increase of CBF velocity caused by lower PaO₂, as hypoxemia and hypocapnia have opposite effects on CBF (Fortune et al., 1992, Norcliffe et al., 2005). In addition, as CBF is more sensitive to changes in PaCO₂ than in PaO₂, this heightens the risk of inadequate oxygen delivery to the brain during acute hypoxemia-hypocapnia (Norcliffe et al., 2005). Nevertheless, more recent studies have shown that the modest

increase in CBF velocity during acute hypoxemia-hypocapnia is compensated by a greater increase in the caliber of cerebral arteries to ensure normal oxygen delivery to the brain (Imray et al., 2014, Wilson et al., 2011).

During chronic hypoxia in healthy humans, cerebral oxygen delivery also remains preserved compared to sea-level values (Imray et al., 2014, Subudhi et al., 2014, Wolff, 2000, Wolff et al., 2002). The mechanisms suggest that the adaptations differ from those that occur during acute hypoxic exposure, since a progressive return of CBF toward sea-level values has been observed after several days of hypoxic exposure (Brugniaux et al., 2007, Subudhi et al., 2014, Wolff et al., 2002). This fall in CBF is nevertheless compensated by an increase in arterial oxygen content, mainly due to respiratory acclimatization and a slight rise in hemoglobin concentration (Wolff et al., 2002), resulting in adequate cerebral oxygen delivery (Imray et al., 2014, Subudhi et al., 2014, Wolff, 2000, Wolff et al., 2002). Thus, taken together, the aforementioned findings do not support the occurrence of cerebral hypoxia under either acute or chronic hypoxic exposure.

Effects of hypoxemia on CBF in patients with COPD

Patients with COPD can experience acute hypoxemia (e.g., during exercise-induced oxygen desaturation) and the most severe patients may even experience chronic hypoxemia. In patients with COPD acute and chronic hypoxemia are generally accompanied by normocapnia or hypercapnia, rather than hypocapnia compared to healthy individuals. This is due to ventilation-perfusion mismatch and impaired ventilatory muscle function (Rabe et al., 2007). The combination of hypoxemia and hypercapnia increases CBF much more than hypoxemia or hypercapnia alone, since these two phenomena have cumulative vasodilator effects (Brugniaux et al., 2007). It is thus possible to speculate that the COPD brain is normally much more protected from cerebral hypoxia than the healthy human brain, on condition that both acute and chronic cerebrovascular reactivity are preserved in COPD. Many studies have provided evidence of cerebrovascular CO₂ reactivity in COPD (Bernardi et al., 2008, Clivati et al., 1992, Hartmann et al., 2012, Sari et al., 1992, Van de Ven et al., 2001), although this response seems mitigated compared with that in healthy controls (Clivati et al., 1992, Hartmann et al., 2012). Regarding acute cerebrovascular O₂ reactivity, one study reported a similar CBF increase in patients with COPD and healthy controls in response

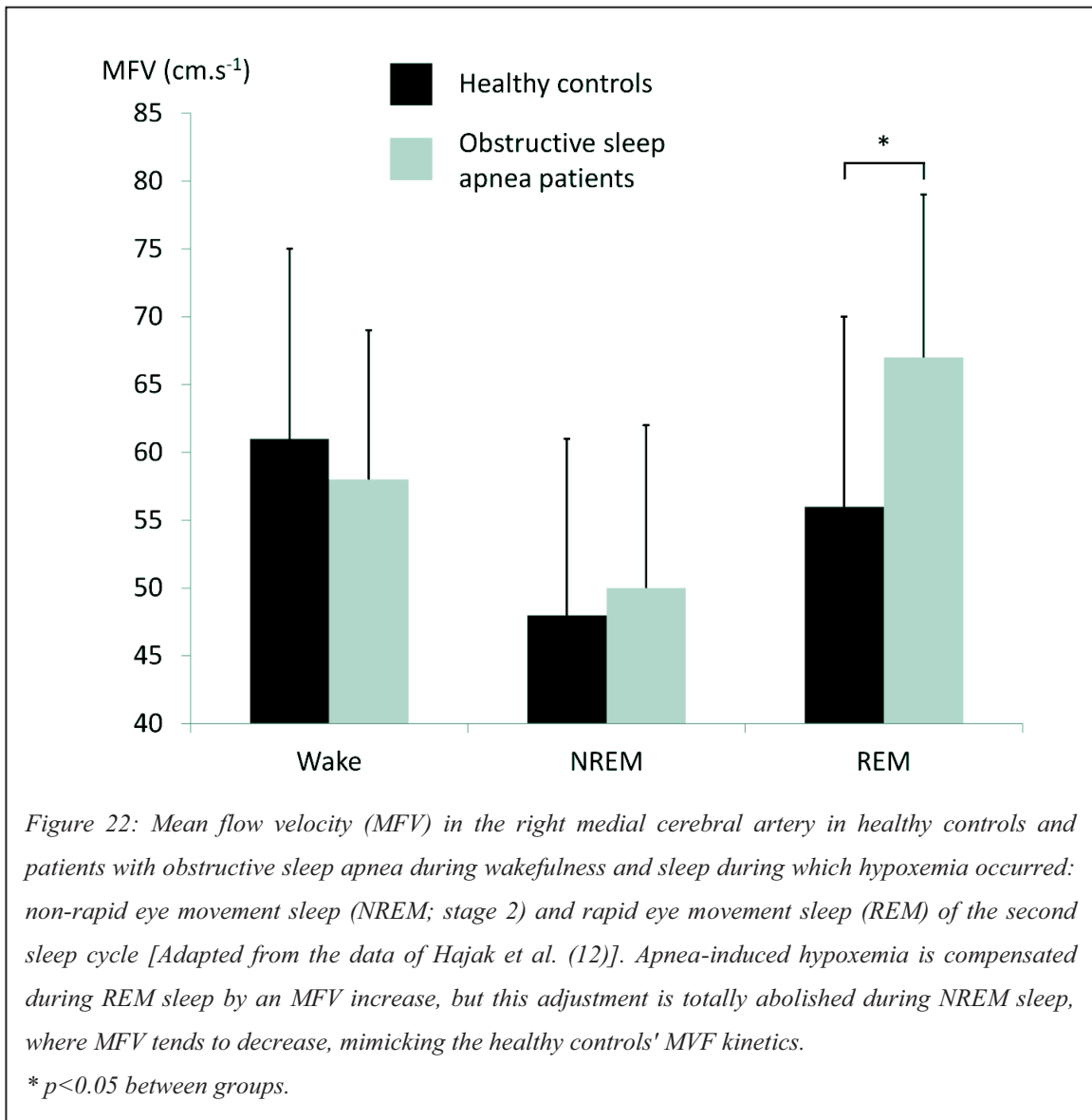
to arterial oxygen saturation (SaO₂) changes, supporting a preserved response (Bernardi et al., 2008). In addition, another study reported higher CBF velocity and an increase in cerebral artery diameter in recently exacerbated patients with COPD (Yildiz et al., 2012). More recently, comparable levels of cerebral oxygen delivery during exercise-induced oxygen desaturation were reported when the patients breathed room air and when they breathed oxygen to prevent desaturation (Vogiatzis et al., 2013). This confirms the brain protection against acute hypoxemia in COPD.

Regarding the effect of chronic hypoxemia on CBF, a study reported higher CBF velocity and larger cerebral artery diameter using transcranial Doppler in chronic hypoxemic patients with COPD compared with healthy controls (Albayrak et al., 2006). This study showed that the mechanisms of cerebral vasodilation persist in patients with COPD during chronic blood gas changes. In addition, the highest CBF levels were found in the hypoxemic-hypercapnic patients, indicating a possible cumulative effect of chronic hypoxemia-hypercapnia on the cerebrovascular vasodilative response (Albayrak et al., 2006). Nevertheless, this response is sometimes difficult to observe because of confounding factors (Antonelli Incalzi et al., 2003, Ortapamuk & Naldoken, 2006). For example, CBF is closely coupled with cerebral metabolism: the lower the cerebral metabolism, the lower the CBF is. As patients with COPD exhibit lower resting cerebral metabolism (Karakas et al., 2013, Shim et al., 2001, Sinha et al., 2009), the resting CBF can be lowered in both hypoxemic (Antonelli Incalzi et al., 2003, Ortapamuk & Naldoken, 2006) and non-hypoxemic (Van de Ven et al., 2001) patients.

To conclude, acute and chronic cerebrovascular O₂ reactivity is preserved in COPD, indicating that cerebral oxygen delivery is adequate during hypoxemia in patients with COPD (Vogiatzis et al., 2013). Hence, hypoxemia per se does not induce cerebral hypoxia in COPD and this may explain why the involvement of hypoxemia in triggering neuronal damage in COPD has never been demonstrated.

Cerebrovascular reactivity during sleep compromises brain integrity in chronic respiratory disorders

As the studies cited above have shown, changes in diurnal blood gases are well tolerated by the brain through CBF adaptations. However, this mechanism may be hampered during sleep. Contrary to the adaptations that occur in the waking state, the oxygen desaturation during non-rapid eye movement (NREM) sleep is not accompanied by an increase in CBF (Figure 22). Meadows et al. (2004) reduced SaO₂ from five to ten percent during slow-wave sleep in humans and found an unexpected decrease in CBF during hypoxemia. This decoupling of CBF and PaO₂ has also been reported in patients with obstructive sleep apnea (OSA) (Balfors & Franklin, 1994, Hajak et al., 1996, Meyer et al., 1987). While decreasing PaO₂ by voluntary breath-holding increases CBF during the waking state (Cross et al., 2014, Palada et al., 2007), CBF tends to decrease during NREM sleep when PaO₂ is decreased by sleep apnea, increasing the risk of inadequate cerebral O₂ delivery (Balfors & Franklin, 1994).



The absence of cerebrovascular O₂ reactivity during NREM sleep makes it more difficult to prevent cerebral hypoxia in patients with cardiorespiratory disorders who experience oxygen desaturation during NREM sleep. Cerebral hypoxia has been reported during sleep in patients with OSA (Matsuo et al., 2011, Olopade et al., 2007). It should be noted that this response seems very specific to the NREM sleep stages, as cerebrovascular reactivity is not impaired during rapid eye movement (REM) sleep (Hajak et al., 1996).

In summary, cerebrovascular reactivity is impaired and even abolished during NREM sleep in humans (Meadows et al., 2004). In patients who experience hypoxemia or desaturation during NREM sleep, cerebral hypoxia can occur and may induce neuronal damage (Corfield & Meadows, 2006). We thus propose that nocturnal desaturation during NREM sleep can act as a trigger for neuronal damage and cerebral dysfunction in patients with COPD (*Figure 21*).

Desaturation during NREM sleep in COPD: does it exist and, if so, does it matter?

Patients with COPD who are hypoxemic in the waking state usually become more hypoxemic during sleep (Weitzenblum & Chaouat, 2004), but nocturnal desaturation can also occur in patients with COPD who are normoxic while awake (Lacasse et al., 2011). The prevalence of patients with COPD who are normoxic while awake and who spend at least 30% of the total sleep time (TST) with a mean pulsed oxygen saturation (SpO₂) below 90% ranges from 38 to 70% (Chaouat et al., 1997, Lacasse et al., 2011, Levi-Valensi et al., 1992). Based on the same criteria, it is also notable that nocturnal desaturation in COPD is observed in approximately half of the patients undergoing long-term oxygen therapy because the diurnal flow rate is often insufficient to prevent nocturnal desaturation (Plywaczewski et al., 2000). However, it is quite difficult to determine the percentage of patients with COPD who desaturate during the NREM sleep stages because all the studies to date have considered the total sleep time, thus including REM sleep. Indeed, as the deepest desaturations occur during REM sleep, this sleep stage has logically been taken as the main marker of COPD sleep abnormalities (Collop, 2010, McNicholas et al., 2013, Weitzenblum & Chaouat, 2004). Nevertheless, it is reasonable to assume that desaturation during NREM sleep occurs in

patients with nocturnal desaturation in COPD, even though this has never been specifically assessed. The usual criterion to diagnose sleep desaturation is oxygen desaturation for at least 30% of the total sleep time. As REM sleep represents only approximately 13% of the total sleep time in COPD (McSharry et al., 2012), more than half of the desaturation time is likely to occur during NREM sleep in patients with COPD and significant sleep desaturation.

4.4.4 Future studies to test the hypothesis

The abolition of cerebrovascular O₂ reactivity during NREM sleep was demonstrated in humans (Meadows et al., 2004) and then specifically in patients who experience nocturnal desaturation (Hajak et al., 1996). Transcranial Doppler (Bernardi et al., 2008) or near-infrared spectroscopy (Vogiatzis et al., 2013) could be used to assess the extent to which CBF decreases during NREM sleep desaturation in patients with COPD.

Moreover, a follow-up study with correction of NREM sleep desaturation in the desaturating patients, for example by oxygen therapy, would be of great interest. A few studies assessed the effects of oxygen therapy on cognitive function in COPD but the results were inconclusive (Heaton et al., 1983, Incalzi et al., 1998, Incalzi et al., 1993, Thakur et al., 2010). In these studies, the oxygen flow rate was not adapted to the specific needs during sleep which are often higher than during the waking state (Plywaczewski et al., 2000). Therefore, manually or automated oxygen flow titration should be considered to accurately adjust oxygen delivery during NREM sleep (Lellouche et al., 2013). Beyond hypothesis testing, the demonstration that preventing NREM sleep desaturation improves cerebral function (or at least stops the decline in function) would constitute a first step in developing new treatments for the neuronal damage and dysfunction of COPD.

4.4.5 Conclusion

In summary, cerebrovascular reactivity to blood gas changes is a mechanism that prevents brain hypoxia in awake humans. During NREM sleep, however, this reactivity is reduced or even totally abolished. Consequently, any oxygen desaturation during this sleep stage will favor neuronal damage. As abnormal blood oxygenation during NREM

sleep is a common feature in COPD and a decreased oxygen supply might not be compensated by an increase in cerebral blood flow, the patient's brain is potentially exposed to hypoxic stress. The hypothesis developed above considers NREM sleep desaturation as a potential trigger for neuronal damage and dysfunction in COPD.

La revue d'hypothèse de cette troisième étude de thèse met en avant l'existence d'un mécanisme de protection à l'hypoxémie, connu sous le nom de réactivité cérébrovasculaire à l'hypoxie et permettant d'assurer un apport cérébrale en O₂ adéquate chez les patients atteints de BPCO. En revanche, ce mécanisme est absent chez l'homme sain et le malade respiratoire lors du sommeil NREM. Au cours de cette période, toute désaturation en O₂ n'est alors plus être compensée par une augmentation du débit sanguin cérébral, induisant potentiellement une hypoxie tissulaire et une mort neuronale associée.

L'abolition du mécanisme de réactivité cérébrovasculaire du sommeil NREM est particulièrement préoccupante pour le patient atteint de BPCO. En effet, les données scientifiques actuelles suggèrent qu'au moins la moitié des désaturations nocturnes chez les désatureurs se produisent au cours du sommeil NREM. Chez ces patients, le risque de lésions cérébrales est donc particulièrement important.

4.5. Etude 4 : Brain damage and motor cortex impairment in COPD: implication of non-rapid-eye movement sleep desaturation.

Nous venons de voir précédemment que les désaturations en sommeil NREM pourraient être l'une des causes des lésions cérébrales dans la BPCO (étude 3) et que les lésions cérébrales pourraient être responsables du déficit d'activation volontaire de la BPCO (étude 2). La quatrième étude de ce travail de thèse avait donc pour objectif logique de tester l'implication des désaturations en sommeil NREM dans le déficit d'activation volontaire des patients atteints de BPCO. Pour ce faire, cette étude a été divisée en deux étapes. La prévalence des désaturations en sommeil NREM dans la BPCO n'étant pas connue, cette question a donc fait l'objet d'une première étape. Dans une seconde étape, deux sous-échantillons de patient désatureurs et non désatureurs en sommeil NREM ont été comparés en terme de force maximale volontaire, d'activation volontaire et de marqueur de lésions cérébrales.

Le texte suivant est celui de " Brain damage and motor cortex impairment in COPD: implication of non-rapid-eye movement sleep desaturation" (en révision dans la revue Sleep).

4.5.1 Introduction

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) present several neurological disorders that directly impact daily life. These disorders include cognitive dysfunction, which degrades quality of life by, for example, decreasing driving ability (Orth et al., 2008). In our laboratory, we previously showed that motor cortex impairment could be involved in COPD muscle weakness due to inadequate motor cortex activation (Alexandre et al., 2014).

The origin of the cerebral dysfunction in COPD patients remains unelucidated. The potential role of hypoxemia in triggering neuronal damage and dysfunction by cerebral oxygen deprivation has often been hypothesized (Zheng et al., 2008). However, several studies have provided evidence of cerebral dysfunction in non-hypoxemic COPD patients, indicating that hypoxemia per se is not the main factor (Dodd et al., 2010a, Gupta et al., 2013, Liesker et al., 2004). This observation is unsurprising since an adequate oxygen supply to the brain is permanently ensured through cerebrovascular

O₂ reactivity. During hypoxemia or oxygen desaturation, cerebrovascular O₂ reactivity prevents cerebral hypoxia by increasing cerebral blood flow (CBF) up to 200% (Harris et al., 2013, Shapiro et al., 1970). Consequently, the resting CBF is much higher in hypoxemic than in non-hypoxemic COPD patients and healthy controls (Albayrak et al., 2006, Yildiz et al., 2012). For the same reason, CBF increases in COPD during exercise-induced desaturation (Vogiatzis et al., 2013). This results in adequate cerebral oxygen delivery even in the case of hypoxemia (Vogiatzis et al., 2013). As a whole, these studies provide evidence that cerebrovascular O₂ reactivity prevents brain hypoxia in COPD.

Unfortunately, cerebrovascular reactivity is impaired during non-rapid eye movement (NREM) sleep stages (Hajak et al., 1996, Balfors & Franklin, 1994, Meyer et al., 1987, Meadows et al., 2004). Numerous studies have reported an unexpected absence of CBF modulation during NREM sleep (but not during rapid eye movement sleep) in individuals who experience NREM sleep desaturation (Hajak et al., 1996, Balfors & Franklin, 1994, Meyer et al., 1987, Meadows et al., 2004). Indeed, by dropping SaO₂ artificially by five to ten percent, Meadows et al. (2004) found a consistent CBF increase in wake states, whereas it tended to decrease during slow wave sleep in hypoxemia. Therefore, if the arterial oxygen content falls below the normal value during NREM sleep, it may not be compensated, potentially leading to neuronal injury (Corfield & Meadows, 2006).

Nocturnal desaturation is frequent in non-hypoxemic COPD patients. The prevalence of COPD patients who are normoxic while awake and who spend at least 30% of the total sleep time (TST) with a SpO₂ below 90% ranges from 38 to 70% (Lacasse et al., 2011, Levi-Valensi et al., 1992, Chaouat et al., 1997). To the best of our knowledge, the prevalence of NREM sleep desaturation in COPD has never been specifically assessed. It is generally acknowledged that the deepest desaturation occurs during rapid eye movement (REM) sleep. However, because REM sleep represents only about 13% of the TST in COPD (McSharry et al., 2012), COPD patients with nocturnal desaturation (for at least 30% of TST) also necessarily experience desaturation for a significant proportion of NREM sleep.

Central nervous system (CNS) injury in COPD was recently evidenced by magnetic resonance imaging (MRI) and measurement of serum S100B levels (Lahousse

et al., 2013a, Li & Fei, 2013). S100B is a calcium binding protein, mainly produced by astrocytes (Reeves et al., 1994), that is released in the blood circulation in response to glia cell activation during acute and chronic conditions of brain damage (Van Eldik & Wainwright, 2003). An increase in serum S100B concentration has been described in a wide range of neurological disorders such as acute ischemic and traumatic brain injury and hypoxic brain damage (Vos et al., 2004, Abraha et al., 1997, Bottiger et al., 2001). Serum S100B is considered as a surrogate biomarker for neuronal injury (Sen & Belli, 2007) and has the main advantage of providing an easy-to-use assessment of cerebral damage (Pham et al., 2010).

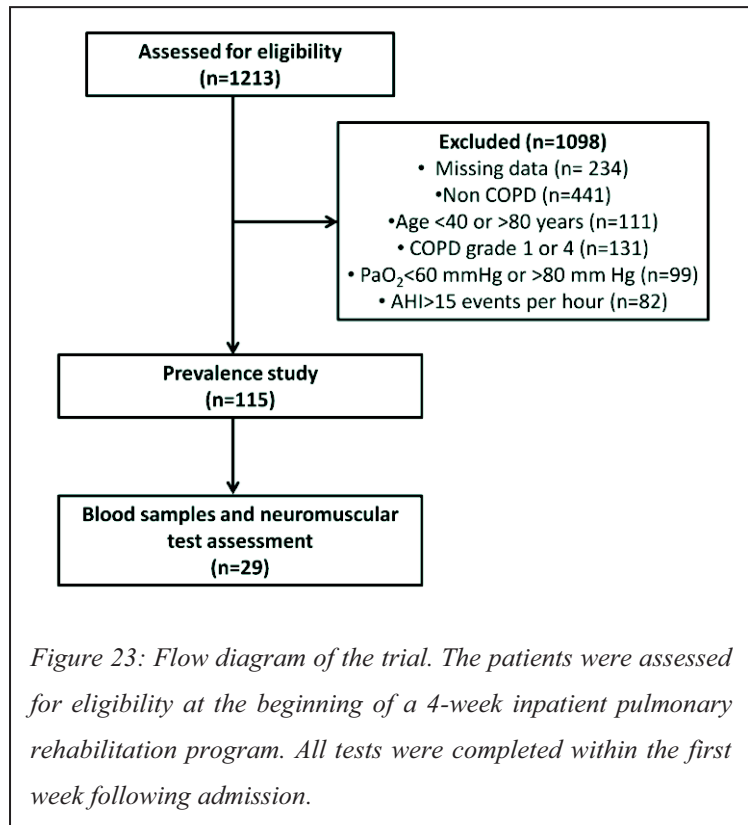
The aim of the study was twofold: i) to determine the prevalence of COPD patients who are non-hypoxemic but experience nocturnal desaturation during NREM sleep and ii) to compare CNS injury and neuromuscular function in desaturating and non-desaturating patients during NREM sleep and assess the repercussions of desaturation on neural drive during maximal voluntary muscle contraction. We hypothesized higher levels of serum S100B associated with lower motor cortex activation and lower muscle strength in COPD patients who desaturate during NREM sleep.

4.5.2 Methods

Participants

The study was conducted between 2012 and 2014 at the Clinique du Souffle La Vallonie in Lodeve, France, and the Clinique du Souffle Les Clarines in Riom-es-Montagnes, France. Over this period, 1213 patients taking part in a 4-week inpatient pulmonary rehabilitation program underwent a routine medical examination in the first days following admission, composed of anthropometric evaluation, resting pulmonary function assessment, resting blood gas assessment, the 6-minute walk test and polysomnographic sleep (PSG) recordings. Once completed, patient records were screened to identify those patients who met the following criteria: between 40 and 80 years old, diagnosis of COPD with postbronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) between 30 and 80% of predicted values [corresponding to grades 2 and 3 of the GOLD classification (GOLD, 2014)], resting PaO_2 between 60 and 80 mmHg, and an

apnea-hypopnea index (AHI) lower than 15 events per hour. One hundred and fifteen patients fulfilled these criteria and were thus selected for a study to determine the prevalence of NREM sleep desaturation in non-hypoxemic COPD patients (*Figure 23*).



In a second step, we compared the neuromuscular function between COPD patients with and without

NREM sleep desaturation. Over a 6-month period, a total of 29 consecutive patients underwent additional blood sampling and neuromuscular assessment. Patients were not eligible for neuromuscular assessment if they were unable to give written consent or perform the experimental maneuvers, were on medication known to impair brain function, or had impaired visual function, a pacemaker, current or past alcohol abuse, an exacerbation in the past 4 weeks, or neurologic or neuromuscular disease. Procedures were approved by the local Ethics Committee (Comité de protection des personnes Sud Est VI, number AU980) and complied with the principles of the Declaration of Helsinki for human experimentation. The study was registered at www.clinicaltrials.gov as NCT01679782.

Design

All tests were completed within the first week after admission. All participants were first evaluated for anthropometric parameters, resting pulmonary function, resting blood gases, the 6-minute walk test and polysomnographic sleep (PSG) recordings. The patients eligible for neuromuscular assessment were then probed and underwent

medical examination after giving written consent. These patients were familiarized with the neuromuscular tests on the first day. Blood samples were collected the next day at patient wake-up, between 6.30 and 7.30 AM. The neuromuscular tests took place in the morning. The design of the neuromuscular tests is detailed below in the protocol section.

Measurements

Pulmonary function test

Diagnosis and staging of COPD were based on spirometry (V6200 Autobox, Sensormedics Corp., Yorba Linda, CA, USA). Measurements included forced vital capacity (FVC) and force expiratory volume in 1 s (FEV₁). The presence of persistent airflow obstruction and thus COPD was defined by a postbronchodilator FEV₁/FVC ratio <70%. The FEV₁ values were compared with the predicted values of Quanjer et al. (Quanjer et al., 1993).

Blood gas analysis

Blood gases (PaO₂ and PaCO₂) collected from the radial artery were measured in the resting patients while they breathed room air, using a blood gas analyzer (ABL 825, Radiometer Medical, Bronshoj, Denmark).

Polysomnographic sleep recordings

PSG was performed using standard techniques and manually analyzed according to the latest guidelines of the American Academy of Sleep Medicine (Berry et al., 2012). Stage epoch classification and SpO₂ were exported at 1 Hz in a text file. Then the percentage of SpO₂ below 90% during NREM sleep was analyzed with an automatic routine developed in MATLAB (MATLAB 8.0, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Patients who spent more than 10% with SpO₂ below 90% during NREM sleep were classified as NREM sleep desaturators (NREM_{Des}), and non-NREM sleep desaturators otherwise (NREM_{noDes}), according to published data giving evidence of cognitive dysfunction for similar levels of desaturation (Park et al., 2013).

Exercise-induced desaturation

Exercise-induced desaturation was assessed during a 6-minute walk test (van Gestel et al., 2012), which was performed indoors along a 15-m corridor following the current international recommendations (Brooks et al., 2003). The SpO₂ was monitored throughout the test with a digital pulse oximeter (Nonin Medical, Inc. Minneapolis, MN, USA).

S100B measurement

Blood serum was obtained by centrifuging the blood samples for 10 min at 4000 rpm and was kept frozen at -80°C until studied. Serum samples were analyzed for human S100B using commercial enzyme-linked immunoabsorbent assay kits (EMD Millipore, Billerica, MA, USA). S100B concentrations are expressed in pg/mL and the limit of detection was 2.74 pg/mL. More details on S100B measurement can be found in the online supplementary materials².

Torque and EMG recordings

Maximal quadriceps torque was studied during isometric maximal voluntary contractions (MVCs) of the dominant leg with hip and knee angles set at 90° and using the same settings as previously described (Alexandre et al., 2014). The surface EMG signal of the vastus medialis was recorded using bipolar, silver chloride, surface electrodes. The surface EMG signal was amplified ($\times 1000$) and recorded at a sampling frequency of 4096 Hz (Biopac MP100, Biopac Systems, Santa Barbara, CA, USA).

Neuromuscular excitability and activation

Peripheral nerve stimulation was used to measure peripheral voluntary activation (peripheral VA), muscle contractility (peak twitch), muscle excitability (M-wave) and spinal excitability (H-wave). The femoral nerve of the dominant leg was stimulated with a constant-current, high voltage stimulator (DS7AH, Digitimer, Hertfordshire, UK). A

² Voir annexe 2

recruitment curve was performed at rest to determine which intensities to use during the protocol to elicit maximal M-waves (Mmax) and H-waves (Hmax).

Transcranial magnetic stimulation was used to measure cortical voluntary activation (cortical VA) and corticospinal excitability. Single transcranial magnetic stimulation (TMS) pulses of 1-ms duration were delivered over the motor cortex using a Magstim 200 (Magstim Co., Whitland, UK). A recruitment curve was performed during voluntary contraction at 10% of the maximal quadriceps torque in order to determine the maximal intensity (Temesi et al., 2014). The intensity at which the highest MEP was observed was then used during the protocol to assess cortical VA and corticospinal excitability.

More details on the peripheral nerve and transcranial magnetic stimulation procedures are provided in the online supplementary materials.

Protocol

The neuromuscular tests consisted of four MVCs of the knee extensors, each separated by 2 min of recovery (*Figure 24*). Participants were asked to maintain maximal effort for at least 4 s. A double pulse at 100 Hz was delivered at the Mmax intensity over the femoral nerve during the force plateau of the first two MVCs (superimposed doublet) and 2 s after relaxation (control doublet), according to the twitch interpolation technique (Allen et al., 1995). A single transcranial magnetic stimulation pulse was delivered over the motor cortex to elicit MEPs during the force plateau of the last two MVCs. Three single pulses at Mmax intensity or Hmax intensity separated by 10 s were delivered twice between MVCs to elicit Mmax and Hmax at rest, respectively (see *Figure 24* for more details). After the MVCs, three submaximal voluntary contractions (SVCs) with visual feedback were performed at 50 and 30% of MVC. A single transcranial magnetic stimulation pulse was delivered during the force plateau of each SVC to elicit superimposed twitch responses at 30 and 50% of MVC. Then the transcranial magnetic stimulation resting twitch was determined by extrapolation of the linear regression between voluntary force and the superimposed twitch evoked at 30%, 50% and during MVC (Sidhu et al., 2009a).

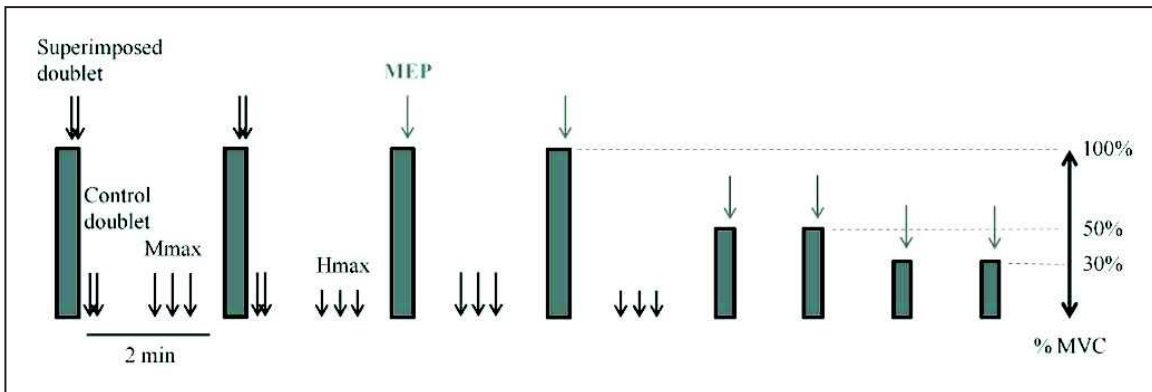


Figure 24: Experimental design. Gray rectangles represent voluntary quadriceps contractions at maximal (MVC) or submaximal intensity at 50 and 30% of MVC. Superimposed and control doublets, maximal M-waves (Mmax), and maximal H-waves (Hmax) were delivered via electrical stimulation over the femoral nerve. Motor evoked potentials (MEP) were delivered over the motor cortex via transcranial magnetic stimulation.

Data analysis

Maximal quadriceps torque (Q_{MVC}) was selected as the highest torque plateau of 500 ms from the four MVCs. Muscle contractile properties were evaluated by the quadriceps peak twitch (Q_{Pt}) from the highest twitch response induced by femoral nerve stimulation at rest.

Muscle excitability was determined as the highest Mmax peak-to-peak amplitude induced by femoral nerve stimulation at rest.

Spinal excitability was determined as the highest Hmax peak-to-peak amplitude normalized with respect to muscle excitability (i.e., H_{max}/M_{max}).

The amount of neural drive to the muscle was quantified by the root mean square of the vastus medialis EMG signal (EMG_{RMS}) during the highest torque plateau of 500 ms normalized with respect to muscle excitability (i.e., EMG_{RMS}/M_{max}).

Peripheral voluntary activation (peripheral VA) was calculated via femoral nerve stimulation according to the twitch interpolation technique (Allen et al., 1995) as follows:

$$\text{Peripheral VA (\%)} = [1 - ((\text{superimposed doublet}) / (\text{control doublet})) \times 100]$$

Motor cortex activation (cortical VA) was calculated via transcranial magnetic stimulation. Because the relationship between superimposed transcranial magnetic stimulation twitch and voluntary force is not linear for intensities below 25% of MVC (reduced cortical and spinal excitability at low force levels(Lee et al., 2008)), the transcranial magnetic stimulation resting twitch was estimated by extrapolation of the linear regression between voluntary force and the superimposed twitch evoked at 30% of MVC, 50% of MVC and during MVC (Sidhu et al., 2009a). The cortical VA was calculated as follows (Sidhu et al., 2009a):

$$\text{Cortical VA (\%)} = [1 - ((\text{superimposed twitch}) / (\text{estimated resting twitch})) \times 100]$$

Corticospinal excitability was assessed by the amplitude of the maximal MEP induced by transcranial magnetic stimulation during MVCs, normalized with respect to muscle excitability (i.e., MEP/Mmax). The cortical silent period (CSP) duration was measured as the time between MEP onset and the return of voluntary EMG activity. The central motor conduction time (CMCT) was calculated from the delay between the stimulus artifact and MEP onset.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Statistica software (StatSoft, Inc., version 6.0, Tulsa, OK, USA). All data were examined for normality using a Shapiro-Wilk test. Differences between NREM_{Des} and NREM_{noDes} patients were studied using unpaired t-tests for parametric data, and non-parametric Mann-Whitney U tests otherwise. The required sample size for the substudy was calculated on the level of voluntary activation (main outcome), based on a between-groups difference of 20% (Vivodtzev et al., 2008). With a 5% significance level and a power of 90%, the required sample size was ten per group. Data are reported as mean and standard deviation (SD) or median and quartiles (lower and upper quartiles labeled respectively by Q1 and Q3) in the case of non-parametric statistics. The significance level was set at $p \leq 0.05$.

4.5.3 Results

Prevalence of NREM sleep desaturation

Table 5. Characteristics of the patients included in the study

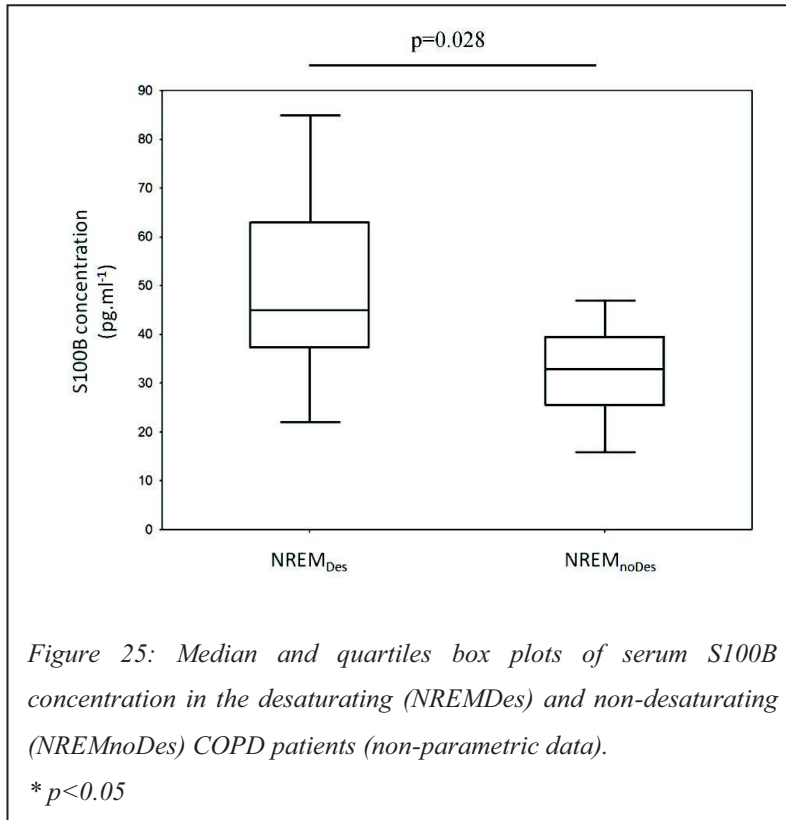
	Total sample	NREM _{noDes}	NREM _{Des}	p-value
n - % total sample	115 - 100%	56 - 48.7%	59 - 51.3%	
Gender M/F	61/54	29/27	32/27	
Age yrs	64.28 (9.2)	64.04 (9.3)	64.53 (9.1)	0.78
Weight kg	79.5 (19.2)	79.5 (19)	79.5 (19.6)	0.98
BMI kg.m ⁻²	28.7 (6.31)	28.5 (6.03)	28.9 (6.6)	0.71
FEV ₁ L	1.48 (0.56)	1.53 (0.58)	1.43 (0.54)	0.32
FEV ₁ % pred	55.7 (15.5)	56.9 (15.5)	54.6 (15.5)	0.44
FEV ₁ /FVC %	54.1 (10.7)	55.7 (10.4)	52.6 (10.9)	0.13
PaO ₂ mmHg	68.7 (5.2)	69.4 (5.78)	68 (4.54)	0.15
PaCO ₂ mmHg	39.4 (5.56)	39.5 (5.8)	39.4 (4.5)	0.98
SaO ₂ %	92.9 (2.39)	93.3 (2.41)	92.5 (2.32)	0.07
AHI, events.h ⁻¹	6.58 (4.93)	6.43 (5.38)	6.73 (4.5)	0.81
% of NREM sleep time with SpO ₂ <90%	29 (35.4)	0.89 [0, 2.1]	46.2 [25.3, 89.9]	<0.001

BMI: body mass index, FEV₁: force expiratory volume in 1 s, FVC: forced vital capacity, PaO₂: arterial oxygen tension, PaCO₂: arterial carbon dioxide tension, SaO₂: arterial oxygen saturation, AHI: apnea hypopnea index, % of NREM sleep time with SpO₂<90%: percentage of time spent with pulse oxygen saturation below 90% during the non-rapid eye movement sleep stage. Values are means (standard deviation) or median [Q1, Q3 quartiles] in the case of non-parametric statistics.

The main characteristics of the NREM_{noDes} and NREM_{Des} patients are depicted in Table 5. The NREM_{Des} group was composed of 59 patients (51.3% of the study sample), meaning that over half of the COPD patients spent more than 10% of NREM sleep time with SpO₂ below 90%. Mean SpO₂ during NREM sleep was 92.9 ± 1.51% in the NREM_{noDes} patients versus 88.9 ± 1.96% in the NREM_{Des} patients (p<0.001). There was no significant difference between the NREM_{Des} and NREM_{noDes} patients regarding age (p=0.78), weight (p=0.98), body mass index (BMI; p=0.71), FEV₁ (p=0.32),

FEV₁/FVC (p=0.13), blood gases (p=0.15 and p=0.98 for PaO₂ and PaCO₂, respectively) or AHI (p=0.81).

Subsample characteristics and blood sample analysis



The NREM_{Des} and NREM_{noDes} patients who took part in the neuromuscular tests (n=29) did not exhibit any significant differences regarding age, weight, BMI, FEV₁, FEV₁/FVC, blood gases or time to desaturate during exercise (Table 6). The total sleep time, arousal index and AHI were also comparable between groups (p=0.26, 0.97 and 0.92,

respectively). Serum levels of S100B were significantly higher in the NREM_{Des} compared with NREM_{noDes} patients (p<0.028). The values were 45.1 [Q1: 37.7, Q3: 62.8] vs 32.9 [Q1: 25.7, Q3: 39.5] pg.ml⁻¹ in the NREM_{Des} and NREM_{noDes} patients, respectively (Figure 25).

Table 6. Characteristics of the patients who took part in the neuromuscular tests

	NREM _{noDes} (n=15)	NREM _{Des} (n=14)	p-value
Gender M/F	10/5	9/5	
Age yrs	61.5 (8.57)	61.7 (6.09)	0.93
Weight kg	69.5 (18.3)	74.6 (19.3)	0.46
BMI kg.m ⁻²	25 (6.66)	25.9 (5.85)	0.69
FEV ₁ L	1.28 (0.54)	1.36 (0.57)	0.71
FEV ₁ % pred	45.9 (15.5)	49.1 (16.8)	0.61
FEV ₁ /FVC %	46.5 (11.5)	46.6 (11.5)	0.98
PaO ₂ mmHg	73.5 (6.33)	71.6 (10.5)	0.56
PaCO ₂ mmHg	38.9 (3.78)	41.1 (5.85)	0.35
SaO ₂ %	94.4 (1.68)	93.7 (3.04)	0.44
% of 6MWT time with SpO ₂ <90%	41.1 (35.6)	59.5 (40.7)	0.20
Total sleep time min	370.2 (92.4)	324.9 (86.8)	0.26
Arousal index events.h ⁻¹	16.1 (9.64)	16.3 (11.66)	0.97
AHI events.h ⁻¹	6.77 (7.91)	7.42 (6.81)	0.84
% of NREM sleep time with SpO ₂ <90%	0.6 [0, 5]	50.45 [16.6, 69]	<0.001

BMI: body mass index, FEV₁: force expiratory volume in 1 s, FVC: forced vital capacity, PaO₂: arterial oxygen tension, PaCO₂: arterial carbon dioxide tension, SaO₂: arterial oxygen saturation, % of 6MWT time with SpO₂ <90%: percentage of time spent with pulse oxygen saturation below 90% during the 6 minutes walking test, AHI: apnea hypopnea index, % of NREM sleep time with SpO₂<90%: percentage of time spent with pulse oxygen saturation below 90% during the non-rapid eye movement sleep stage. Values are means (standard deviation) or median [Q1, Q3 quartiles] in the case of non-parametric statistics.

Quadriceps torque and voluntary activation

The data are presented in *Figures 26a* and *26b*. There were no significant differences on Q_{MVC} ($p=0.58$) or Q_{Pt} ($p=0.48$) between the $NREM_{Des}$ and $NREM_{noDes}$ patients. Q_{MVC} values were 101.1 ± 39 and 110.9 ± 61 Nm, and Q_{Pt} values were 41 ± 20 and 37 ± 16 Nm, for the $NREM_{Des}$ and $NREM_{noDes}$ patients, respectively. Conversely, peripheral VA was significantly lower in the $NREM_{Des}$ patients (90.7 ± 7.6 vs $95.9\pm 3.3\%$, $p=0.022$). The cortical VA was also decreased in the $NREM_{Des}$ group compared with $NREM_{noDes}$ and was 89.5% [Q1: 85.8, Q3: 93.6] vs 94.1% [Q1: 93.6, Q3: 96.8], respectively ($p=0.03$, *Figure 26b*).

Electrophysiological data

The data are presented in Table 7. EMG_{RMS}/M_{max} and MEP/M_{max} were significantly lower in the $NREM_{Des}$ compared with $NREM_{noDes}$ patients ($p=0.031$ and $p=0.03$, respectively). M_{max} amplitude ($p=0.08$), H_{max}/M_{max} ($p=0.66$), CSP ($p=0.28$) and CMCT ($p=0.88$) were not significantly different between groups.

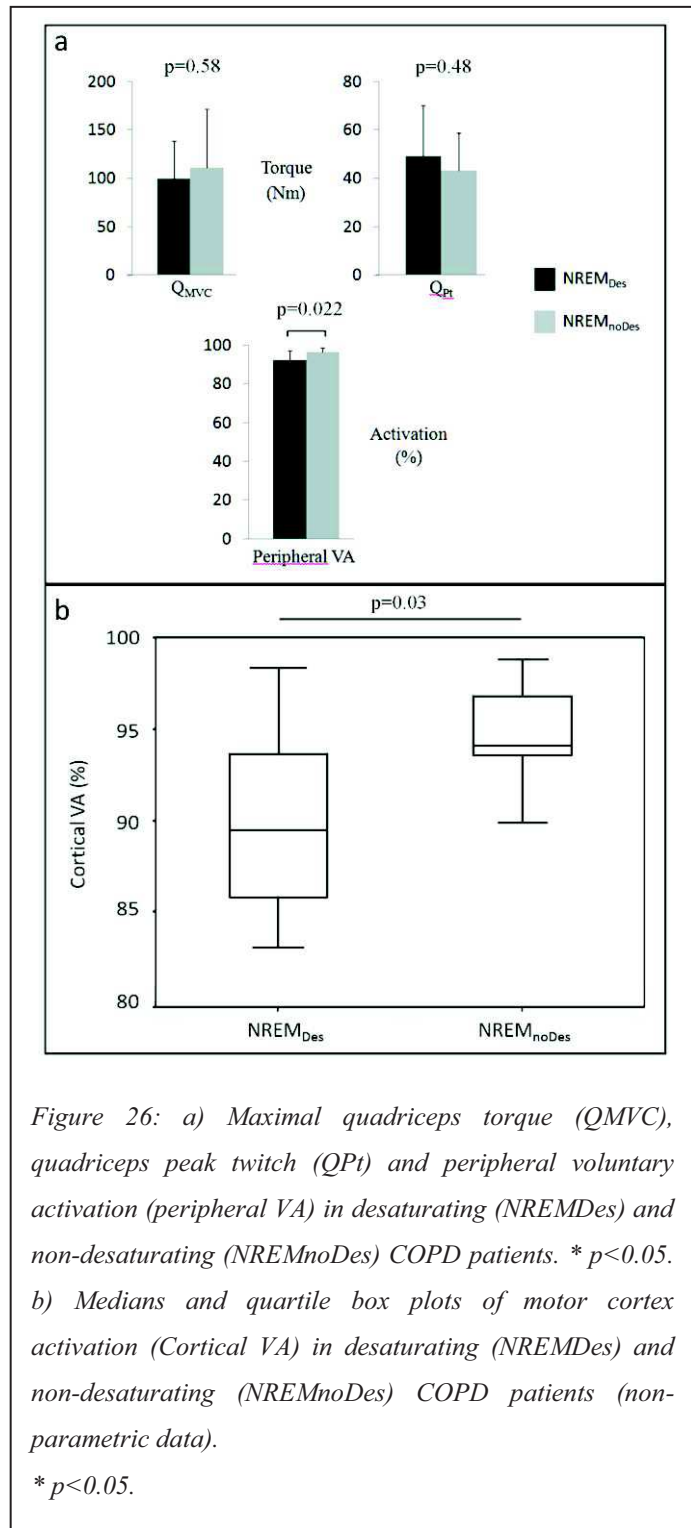


Table 7. Electrophysiological responses to transcranial magnetic and femoral nerve stimulation

	NREM _{noDes} (n=15)	NREM _{Des} (n=14)	p-value
Mmax amplitude mV	2.44 [1.64, 3.22]	4.32 [2.12, 7.9]	0.08
Hmax/Mmax	0.259 (0.208)	0.220 (0.153)	0.66
EMG _{RMS} /Mmax	0.077 (0.040)	0.046 (0.029)	0.031
MEP/Mmax	0.529 (0.143)	0.285 (0.243)	0.03
CSP ms	110 (20.3)	101 (14.2)	0.28
CMCT ms	20.6 (3.8)	20.2 (5.71)	0.88

Mmax: maximal M-wave, EMG_{RMS}: root mean square of the vastus medialis electromyogram, MEP: motor evoked potential, CSP: corticospinal silent period, CMCT: central motor conduction time. Values are means (standard deviation) or median [Q1, Q3 quartiles] in the case of non-parametric statistics.

4.5.4 Discussion

The major findings of the study were that i) over half of the non-hypoxemic COPD patients spent more than 10% of NREM sleep time with SpO₂ below 90% and ii) the non-hypoxemic COPD patients who spent more than 10% of NREM sleep time in desaturation had reduced motor cortex activation and excitability during maximal voluntary contractions and higher serum S100B concentrations.

Prevalence of NREM sleep desaturation

The prevalence of O₂ desaturation during sleep is thought to be in the range of 38 to 70% in non-hypoxemic COPD patients, and our data are consistent with this range (Chaouat et al., 1997, Lacasse et al., 2011, Levi-Valensi et al., 1992). In the current study, we used a cut-off of only 10% of the NREM sleep time, with SpO₂ below 90% to diagnose NREM sleep desaturation. As NREM sleep desaturation has never been specifically assessed in COPD, our choice was dictated by the criteria used to diagnose desaturation during total sleep time. Although no clear consensus exists, a percentage of

the total sleep time with SpO₂ below 90% is frequently cited in the literature (Weitzenblum & Chaouat, 2004). We opted for a 10% criterion with SpO₂ below 90% as it has classically been used to study brain impairment (Park et al., 2013).

This study is the first to assess the prevalence of NREM sleep desaturation in COPD. Although it is indisputable that the deepest O₂ desaturation occurs during rapid eye movement (REM) sleep (Weitzenblum & Chaouat, 2004), a few studies have observed NREM sleep desaturation in COPD patients who have nocturnal desaturation (Becker et al., 1999, Zanchet & Viegas, 2006). Our results are consistent with these observations and provide further evidence that O₂ desaturation during sleep is not restricted to REM sleep in COPD.

It should be noted that the mechanisms responsible for NREM desaturation cannot be determined from our results, although the phenomenon seems unlikely to be explained by obstructive sleep apnea (OSA). Indeed, patients with severe OSA were excluded, and the apnea-hypopnea indexes were comparable in the two groups of patients with and without NREM sleep desaturation. Furthermore, the mechanisms are unlikely to involve the levels of diurnal PaO₂, given the absence of diurnal PaO₂ differences between the groups. This result is unsurprising since PaO₂ changes during sleep are not correlated with the diurnal PaO₂ levels in COPD (Koo et al., 1975). Two important candidates to explain desaturation during sleep in COPD, especially during REM sleep, are alveolar hypoventilation and ventilation-perfusion mismatching (Weitzenblum & Chaouat, 2004). Their potential implication in NREM sleep desaturation remains to be investigated.

Impact of NREM sleep desaturation on neuronal damage and neuromuscular function

The second purpose of the study was to assess the repercussions of NREM sleep desaturation on neuronal damage and neuromuscular function. To do so, serum S100B, an easy-to-use and cost-effective biomarker of neuronal damage (Abraha et al., 1997, Bottiger et al., 2001, Sen & Belli, 2007, Vos et al., 2004), was analyzed in a subgroup of COPD patients. The ability of serum S100B to detect brain impairment was recently confirmed in COPD and found to be associated with hippocampal atrophy and impaired cognitive function (Li & Fei, 2013). In the present study, we observed a higher S100B

concentration in patients with NREM sleep desaturation, but without having the possibility to localize the impaired brain areas. The higher serum S100B concentrations could be linked to confounding factors other than NREM sleep desaturation, such as decreased sleep quality or sleep deprivation (Papaiordanidou et al., 2010). Importantly, we did not find any differences between the desaturating and non-desaturating patients during NREM sleep regarding total sleep time and the arousal index.

The functional repercussions of neuronal damage can be numerous. We chose to focus specifically on neuromuscular function and its impact on maximal quadriceps strength, as peripheral muscle weakness is one of the main deleterious systemic effects in COPD (Barnes & Celli, 2009). By stimulating the motor cortex, we observed lower MEP/M amplitude in the NREM_{Des} patients during maximal voluntary contractions. The MEP/M amplitude reflects both spinal and cortical excitability (Fryer & Pearce, 2012). In the current study, the comparable H-reflex amplitude observed in the NREM_{Des} and NREM_{noDes} patients indicates that the lower MEP/M could not be attributed to lower spinal excitability and thus is mainly explained by reduced motor cortex excitability. Furthermore, the reduced cortical excitability was associated with lower motor cortex activation as well as lower quadriceps motor unit activation (as measured by peripheral VA and EMG_{RMS}/M). Altogether, these results support the hypothesis that COPD patients with NREM sleep desaturation have reduced neural drive reaching the quadriceps muscle during MVC because of motor cortical output failure.

Impaired neural drive to the quadriceps has been a controversial topic in COPD. One study reported lower activation at the muscle level in COPD patients compared with healthy controls (Vivodtzev et al., 2008), while others did not (Mador et al., 2003b, Seymour et al., 2012). More recently, we found lower cortical activity through neuroimaging assessment in COPD patients during MVCs (Alexandre et al., 2014). By using the neuroimaging technique, it was not possible to infer that the lower cortical activity resulted in lower cortical output (Alexandre et al., 2014). In the current study, we assessed the cortical motor output with a more direct approach by stimulating the motor cortex. Our results confirm that cortical output is impaired in COPD but that it mainly concerns those patients with NREM sleep desaturation, as the values of voluntary activation reached by the NREM_{noDes} patients (around 95%) were substantially similar to those of healthy subjects reported in other studies (Seymour et al., 2012, Sidhu et al., 2009a). In addition, our data suggest that the discrepancies in

previous studies might be explained by differences in the number of COPD patients with NREM desaturation, which was not taken into account in previous works.

Maximal muscle torque depends in part in the ability to activate the muscle (Klass et al., 2007). In addition, as the relationship between peripheral VA and torque is curvilinear, small modulations in peripheral VA induce much larger Q_{MVC} changes at near maximal contraction intensities (Herbert & Gandevia, 1999, Kooistra et al., 2007). For example, it was shown that a 5.7% increase in peripheral VA induced a 20.4% increase in Q_{MVC} (Kooistra et al., 2007). Conversely, a 3% decrease in peripheral VA caused by neuromuscular fatigue has been associated with a 11% decrease in Q_{MVC} (Papaiordanidou et al., 2010). Therefore, the relatively low peripheral VA for NREM_{Des} compared with NREM_{noDes} patients (average of 5.2% less) should have expressed a greater loss of strength in these patients than the average of 9% (non-significant) strength reduction (101 vs 111 Nm, $p=0.58$). The finding that the NREM_{Des} patients reached the same torque level as the NREM_{noDes} patients could be explained by low statistical power, or it may suggest a compensatory mechanism(s). Concerning the first explanation, it is important to note that the SD of the Q_{MVC} data are in accordance with those of other studies (Menon et al., 2012a). In addition, the present Q_{MVC} data are far from the level of statistical significance and we calculated the *a posteriori* number of subjects needed to obtain 90% statistical power (400 participants). Taken together, these observations are in accordance with a limited experimental effect, if proven. Any potential compensatory mechanism is unlikely to be linked to a difference in intrinsic muscle capacity (due to higher muscle mass or contractility) since Q_{Pt} was comparable between groups. Muscle torque at a joint is the resultant of contributions from both agonist and antagonist muscles. In a condition of decreased agonist torque (due to lower cortical activation), any lower torque developed by the antagonist knee flexor muscles during maximal quadriceps contraction in the NREM_{Des} group could account for the comparable resultant torque; that is, comparable Q_{MVC} . Unfortunately, the antagonist activity was not assessed in this study, but this hypothesis is supported by a study carried out by Simoneau et al. (Simoneau et al., 2009). These authors reported no differences in the resultant maximal torque of the dorsiflexors in elderly subjects compared with young subjects, despite a 40% decrease in agonist maximal torque. This was explained by an activation of the antagonist plantar flexor muscle during maximal dorsiflexions that was almost twofold lower in the elderly, showing that in some

circumstances maximal voluntary torque can apparently be preserved despite a significant decrease in agonist torque.

Study limitations

Serum S100B, which was used as a marker of CNS injury, has the advantage of being a strong, sensitive and easy-to-use marker of neuronal damage (Pham et al., 2010). However, although S100B is a marker of cerebral damage, it does not inform on the location of the damage and cannot be used to localize the impaired brain areas. Computed tomography and MRI are likely to provide useful complementary information on the cerebral damage in desaturating COPD patients during NREM sleep.

We did not directly assess the cerebrovascular O₂ reactivity during sleep. Therefore, although our results are highly consistent with an impact of NREM sleep desaturation on brain impairment, the occurrence of brain hypoxia during NREM sleep in the desaturating patients could only be inferred from the literature data (Balfors & Franklin, 1994, Hajak et al., 1996, Olopade et al., 2007, Matsuo et al., 2011). A study to address the impact of correcting NREM sleep desaturation on serum S100B levels and motor cortex impairment would address this limitation.

In conclusion, NREM sleep desaturation is far from negligible as it concerns approximately one out of two COPD patients with moderate to severe COPD and a resting PaO₂ between 60 and 80 mmHg. The COPD patients who desaturated during NREM sleep exhibited an elevated level of a biomarker of CNS injury (i.e., serum S100B) and lower neural drive during quadriceps MVCs due to impaired cortical motor output. The observation that quadriceps muscle weakness was not more marked in the desaturating patients suggests the existence of compensatory mechanisms whose nature and origin remain to be determined. Overall, the results are consistent with an involvement of NREM sleep desaturation in triggering CNS injury and decreasing neural drive to the quadriceps in COPD. The prevention of NREM sleep desaturation may well be an important clinical perspective to promote cerebral plasticity in COPD. Further studies are needed to determine the extent to which reversing neural activity is beneficial for the maximal voluntary force and functional capacity of COPD patients.

Nos résultats ont mis en évidence que près de la moitié des patients non-hypoxémiques au repos désaturent pendant plus de 10% du sommeil NREM.

Sur un sous échantillon de patients désatureurs en sommeil NREM, en accord avec notre hypothèse, nous avons retrouvé un marqueur de lésions cérébrales augmenté, une perte d'excitabilité corticale et un déficit d'activation volontaire. En revanche, et de manière surprenante, nous n'avons observé aucune différence en termes de force maximale volontaire entre ces patients et ceux du groupe non-désatureur. Ces résultats suggèrent donc l'existence d'un mécanisme compensatoire.

Au final, nos résultats sont compatibles avec une implication des désaturations en sommeil NREM dans les altérations cérébrales et la diminution de capacité maximale d'activation volontaire. Les mécanismes sous-jacents à la préservation de la force maximale chez les patients désatureurs restent à déterminer.

Synthèse et perspectives

L'objectif de ce travail de thèse était de tester l'implication du système nerveux dans la faiblesse musculaire périphérique du patient atteint de BPCO et, le cas échéant, d'en aborder les mécanismes explicatifs.

Nos résultats mettent en évidence un déficit d'activité des aires corticales motrices au cours des contraction maximales et sous-maximales volontaires dans la BPCO. Plus spécifiquement, nous avons observé une activation réduite du cortex moteur chez les patients atteints de faiblesse musculaire au cours de ce type de tâche, en comparaison à des sujets sains ou des patients dont la force était préservée. Nous sommes parvenus à identifier une origine potentielle de cette sous-activation, à savoir la désaturation en sommeil avec mouvements non-rapides des yeux. En revanche, nos résultats n'ont pas permis d'établir un lien direct entre ces désaturations et la faiblesse musculaire, suggérant des mécanismes compensatoires.

Nos résultats permettent une avancée majeure dans la compréhension du phénomène de faiblesse musculaire associée à la BPCO. La littérature semblait *a priori* très partagée sur l'existence ou non d'un déficit d'activation volontaire dans la BPCO. D'autre part, plusieurs éléments convergeaient clairement vers l'implication de facteurs extra-musculaires dans la faiblesse musculaire. Par exemple, une faiblesse musculaire a été retrouvée chez certains patients atteints de BPCO quand bien même la capacité intrinsèque de leur muscle était préservée (Natanek et al., 2013). La limite majeure à toutes ces études ayant cherché à caractériser le niveau d'activation dans la BPCO, était d'avoir considéré cette population comme homogène. Pourtant, la faiblesse musculaire ne concerne que de 31 à 57 % des patients atteints de BPCO (Jones et al., 2015, Seymour et al., 2010). Dans notre seconde étude, nous n'avons observé aucune différence d'activation entre les patients atteints de BPCO et les sujets du groupe contrôle. En s'arrêtant à ce niveau d'analyse, le risque de conclure à la non-implication du déficit d'activation dans la faiblesse musculaire aurait été important. Cependant, les patients atteints de BPCO et de faiblesse musculaire présentaient un déficit d'activation volontaire en comparaison aux patients dont la force était préservée. Ces résultats indiquent que chez de nombreux patients, la faiblesse musculaire serait en partie attribuable à une incapacité du système nerveux à activer le muscle maximale. Historiquement, dans la BPCO, la faiblesse musculaire était essentiellement associée à une perte de masse musculaire (Maltais et al., 2014). Nos travaux permettent de compléter ces connaissances par l'identification d'un second facteur d'origine extra-

musculaire. Malheureusement, nous n'avons pas pu recueillir de données de masse musculaire. Il est donc actuellement impossible de connaître la contribution relative de chaque facteur dans la faiblesse musculaire d'un patient. Une des solutions pour répondre à cette problématique résiderait dans la détermination de valeurs limites de la normale de masse musculaire et d'activation volontaire. Cette approche pourrait avoir des retombées cliniques importantes, car elle permettrait d'identifier la problématique propre à chaque patient, facilitant ainsi l'individualisation de la prise en charge. En effet, il est possible que plusieurs phénotypes de faiblesse musculaire puissent coexister dans la BPCO, avec pour certains patients une origine purement musculaire et pour d'autres une origine purement nerveuse.

Les retombées cliniques de nos travaux dans une prise en charge adaptée de la faiblesse musculaire sont capitales, dans la mesure où les déficits spécifiques pourront être identifiés et traités. En effet, la faiblesse musculaire constitue pour les sociétés savantes de pneumologie un axe prioritaire de prise en charge au cours d'un séjour de réhabilitation respiratoire. Les dernières recommandations internationales portant sur la prise en charge clinique de la dysfonction musculaire dans la BPCO préconisent notamment une évaluation systématique de la structure (masse musculaire) et de la fonction (force maximale) chez ces patients (Maltais et al., 2014). Nos résultats permettent d'alimenter ces recommandations, car ils indiquent que se limiter à la seule étude du muscle ne peut suffire à rendre compte de l'intégralité du phénomène de faiblesse musculaire. En ce sens, ils nous amènent à nous interroger sur la pertinence de l'ajout d'une mesure supplémentaire en clinique, au-delà de la force maximale et de la masse musculaire. Ce paramètre pourrait être fondamental pour optimiser la prise en charge du patient. En effet, en se limitant à la simple évaluation du lien classique entre la masse et la force musculaire, le risque d'intervention inadaptée est majeur. Les protocoles de renforcement musculaire actuellement intégrés dans les programmes de réhabilitation respiratoire insistent sur la prise de masse musculaire par des exercices de type résistance, complétés par une prise en charge nutritionnelle. Cette approche pourrait ne pas être la plus appropriée pour les patients présentant une composante extra-musculaire. Il existe notamment une large proportion de patients atteints de BPCO non répondeurs aux protocoles de réentraînements actuels. Environ de 30 à 50% des patients réentraînés ne présenteraient aucune réelle amélioration clinique significative à l'issue d'un séjour de réhabilitation respiratoire (Garrod et al., 2006, Vagaggini et al.,

2009, Walsh et al., 2014, Decramer, 2008). Dans des données internes aux Cliniques du Souffle (au sein desquelles les travaux de thèse ont été réalisées), nous avons pu voir qu'environ 30% des malades ne présentaient aucune amélioration de leur force maximale volontaire à l'issue d'un séjour de réhabilitation respiratoire de 4 semaines. Il est donc pertinent de questionner le lien entre l'existence d'un déficit d'activation comme facteur limitant de la force maximale chez certains patients, et l'absence de réponse à des programmes de prise en charge classique non adaptés à cette spécificité. En effet, force est de constater que l'intervention actuellement proposée n'est pas optimale. Ainsi, l'augmentation du niveau d'activation volontaire par des approches mieux adaptées à cette problématique représente une perspective intéressante dans l'espoir d'augmenter le nombre de répondeurs au réentraînement dans la BPCO, au moins en termes de force maximale volontaire.

Cette perspective nous amène naturellement à nous interroger sur la possibilité d'une réversibilité du déficit d'activation dans la BPCO, soit par des programmes classiques d'activités physiques, soit par une prise en charge spécifique. A l'issue d'un programme d'entraînement en endurance de 3 mois sur ergocycle, Vivodtzev et al. (2008) ont observé une augmentation significative du niveau d'activation volontaire chez des patients atteints de BPCO. Ces résultats indiquent que le déficit d'activation dans la BPCO serait au moins partiellement réversible par l'activité physique. Malheureusement, les adaptations en termes d'activation à plus court terme, sur des durées se rapprochant davantage de celles des séjours classiques de réhabilitation respiratoire (autour de 1 mois) ne sont pas connues. De plus, il n'est pas certain que l'entraînement en endurance soit la modalité d'entraînement optimale pour corriger les déficits d'activation. En effet chez l'homme sain, plusieurs travaux ont montré que des programmes de renforcement musculaire, relativement proches de ceux utilisés actuellement dans la BPCO pour améliorer la force maximale volontaire, permettaient d'induire des adaptations nerveuses significatives (Carroll et al., 2009, Kidgell & Pearce, 2010, Lee et al., 2009). Il reste donc à déterminer dans quelle mesure le renforcement musculaire pourrait permettre d'améliorer le niveau d'activation volontaire dans la BPCO. Actuellement, le renforcement musculaire et les activités d'endurance font partie intégrante des programmes de réhabilitation respiratoire, sans qu'il soit possible de savoir si l'une ou l'autre des activités soit à privilégier pour améliorer le niveau d'activation volontaire. Chez l'homme sain, une étude a récemment montré que

les effets bénéfiques du renforcement musculaire sur le niveau d'activation volontaire pouvaient être compromis s'ils étaient précédés dans la journée par des activités d'endurance, en raison d'effets concurrentiels induits par les deux modalités d'exercice (Eklund et al., 2015). Si les résultats rapportés par Eklund et al. (2015) venaient à être confirmés dans la BPCO, une réorganisation des programmes de réhabilitation respiratoire (privilégiant la réalisation des activités d'endurance en deuxième partie de la journée) pourrait également constituer à terme une solution intéressante pour optimiser les gains d'activation volontaire et les réponses au réentraînement.

Parmi les cibles thérapeutiques potentielles du déficit d'activation, nos travaux nous amènent à évoquer la correction des désaturations nocturnes en sommeil NREM. En effet, les résultats présentés dans l'étude 4 sont fortement compatibles avec une implication des désaturations en NREM dans le déficit d'activation volontaire dans la BPCO. Une étude visant à évaluer l'effet d'une suppression des désaturations en sommeil NREM sur le niveau d'activation volontaire est donc en cours de réflexion. Supprimer la totalité des épisodes de désaturation est une problématique assez complexe qu'une simple oxygénothérapie ne permet pas de résoudre. Les besoins nocturnes en O₂ sont généralement supérieurs à ceux des phases d'éveil, imposant d'augmenter le débit en O₂ nocturne (Plywaczewski et al., 2000). S'il est envisageable qu'une telle pratique puisse permettre de réduire considérablement le temps passé à désaturer au cours du sommeil NREM, elle pourrait engendrer paradoxalement des répercussions délétères (Samolski et al., 2010). En effet, l'augmentation du débit en O₂ nocturne est connue pour entraîner en parallèle une hypoventilation importante, s'accompagnant logiquement d'une hypercapnie et d'une acidose à l'éveil (Samolski et al., 2010). Ces phénomènes sont également susceptibles de léser le système nerveux (Vannucci et al., 2001, Zhou et al., 2010). Afin de maximiser les chances d'un effet bénéfique de l'oxygénothérapie en sommeil NREM sur le système nerveux, il convient donc d'éviter la délivrance d'O₂ nocturne à des débits trop élevés et pendant des périodes prolongées. Compte tenu de la préservation de la réactivité cérébrovasculaire à l'hypoxie en sommeil REM (Hajak et al., 1996), une des solutions potentielles consisterait à ne pas délivrer d'O₂ au cours de cette période du sommeil. De plus, limiter la délivrance d'O₂ uniquement aux périodes avérées de désaturations pendant le sommeil NREM permettrait de réduire l'envoi d'O₂ inutile au patient. Lors d'un travail préliminaire, nous sommes parvenus à développer un programme de détection automatique des stades du sommeil et des désaturations. Ce

programme, réalisé sous Labview (NI, Austin, Texas, USA), présentait un taux de reconnaissance des désaturations en sommeil NREM supérieur à 85 %. Son implémentation dans un système d'asservissement de l'O₂ déjà existant (Lellouche et al., 2013) pourrait permettre de tester la réversibilité du déficit d'activation volontaire et d'apporter dans le même temps une contre-preuve expérimentale à nos résultats. Les effets d'un tel système sur l'augmentation de la force maximale volontaire soulèvent en revanche quelques interrogations. A titre de rappel, en dépit d'un déficit d'activation volontaire moyen de 5 % chez les patients désatureurs en sommeil NREM, nous n'avons observé aucune différence de force maximale volontaire en comparaison aux patients non désatureurs dans nos travaux. Ces résultats laissent présager l'existence d'un mécanisme compensatoire. Dans la littérature, des gains d'environ 5% de niveau d'activation sont associés à une augmentation de plus de 20% de la force maximale volontaire (Kooistra et al., 2007). Restaurer le déficit d'activation de 5% chez les désatureurs en sommeil NREM par la suppression des désaturations pourrait constituer une perspective de traitement intéressante de la faiblesse musculaire, à la condition que le mécanisme compensatoire ne soit pas dans le même temps atténué par la thérapie entreprise.

Comme évoqué précédemment, nous n'avons observé aucune différence de force maximale volontaire entre les patients désatureurs et non désatureurs en sommeil NREM. Ces résultats suggèrent par ailleurs que les désaturations en sommeil NREM ne sont pas majoritairement impliquées dans la faiblesse musculaire des patients atteints de BPCO, au moins à court terme. Il convient néanmoins de rester prudent sur ces conclusions, dans la mesure où il est impossible d'exclure que les désaturations en sommeil NREM puissent avoir des effets variables dans le temps sur le déficit d'activation et la perte de force maximale volontaire. En effet, nos résultats ne donnent aucune indication sur la temporalité des désaturations en sommeil NREM chez les patients testés. Si des effets dynamiques existent, par la répétition des événements, il est possible qu'à plus ou moins long terme, le mécanisme compensatoire supposé ne soit plus suffisant pour compenser le déficit d'activation. Afin de répondre à cette question, il serait intéressant de caractériser la cinétique d'apparition du déficit d'activation suite à l'exposition répétée à des désaturations en sommeil NREM. Pour des raisons d'éthique, ce type de travail imposera certainement l'utilisation d'un modèle animal.

La portée de nos résultats dépasse le simple champ de la faiblesse musculaire. L'élévation de la concentration en S100B sérique chez les patients désatureurs en sommeil NREM présente notamment des applications potentiellement importantes en neurocognition. Les patients atteints de BPCO présentent de nombreux troubles cognitifs, principalement caractérisés par des déficits de mémoire, d'attention, de vitesse d'exécution, de coordination et des capacités d'apprentissage (Schou et al., 2012). Actuellement, l'origine de ces troubles cognitifs n'est pas encore connue, mais nos résultats suggèrent que l'implication des désaturations en sommeil NREM est une hypothèse plausible. Des mesures de la fonction cognitive chez des patients désatureurs et non désatureurs en sommeil NREM, utilisant par exemple un plan expérimental proche de celui proposé dans la quatrième étude de ce travail de thèse, devrait permettre de tester cette hypothèse.

En conclusion, ce travail de thèse démontre l'implication du système nerveux dans la faiblesse musculaire associée à la BPCO. Nos résultats constituent ainsi une avancée importante dans la compréhension du phénomène de faiblesse musculaire, classiquement attribué dans la littérature à la seule perte de masse musculaire. L'implication du système nerveux dans la faiblesse musculaire ouvre la voie à de nouvelles modalités de prise en charge spécifiquement adaptées à cette problématique, avec l'espoir d'optimiser les réponses au réentraînement. L'identification d'un mécanisme potentiellement impliqué dans les altérations du système nerveux offre également de nouvelles perspectives intéressantes dans la compréhension des altérations neurocognitives, dans une pathologie telle que la BPCO dont le point de départ est respiratoire.

Références

A

- Abraha, H. D., Butterworth, R. J., Bath, P. M., Wassif, W. S., Garthwaite, J. & Sherwood, R. A. 1997. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem*, **34** (Pt 5), 546-50.
- AES 1994. Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. American Electroencephalographic Society. *J Clin Neurophysiol*, **11**, 111-3.
- Agrawal, D., Vohra, R., Gupta, P. P. & Sood, S. 2007. Subclinical peripheral neuropathy in stable middle-aged patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med J*, **48**, 887-94.
- Agusti, A., Calverley, P. M., Celli, B., Coxson, H. O., Edwards, L. D., Lomas, D. A., MacNee, W., Miller, B. E., Rennard, S., Silverman, E. K., Tal-Singer, R., Wouters, E., Yates, J. C. & Vestbo, J. 2010. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*, **11**, 122.
- Agusti, A. G., Sauleda, J., Miralles, C., Gomez, C., Togoers, B., Sala, E., Batle, S. & Busquets, X. 2002. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **166**, 485-9.
- Albayrak, R., Fidan, F., Unlu, M., Sezer, M., Degirmenci, B., Acar, M., Haktanir, A. & Yaman, M. 2006. Extracranial carotid Doppler ultrasound evaluation of cerebral blood flow volume in COPD patients. *Respir Med*, **100**, 1826-33.
- Alexandre, F., Heraud, N., Oliver, N. & Varray, A. 2014. Cortical Implication in Lower Voluntary Muscle Force Production in Non-Hypoxemic COPD Patients. *PLoS One*, **9**, e100961.
- Allaire, J., Maltais, F., Doyon, J. F., Noel, M., LeBlanc, P., Carrier, G., Simard, C. & Jobin, J. 2004. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax*, **59**, 673-8.
- Allen, G. M., Gandevia, S. C. & McKenzie, D. K. 1995. Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle Nerve*, **18**, 593-600.
- Amann, M. 2012. Significance of Group III and IV muscle afferents for the endurance exercising human. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **39**, 831-5.
- Amann, M., Proctor, L. T., Sebranek, J. J., Pegelow, D. F. & Dempsey, J. A. 2009. Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. *J Physiol*, **587**, 271-83.
- Amann, M., Sidhu, S. K., Weavil, J. C., Mangum, T. S. & Venturelli, M. 2014. Autonomic responses to exercise: Group III/IV muscle afferents and fatigue. *Auton Neurosci*.
- Amann, M., Venturelli, M., Ives, S. J., McDaniel, J., Layec, G., Rossman, M. J. & Richardson, R. S. 2013. Peripheral fatigue limits endurance exercise via a sensory feedback-mediated reduction in spinal motoneuronal output. *J Appl Physiol (1985)*, **115**, 355-64.
- Andrianjafiniony, T., Dupre-Aucouturier, S., Letexier, D., Couchoux, H. & Desplanches, D. 2010. Oxidative stress, apoptosis, and proteolysis in skeletal muscle repair after unloading. *Am J Physiol Cell Physiol*, **299**, C307-15.
- Ansari, K., Keaney, N., Taylor, I., Burns, G. & Farrow, M. 2012. Muscle weakness, health status and frequency of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med J*, **88**, 372-6.
- Antonelli Incalzi, R., Marra, C., Giordano, A., Calcagni, M. L., Cappa, A., Basso, S., Pagliari, G. & Fuso, L. 2003. Cognitive impairment in chronic obstructive

pulmonary disease--a neuropsychological and spect study. *J Neurol*, **250**, 325-32.

Arnson, Y., Shoenfeld, Y. & Amital, H. 2010. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*, **34**, J258-65.

B

Balfors, E. M. & Franklin, K. A. 1994. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med*, **150**, 1587-91.

Barnes, P. J. & Celli, B. R. 2009. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, **33**, 1165-85.

Barreiro, E., Ferrer, D., Sanchez, F., Minguella, J., Marin-Corral, J., Martinez-Llorens, J., Lloreta, J. & Gea, J. 2011. Inflammatory cells and apoptosis in respiratory and limb muscles of patients with COPD. *J Appl Physiol (1985)*, **111**, 808-17.

Barry, B. K. & Enoka, R. M. 2007. The neurobiology of muscle fatigue: 15 years later. *Integr Comp Biol*, **47**, 465-73.

Beauchamp, M. K., Hill, K., Goldstein, R. S., Janaudis-Ferreira, T. & Brooks, D. 2009. Impairments in balance discriminate fallers from non-fallers in COPD. *Respir Med*, **103**, 1885-91.

Beck, F., Guignard, R., Richard, J., Wilquin, J. L. & Peretti-Watel, P. 2011. Augmentation récente du tabagisme en France : principaux résultats du baromètre santé, France, 2010. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, **20-21**, 230-3.

Becker, H. F., Piper, A. J., Flynn, W. E., McNamara, S. G., Grunstein, R. R., Peter, J. H. & Sullivan, C. E. 1999. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med*, **159**, 112-8.

Bernard, S., LeBlanc, P., Whittom, F., Carrier, G., Jobin, J., Belleau, R. & Maltais, F. 1998. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **158**, 629-34.

Bernardi, L., Casucci, G., Haider, T., Brandstatter, E., Pocecco, E., Ehrenbourg, I. & Burtcher, M. 2008. Autonomic and cerebrovascular abnormalities in mild COPD are worsened by chronic smoking. *Eur Respir J*, **32**, 1458-65.

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

Binks, A. P., Cunningham, V. J., Adams, L. & Banzett, R. B. 2008. Gray matter blood flow change is unevenly distributed during moderate isocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol (1985)*, **104**, 212-7.

Borson, S., Scanlan, J., Friedman, S., Zuhr, E., Fields, J., Aylward, E., Mahurin, R., Richards, T., Anzai, Y., Yukawa, M. & Yeh, S. 2008. Modeling the impact of COPD on the brain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, **3**, 429-34.

Bottiger, B. W., Mobes, S., Glatzer, R., Bauer, H., Gries, A., Bartsch, P., Motsch, J. & Martin, E. 2001. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of

- hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation*, **103**, 2694-8.
- Boudrias, M. H., Belhaj-Saif, A., Park, M. C. & Cheney, P. D. 2006. Contrasting properties of motor output from the supplementary motor area and primary motor cortex in rhesus macaques. *Cereb Cortex*, **16**, 632-8.
- Bratek, A., Zawada, K., Beil-Gawelczyk, J., Beil, S., Sozanska, E., Krysta, K., Barczyk, A., Krupka-Matuszczyk, I. & Pierzchala, W. 2014. Depressiveness, symptoms of anxiety and cognitive dysfunctions in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): possible associations with inflammation markers: a pilot study. *J Neural Transm*.
- Brooks, D., Solway, S. & Gibbons, W. J. 2003. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, **167**, 1287.
- Brugniaux, J. V., Hodges, A. N., Hanly, P. J. & Poulin, M. J. 2007. Cerebrovascular responses to altitude. *Respir Physiol Neurobiol*, **158**, 212-23.
- Brunelle, J. K. & Chandel, N. S. 2002. Oxygen deprivation induced cell death: an update. *Apoptosis*, **7**, 475-82.

C

- Cai, D., Frantz, J. D., Tawa, N. E., Jr., Melendez, P. A., Oh, B. C., Lidov, H. G., Hasselgren, P. O., Frontera, W. R., Lee, J., Glass, D. J. & Shoelson, S. E. 2004. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell*, **119**, 285-98.
- Callahan, D. M., Bedrin, N. G., Subramanian, M., Berking, J., Ades, P. A., Toth, M. J. & Miller, M. S. 2014. Age-related structural alterations in human skeletal muscle fibers and mitochondria are sex specific: relationship to single-fiber function. *J Appl Physiol (1985)*, **116**, 1582-92.
- Carroll, T. J., Barton, J., Hsu, M. & Lee, M. 2009. The effect of strength training on the force of twitches evoked by corticospinal stimulation in humans. *Acta Physiol (Oxf)*, **197**, 161-73.
- Caso, G. & Garlick, P. J. 2005. Control of muscle protein kinetics by acid-base balance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **8**, 73-6.
- Chaouat, A., Weitzenblum, E., Kessler, R., Charpentier, C., Ehrhart, M., Levi-Valensi, P., Zielinski, J., Delaunois, L., Cornudella, R. & Moutinho dos Santos, J. 1997. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J*, **10**, 1730-5.
- Cheney, P. D. 1985. Role of cerebral cortex in voluntary movements. A review. *Phys Ther*, **65**, 624-35.
- Cho, M. H., McDonald, M. L., Zhou, X., Mattheisen, M., Castaldi, P. J., Hersh, C. P., Demeo, D. L., Sylvia, J. S., Ziniti, J., Laird, N. M., Lange, C., Litonjua, A. A., Sparrow, D., Casaburi, R., Barr, R. G., Regan, E. A., *et al.* 2014. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med*, **2**, 214-25.
- Chow, J. W. & Stokic, D. S. 2011. Force control of quadriceps muscle is bilaterally impaired in subacute stroke. *J Appl Physiol*, **111**, 1290-5.
- Clark, B. C. & Manini, T. M. 2008. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **63**, 829-34.
- Clark, B. C. & Manini, T. M. 2012. What is dynapenia? *Nutrition*, **28**, 495-503.

- Clivati, A., Ciofetti, M., Cavestri, R. & Longhini, E. 1992. Cerebral vascular responsiveness in chronic hypercapnia. *Chest*, **102**, 135-8.
- Colier, W. N., Quaresima, V., Oeseburg, B. & Ferrari, M. 1999. Human motor-cortex oxygenation changes induced by cyclic coupled movements of hand and foot. *Exp Brain Res*, **129**, 457-61.
- Collins, P. F., Elia, M. & Stratton, R. J. 2013. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*, **18**, 616-29.
- Collop, N. 2010. Sleep and sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, **80**, 78-86.
- Consortium 1996. Muscular weakness assessment: use of normal isometric strength data. The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium. *Arch Phys Med Rehabil*, **77**, 1251-5.
- Corfield, D. R. & Meadows, G. E. 2006. Control of cerebral blood flow during sleep and the effects of hypoxia. *Adv Exp Med Biol*, **588**, 65-73.
- Cortopassi, F., Divo, M., Pinto-Plata, V. & Celli, B. 2011. Resting handgrip force and impaired cardiac function at rest and during exercise in COPD patients. *Respir Med*, **105**, 748-54.
- Cross, T. J., Kavanagh, J. J., Breskovic, T., Johnson, B. D. & Dujic, Z. 2014. Dynamic Cerebral Autoregulation Is Acutely Impaired during Maximal Apnoea in Trained Divers. *PLoS One*, **9**, e87598.

D

- Daar, A. S., Singer, P. A., Persad, D. L., Pramming, S. K., Matthews, D. R., Beaglehole, R., Bernstein, A., Borysiewicz, L. K., Colagiuri, S., Ganguly, N., Glass, R. I., Finegood, D. T., Koplan, J., Nabel, E. G., Sarna, G., Sarrafzadegan, N., *et al.* 2007. Grand challenges in chronic non-communicable diseases. *Nature*, **450**, 494-6.
- de Courten-Myers, G. M., Yamaguchi, S., Wagner, K. R., Ting, P. & Myers, R. E. 1985. Brain injury from marked hypoxia in cats: role of hypotension and hyperglycemia. *Stroke*, **16**, 1016-21.
- de Haan, A., Gerrits, K. H. & de Ruiter, C. J. 2009. Counterpoint: the interpolated twitch does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. *J Appl Physiol (1985)*, **107**, 355-7; discussion 357-8.
- de Theije, C., Costes, F., Langen, R. C., Pison, C. & Gosker, H. R. 2011. Hypoxia and muscle maintenance regulation: implications for chronic respiratory disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **14**, 548-53.
- de Theije, C. C., Langen, R. C., Lamers, W. H., Gosker, H. R., Schols, A. M. & Kohler, S. E. 2015. Differential sensitivity of oxidative and glycolytic muscles to hypoxia-induced muscle atrophy. *J Appl Physiol (1985)*, **118**, 200-11.
- Debigare, R., Cote, C. H., Hould, F. S., LeBlanc, P. & Maltais, F. 2003. In vitro and in vivo contractile properties of the vastus lateralis muscle in males with COPD. *Eur Respir J*, **21**, 273-8.
- Debigare, R. & Maltais, F. 2008. The major limitation to exercise performance in COPD is lower limb muscle dysfunction. *J Appl Physiol (1985)*, **105**, 751-3; discussion 755-7.
- Decherchi, P. & Dousset, E. 2003. [Role of metabosensitive afferent fibers in neuromuscular adaptive mechanisms]. *Can J Neurol Sci*, **30**, 91-7.

- Decramer, M. 2008. Pulmonary rehabilitation 2007: from bench to practice and back. *Clin Invest Med*, **31**, E312-8.
- Decramer, M., de Bock, V. & Dom, R. 1996. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **153**, 1958-64.
- Decramer, M., Gosselink, R., Troosters, T., Verschueren, M. & Evers, G. 1997. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*, **10**, 417-23.
- Decramer, M., Janssens, W. & Miravittles, M. 2012. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, **379**, 1341-51.
- Decramer, M., Lacquet, L. M., Fagard, R. & Rogiers, P. 1994. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, **150**, 11-6.
- Degens, H., Sanchez Horneros, J. M., Heijdra, Y. F., Dekhuijzen, P. N. & Hopman, M. T. 2005. Skeletal muscle contractility is preserved in COPD patients with normal fat-free mass. *Acta Physiol Scand*, **184**, 235-42.
- Derosiere, G. & Perrey, S. 2012. Relationship between submaximal handgrip muscle force and NIRS-measured motor cortical activation. *Adv Exp Med Biol*, **737**, 269-74.
- Divo, M., Cote, C., de Torres, J. P., Casanova, C., Marin, J. M., Pinto-Plata, V., Zulueta, J., Cabrera, C., Zagaceta, J., Hunninghake, G. & Celli, B. 2012. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **186**, 155-61.
- Dodd, J. W., Chung, A. W., van den Broek, M. D., Barrick, T. R., Charlton, R. A. & Jones, P. W. 2012. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study. *Am J Respir Crit Care Med*, **186**, 240-5.
- Dodd, J. W., Getov, S. V. & Jones, P. W. 2010a. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J*, **35**, 913-22.
- Dodd, S. L., Gagnon, B. J., Senf, S. M., Hain, B. A. & Judge, A. R. 2010b. Ros-mediated activation of NF-kappaB and Foxo during muscle disuse. *Muscle Nerve*, **41**, 110-3.
- Donaldson, G. C., Seemungal, T. A., Bhowmik, A. & Wedzicha, J. A. 2002. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, **57**, 847-52.
- Doucet, M., Dube, A., Joannisse, D. R., Debigare, R., Michaud, A., Pare, M. E., Vaillancourt, R., Frechette, E. & Maltais, F. 2010. Atrophy and hypertrophy signalling of the quadriceps and diaphragm in COPD. *Thorax*, **65**, 963-70.
- Dum, R. P. & Strick, P. L. 1991. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*, **11**, 667-89.
- Duncan, A., Meek, J. H., Clemence, M., Elwell, C. E., Fallon, P., Tyszczuk, L., Cope, M. & Delpy, D. T. 1996. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatr Res*, **39**, 889-94.

E

- Eisner, M. D., Anthonisen, N., Coultas, D., Kuenzli, N., Perez-Padilla, R., Postma, D., Romieu, I., Silverman, E. K. & Balmes, J. R. 2010. An official American

- Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **182**, 693-718.
- Ekkekakis, P. 2009. Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy. *J Sport Exerc Psychol*, **31**, 505-53.
- Eklund, D., Pulverenti, T., Bankers, S., Avela, J., Newton, R., Schumann, M. & Hakkinen, K. 2015. Neuromuscular adaptations to different modes of combined strength and endurance training. *Int J Sports Med*, **36**, 120-9.
- Engelen, M. P., Schols, A. M., Does, J. D., Deutz, N. E. & Wouters, E. F. 2000a. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, **161**, 98-103.
- Engelen, M. P., Schols, A. M., Does, J. D., Gosker, H. R., Deutz, N. E. & Wouters, E. F. 2000b. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **162**, 1697-704.
- Engelen, M. P., Schols, A. M., Does, J. D. & Wouters, E. F. 2000c. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of clinical nutrition*, **71**, 733-8.

F

- Favier, F. B., Costes, F., Defour, A., Bonnefoy, R., Lefai, E., Bauge, S., Peinnequin, A., Benoit, H. & Freyssenet, D. 2010. Downregulation of Akt/mammalian target of rapamycin pathway in skeletal muscle is associated with increased REDD1 expression in response to chronic hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **298**, R1659-66.
- Fermoselle, C., Rabinovich, R., Ausin, P., Puig-Vilanova, E., Coronell, C., Sanchez, F., Roca, J., Gea, J. & Barreiro, E. 2012. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? *Eur Respir J*, **40**, 851-62.
- Fiaccadori, E., Del Canale, S., Vitali, P., Coffrini, E., Ronda, N. & Guariglia, A. 1987. Skeletal muscle energetics, acid-base equilibrium and lactate metabolism in patients with severe hypercapnia and hypoxemia. *Chest*, **92**, 883-7.
- Fix, A. J., Golden, C. J., Daughton, D., Kass, I. & Bell, C. W. 1982. Neuropsychological deficits among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Neurosci*, **16**, 99-105.
- Fortune, J. B., Bock, D., Kupinski, A. M., Stratton, H. H., Shah, D. M. & Feustel, P. J. 1992. Human cerebrovascular response to oxygen and carbon dioxide as determined by internal carotid artery duplex scanning. *J Trauma*, **32**, 618-27; discussion 627-8.
- Fox, P. T., Raichle, M. E., Mintun, M. A. & Dence, C. 1988. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, **241**, 462-4.
- Franssen, F. M., Broekhuizen, R., Janssen, P. P., Wouters, E. F. & Schols, A. M. 2005. Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training. *Med Sci Sports Exerc*, **37**, 2-9.
- Frontera, W. R., Hughes, V. A., Fielding, R. A., Fiatarone, M. A., Evans, W. J. & Roubenoff, R. 2000. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol (1985)*, **88**, 1321-6.

Fryer, G. & Pearce, A. J. 2012. The effect of lumbosacral manipulation on corticospinal and spinal reflex excitability on asymptomatic participants. *J Manipulative Physiol Ther*, **35**, 86-93.

G

- Gagnon, P., Bussieres, J. S., Ribeiro, F., Gagnon, S. L., Saey, D., Gagne, N., Provencher, S. & Maltais, F. 2012. Influences of spinal anesthesia on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **186**, 606-15.
- Gagnon, P., Saey, D., Vivodtzev, I., Laviolette, L., Mainguy, V., Milot, J., Provencher, S. & Maltais, F. 2009. Impact of preinduced quadriceps fatigue on exercise response in chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects. *J Appl Physiol (1985)*, **107**, 832-40.
- Gan, W. Q., Man, S. F., Senthilselvan, A. & Sin, D. D. 2004. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, **59**, 574-80.
- Garrod, R., Marshall, J., Barley, E. & Jones, P. W. 2006. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*, **27**, 788-94.
- Gea, J., Agusti, A. & Roca, J. 2013. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol (1985)*, **114**, 1222-34.
- Glass, D. J. 2005. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol*, **37**, 1974-84.
- GOLD 2014. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
- Goodall, S., Gonzalez-Alonso, J., Ali, L., Ross, E. Z. & Romer, L. M. 2012. Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *J Physiol*, **590**, 2767-82.
- Goodall, S., Ross, E. Z. & Romer, L. M. 2010. Effect of graded hypoxia on supraspinal contributions to fatigue with unilateral knee-extensor contractions. *J Appl Physiol (1985)*, **109**, 1842-51.
- Gooptu, B., Ekeowa, U. I. & Lomas, D. A. 2009. Mechanisms of emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: molecular and cellular insights. *Eur Respir J*, **34**, 475-88.
- Gosker, H. R., Engelen, M. P., van Mameren, H., van Dijk, P. J., van der Vusse, G. J., Wouters, E. F. & Schols, A. M. 2002. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of clinical nutrition*, **76**, 113-9.
- Gosker, H. R., Hesselink, M. K., Duimel, H., Ward, K. A. & Schols, A. M. 2007a. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD. *Eur Respir J*, **30**, 73-9.
- Gosker, H. R., Kubat, B., Schaart, G., van der Vusse, G. J., Wouters, E. F. & Schols, A. M. 2003. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, **22**, 280-5.
- Gosker, H. R., Zeegers, M. P., Wouters, E. F. & Schols, A. M. 2007b. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*, **62**, 944-9.

- Gosselink, R., Troosters, T. & Decramer, M. 1996. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, **153**, 976-80.
- Graziano, M. S. A., Taylor, C. S. R., Moore, T. & Cooke, D. F. 2002. The cortical control of movement revisited. *Neuron*, **36**, 349-62.
- Green, H. J., Bombardier, E., Burnett, M., Iqbal, S., D'Arsigny, C. L., O'Donnell, D. E., Ouyang, J. & Webb, K. A. 2008a. Organization of metabolic pathways in vastus lateralis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **295**, R935-41.
- Green, H. J., Burnett, M. E., D'Arsigny, C. L., O'Donnell, D. E., Ouyang, J. & Webb, K. A. 2008b. Altered metabolic and transporter characteristics of vastus lateralis in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol (1985)*, **105**, 879-86.
- Gronberg, A. M., Slinde, F., Engstrom, C. P., Hulthen, L. & Larsson, S. 2005. Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet*, **18**, 445-52.
- Guignard, R., Beck, F., Richard, J. & Peretti-Watel, P. 2013. Le tabagisme en France : analyse de l'enquête Baromètre santé 2010. *Saint-Denis, Inpes, coll. Baromètres santé*.
- Guo, Y., Gosker, H. R., Schols, A. M., Kapchinsky, S., Bourbeau, J., Sandri, M., Jagoe, R. T., Debigare, R., Maltais, F., Taivassalo, T. & Hussain, S. N. 2013. Autophagy in locomotor muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **188**, 1313-20.
- Gupta, P. P., Sood, S., Atreja, A. & Agarwal, D. 2013. A comparison of cognitive functions in non-hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients and age-matched healthy volunteers using mini-mental state examination questionnaire and event-related potential, P300 analysis. *Lung India*, **30**, 5-11.

H

- Hajak, G., Klingelhofer, J., Schulz-Varzegi, M., Sander, D. & Ruther, E. 1996. Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest*, **110**, 670-9.
- Halbert, R. J., Natoli, J. L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A. S. & Mannino, D. M. 2006. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, **28**, 523-32.
- Hamilton, A. L., Killian, K. J., Summers, E. & Jones, N. L. 1996. Symptom intensity and subjective limitation to exercise in patients with cardiorespiratory disorders. *Chest*, **110**, 1255-63.
- Harris, A. D., Murphy, K., Diaz, C. M., Saxena, N., Hall, J. E., Liu, T. T. & Wise, R. G. 2013. Cerebral blood flow response to acute hypoxic hypoxia. *NMR Biomed*, **26**, 1844-52.
- Hartmann, S. E., Pialoux, V., Leigh, R. & Poulin, M. J. 2012. Decreased cerebrovascular response to CO₂ in post-menopausal females with COPD: role of oxidative stress. *Eur Respir J*, **40**, 1354-61.
- Hayot, M., Rodriguez, J., Vernus, B., Carnac, G., Jean, E., Allen, D., Goret, L., Obert, P., Candau, R. & Bonniieu, A. 2011. Myostatin up-regulation is associated with the skeletal muscle response to hypoxic stimuli. *Mol Cell Endocrinol*, **332**, 38-47.

- He, S. Q., Dum, R. P. & Strick, P. L. 1995. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J Neurosci*, **15**, 3284-306.
- Heaton, R. K., Grant, I., McSweeney, A. J., Adams, K. M. & Petty, T. L. 1983. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, **143**, 1941-7.
- Herbert, R. D. & Gandevia, S. C. 1999. Twitch interpolation in human muscles: mechanisms and implications for measurement of voluntary activation. *J Neurophysiol*, **82**, 2271-83.
- Higashimoto, Y., Honda, N., Yamagata, T., Matsuoka, T., Maeda, K., Satoh, R., Nishiyama, O., Sano, H., Iwanaga, T., Miyara, T., Muraki, M., Tomita, K., Kume, H., Miyai, I., Tohda, Y. & Fukuda, K. 2011. Activation of the prefrontal cortex is associated with exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, **82**, 492-500.
- Hilty, L., Lutz, K., Maurer, K., Rodenkirch, T., Spengler, C. M., Boutellier, U., Jancke, L. & Amann, M. 2011. Spinal opioid receptor-sensitive muscle afferents contribute to the fatigue-induced increase in intracortical inhibition in healthy humans. *Exp Physiol*, **96**, 505-17.
- Hogg, J. C. 2004. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, **364**, 709-21.
- Hogg, J. C. & Timens, W. 2009. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*, **4**, 435-59.
- Hopkinson, N. S., Sharshar, T., Ross, E. T., Nickol, A. H., Dayer, M. J., Porcher, R., Jonville, S., Moxham, J. & Polkey, M. I. 2004. Corticospinal control of respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol*, **141**, 1-12.
- Hopkinson, N. S., Tennant, R. C., Dayer, M. J., Swallow, E. B., Hansel, T. T., Moxham, J. & Polkey, M. I. 2007. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, **8**, 25.
- Hussain, S. N. & Sandri, M. 2013. Role of autophagy in COPD skeletal muscle dysfunction. *J Appl Physiol (1985)*, **114**, 1273-81.
- Hvidsten, S. C., Storesund, L., Wentzel-Larsen, T., Gulsvik, A. & Lehmann, S. 2010. Prevalence and predictors of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a Norwegian adult general population. *Clin Respir J*, **4**, 13-21.

I

- Imray, C., Chan, C., Stubbings, A., Rhodes, H., Patey, S., Wilson, M. H., Bailey, D. M. & Wright, A. D. 2014. Time Course Variations in the Mechanisms by Which Cerebral Oxygen Delivery Is Maintained on Exposure to Hypoxia/Altitude. *High Alt Med Biol*.
- Incalzi, R. A., Chiappini, F., Fusco, L., Torrice, M. P., Gemma, A. & Pistelli, R. 1998. Predicting cognitive decline in patients with hypoxaemic COPD. *Respir Med*, **92**, 527-33.
- Incalzi, R. A., Gemma, A., Marra, C., Muzzolon, R., Capparella, O. & Carbonin, P. 1993. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis*, **148**, 418-24.

Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G. & Manfredi, M. 1993. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol*, **466**, 521-34.

J

- Jakobi, J. M. 2009. Twitch interpolation a valid measure with misinterpreted meaning. *J Appl Physiol (1985)*, **107**, 362-3; discussion 367-8.
- Jakobsson, P., Jorfeldt, L. & Henriksson, J. 1995. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **151**, 374-7.
- Jann, S., Gatti, A., Crespi, S., Rolo, J. & Beretta, S. 1998. Peripheral neuropathy in chronic respiratory insufficiency. *Journal of the Peripheral Nervous System*, **3**, 69-74.
- Jeffery, P. K. 2001. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **164**, S28-38.
- Jobin, J., Maltais, F., Doyon, J. F., LeBlanc, P., Simard, P. M., Simard, A. A. & Simard, C. 1998. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*, **18**, 432-7.
- Jones, P. W. 2009. Health status and the spiral of decline. *COPD*, **6**, 59-63.
- Jones, S. E., Maddocks, M., Kon, S. S., Canavan, J. L., Nolan, C. M., Clark, A. L., Polkey, M. I. & Man, W. D. 2015. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*.
- Ju, C. & Chen, R. 2014. Factors associated with impairment of quadriceps muscle function in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, **9**, e84167.
- Ju, C. R. & Chen, R. C. 2012. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, **106**, 102-8.

K

- Kao, C. C., Hsu, J. W., Bandi, V., Hanania, N. A., Kheradmand, F. & Jahoor, F. 2011. Resting energy expenditure and protein turnover are increased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism: clinical and experimental*, **60**, 1449-55.
- Karakas, E., Yildizhan, M., Karakas, O., Boyaci, F. N., Cullu, N., Cece, H., Yildiz, S. & Sak, Z. H. 2013. Examining cerebral metabolic abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients by localized proton magnetic resonance spectroscopy (MRS). *Clin Ter*, **164**, e179-82.
- Karakontaki, F., Gennimata, S. A., Palamidis, A. F., Anagnostakos, T., Kosmas, E. N., Stalikas, A., Papageorgiou, C. & Koulouris, N. G. 2013. Driving-Related Neuropsychological Performance in Stable COPD Patients. *Pulm Med*, **2013**, 297371.
- Kayacan, O., Beder, S., Deda, G. & Karnak, D. 2001. Neurophysiological changes in COPD patients with chronic respiratory insufficiency. *Acta Neurol Belg*, **101**, 160-5.

- Kent-Braun, J. A. 1997. Noninvasive measures of central and peripheral activation in human muscle fatigue. *Muscle Nerve Suppl*, **5**, S98-101.
- Kety, S. S. & Schmidt, C. F. 1948. The Effects of Altered Arterial Tensions of Carbon Dioxide and Oxygen on Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption of Normal Young Men. *J Clin Invest*, **27**, 484-92.
- Kidgell, D. J. & Pearce, A. J. 2010. Corticospinal properties following short-term strength training of an intrinsic hand muscle. *Hum Mov Sci*, **29**, 631-41.
- Kirkil, G., Tug, T., Ozel, E., Bulut, S., Tekatas, A. & Muz, M. H. 2007. The evaluation of cognitive functions with P300 test for chronic obstructive pulmonary disease patients in attack and stable period. *Clin Neurol Neurosurg*, **109**, 553-60.
- Klass, M., Baudry, S. & Duchateau, J. 2007. Voluntary activation during maximal contraction with advancing age: a brief review. *Eur J Appl Physiol*, **100**, 543-51.
- Ko, F. W. S. & Hui, D. S. C. 2012. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, **17**, 395-401.
- Koechlin, C., Maltais, F., Saey, D., Michaud, A., LeBlanc, P., Hayot, M. & Prefaut, C. 2005. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, **60**, 834-41.
- Koo, K. W., Sax, D. S. & Snider, G. L. 1975. Arterial blood gases and pH during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*, **58**, 663-70.
- Kooistra, R. D., de Ruiter, C. J. & de Haan, A. 2007. Conventionally assessed voluntary activation does not represent relative voluntary torque production. *Eur J Appl Physiol*, **100**, 309-20.
- Kramer, A. F. & Erickson, K. I. 2007. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci*, **11**, 342-8.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P. & Marsden, C. D. 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, **471**, 501-19.

L

- Lacasse, Y., Series, F., Vujovic-Zotovic, N., Goldstein, R., Bourbeau, J., Lecours, R., Aaron, S. D. & Maltais, F. 2011. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD--revised. *Respir Med*, **105**, 1331-7.
- Lagier-Tessonier, F., Balzamo, E. & Jammes, Y. 1993. Comparative effects of ischemia and acute hypoxemia on muscle afferents from tibialis anterior in cats. *Muscle Nerve*, **16**, 135-41.
- Lahousse, L., van den Bouwhuijsen, Q. J., Loth, D. W., Joos, G. F., Hofman, A., Witteman, J. C., van der Lugt, A., Brusselle, G. G. & Stricker, B. H. 2013a. Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*, **187**, 58-64.
- Lahousse, L., Vernooij, M. W., Darweesh, S. K., Akoudad, S., Loth, D. W., Joos, G. F., Hofman, A., Stricker, B. H., Ikram, M. A. & Brusselle, G. G. 2013b. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebral microbleeds. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*, **188**, 783-8.
- Lange, P., Marott, J. L., Vestbo, J., Olsen, K. R., Ingebrigtsen, T. S., Dahl, M. & Nordestgaard, B. G. 2012. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med*, **186**, 975-81.

- Langen, R. C., Gosker, H. R., Remels, A. H. & Schols, A. M. 2013. Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Biochem Cell Biol*, **45**, 2245-56.
- Langen, R. C., Korn, S. H. & Wouters, E. F. 2003. ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD. *Free Radic Biol Med*, **35**, 226-35.
- Lee, M., Gandevia, S. C. & Carroll, T. J. 2008. Cortical voluntary activation can be reliably measured in human wrist extensors using transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, **119**, 1130-8.
- Lee, M., Gandevia, S. C. & Carroll, T. J. 2009. Unilateral strength training increases voluntary activation of the opposite untrained limb. *Clin Neurophysiol*, **120**, 802-8.
- Lellouche, F., Lipes, J. & L'Her, E. 2013. Optimal oxygen titration in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role for automated oxygen delivery? *Can Respir J*, **20**, 259-61.
- Lemon, R. N. 2008. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci*, **31**, 195-218.
- Levi-Valensi, P., Weitzenblum, E., Rida, Z., Aubry, P., Braghiroli, A., Donner, C., Aprill, M., Zielinski, J. & Wurtemberger, G. 1992. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J*, **5**, 301-7.
- Levine, S., Bashir, M. H., Clanton, T. L., Powers, S. K. & Singhal, S. 2013. COPD elicits remodeling of the diaphragm and vastus lateralis muscles in humans. *J Appl Physiol (1985)*, **114**, 1235-45.
- Lewis, A., Riddoch-Contreras, J., Natanek, S. A., Donaldson, A., Man, W. D., Moxham, J., Hopkinson, N. S., Polkey, M. I. & Kemp, P. R. 2012. Downregulation of the serum response factor/miR-1 axis in the quadriceps of patients with COPD. *Thorax*, **67**, 26-34.
- Li, J. & Fei, G. H. 2013. The unique alterations of hippocampus and cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, **14**, 140.
- Li, Y. P., Chen, Y., John, J., Moylan, J., Jin, B., Mann, D. L. & Reid, M. B. 2005. TNF- α acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J*, **19**, 362-70.
- Liesker, J. J., Postma, D. S., Beukema, R. J., ten Hacken, N. H., van der Molen, T., Riemersma, R. A., van Zomeren, E. H. & Kerstjens, H. A. 2004. Cognitive performance in patients with COPD. *Respir Med*, **98**, 351-6.
- Lin, P. Y., Chen, J. J. & Lin, S. I. 2013. The cortical control of cycling exercise in stroke patients: an fNIRS study. *Hum Brain Mapp*, **34**, 2381-90.
- Locke, E., Thielke, S., Diehr, P., Wilsdon, A. G., Barr, R. G., Hansel, N., Kapur, V. K., Krishnan, J., Enright, P., Heckbert, S. R., Kronmal, R. A. & Fan, V. S. 2013. Effects of respiratory and non-respiratory factors on disability among older adults with airway obstruction: the Cardiovascular Health Study. *COPD*, **10**, 588-96.
- Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., *et al.* 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, **380**, 2095-128.

M

- Macnee, W. & Rahman, I. 1999. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **160**, S58-65.
- Maddocks, M., Jones, M., Snell, T., Connolly, B., de Wolf-Linder, S., Moxham, J. & Rafferty, G. F. 2014a. Ankle dorsiflexor muscle size, composition and force with ageing and chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Physiol*, **99**, 1078-88.
- Maddocks, M., Shrikrishna, D., Vitoriano, S., Natanek, S. A., Tanner, R. J., Hart, N., Kemp, P. R., Moxham, J., Polkey, M. I. & Hopkinson, N. S. 2014b. Skeletal muscle adiposity is associated with physical activity, exercise capacity and fibre shift in COPD. *Eur Respir J*.
- Mador, M. J. & Bozkanat, E. 2001. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, **2**, 216-24.
- Mador, M. J., Bozkanat, E. & Kufel, T. J. 2003a. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects. *Chest*, **123**, 1104-11.
- Mador, M. J., Deniz, O., Aggarwal, A. & Kufel, T. J. 2003b. Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **168**, 102-8.
- Maier, M. A., Armand, J., Kirkwood, P. A., Yang, H. W., Davis, J. N. & Lemon, R. N. 2002. Differences in the corticospinal projection from primary motor cortex and supplementary motor area to macaque upper limb motoneurons: an anatomical and electrophysiological study. *Cereb Cortex*, **12**, 281-96.
- Malaguti, C., Napolis, L. M., Villaca, D., Neder, J. A., Nery, L. E. & Dal Corso, S. 2011. Relationship between peripheral muscle structure and function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different nutritional status. *J Strength Cond Res*, **25**, 1795-803.
- Malaguti, C., Nery, L. E., Dal Corso, S., Napolis, L., De Fuccio, M. B., Castro, M. & Neder, J. A. 2006. Scaling skeletal muscle function to mass in patients with moderate-to-severe COPD. *Eur J Appl Physiol*, **98**, 482-8.
- Maltais, F., Decramer, M., Casaburi, R., Barreiro, E., Burelle, Y., Debigare, R., Dekhuijzen, P. N., Franssen, F., Gayan-Ramirez, G., Gea, J., Gosker, H. R., Gosselink, R., Hayot, M., Hussain, S. N., Janssens, W., Polkey, M. I., *et al.* 2014. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **189**, e15-62.
- Maltais, F., Simard, A. A., Simard, C., Jobin, J., Desgagnes, P. & LeBlanc, P. 1996. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, **153**, 288-93.
- Man, W. D., Natanek, S. A., Riddoch-Contreras, J., Lewis, A., Marsh, G. S., Kemp, P. R. & Polkey, M. I. 2010. Quadriceps myostatin expression in COPD. *Eur Respir J*, **36**, 686-8.
- Man, W. D. C., Kemp, P., Moxham, J. & Polkey, M. I. 2009. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clinical science (London, England : 1979)*, **117**, 251-64.
- Manto, M., Bower, J. M., Conforto, A. B., Delgado-Garcia, J. M., da Guarda, S. N., Gerwig, M., Habas, C., Hagura, N., Ivry, R. B., Marien, P., Molinari, M., Naito,

- E., Nowak, D. A., Oulad Ben Taib, N., Pelisson, D., Tesche, C. D., *et al.* 2012. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control--the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum*, **11**, 457-87.
- Mathur, S., Brooks, D. & Carvalho, C. R. 2014. Structural alterations of skeletal muscle in copd. *Front Physiol*, **5**, 104.
- Matsuo, A., Inoue, Y., Namba, K. & Chiba, H. 2011. Changes in cerebral hemoglobin indices in obstructive sleep apnea syndrome with nasal continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath*, **15**, 487-92.
- McDonough, J. E., Sanchez, P. G., Elliott, W. M., Horng, D., Gefter, W. B., Wright, A. C., Cooper, J. D. & Hogg, J. C. 2009. Small Airway Obstruction in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, **179**.
- McNicholas, W. T., Verbraecken, J. & Marin, J. M. 2013. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev*, **22**, 365-75.
- McSharry, D. G., Ryan, S., Calverley, P., Edwards, J. C. & McNicholas, W. T. 2012. Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, **17**, 1119-24.
- Meadows, G. E., O'Driscoll, D. M., Simonds, A. K., Morrell, M. J. & Corfield, D. R. 2004. Cerebral blood flow response to isocapnic hypoxia during slow-wave sleep and wakefulness. *J Appl Physiol*, **97**, 1343-8.
- Mehagnoul-Schipper, D. J., van der Kallen, B. F., Colier, W. N., van der Sluijs, M. C., van Erning, L. J., Thijssen, H. O., Oeseburg, B., Hoefnagels, W. H. & Jansen, R. W. 2002. Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Hum Brain Mapp*, **16**, 14-23.
- Mehrotra, N., Freire, A. X., Bauer, D. C., Harris, T. B., Newman, A. B., Kritchevsky, S. B. & Meibohm, B. 2010. Predictors of mortality in elderly subjects with obstructive airway disease: the PILE score. *Ann Epidemiol*, **20**, 223-32.
- Mehta, R. K. & Shortz, A. E. 2013. Obesity-related differences in neural correlates of force control. *Eur J Appl Physiol*.
- Menon, M. K., Houchen, L., Harrison, S., Singh, S. J., Morgan, M. D. & Steiner, M. C. 2012a. Ultrasound assessment of lower limb muscle mass in response to resistance training in COPD. *Respir Res*, **13**, 119.
- Menon, M. K., Houchen, L., Singh, S. J., Morgan, M. D., Bradding, P. & Steiner, M. C. 2012b. Inflammatory and satellite cells in the quadriceps of patients with COPD and response to resistance training. *Chest*, **142**, 1134-42.
- Merton, P. A. 1954. Voluntary strength and fatigue. *J Physiol*, **123**, 553-64.
- Meyer, J. S., Ishikawa, Y., Hata, T. & Karacan, I. 1987. Cerebral blood flow in normal and abnormal sleep and dreaming. *Brain Cogn*, **6**, 266-94.
- Minagawa-Kawai, Y., van der Lely, H., Ramus, F., Sato, Y., Mazuka, R. & Dupoux, E. 2011. Optical brain imaging reveals general auditory and language-specific processing in early infant development. *Cereb Cortex*, **21**, 254-61.
- Missenard, O., Mottet, D. & Perrey, S. 2008. Muscular fatigue increases signal-dependent noise during isometric force production. *Neurosci Lett*, **437**, 154-7.
- Miyamoto, O. & Auer, R. N. 2000. Hypoxia, hyperoxia, ischemia, and brain necrosis. *Neurology*, **54**, 362-71.
- Mohamed-Hussein, A. A., Hamed, S. A. & Abdel-Hakim, N. 2007. Cerebral cortical dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of transcranial magnetic stimulation. *Int J Tuberc Lung Dis*, **11**, 515-21.

- Montes de Oca, M., Loeb, E., Torres, S. H., De Sanctis, J., Hernandez, N. & Talamo, C. 2008. Peripheral muscle alterations in non-COPD smokers. *Chest*, **133**, 13-8.
- Moreland, J. D., Richardson, J. A., Goldsmith, C. H. & Clase, C. M. 2004. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, **52**, 1121-9.
- Murton, A. J. & Greenhaff, P. L. 2010. Physiological control of muscle mass in humans during resistance exercise, disuse and rehabilitation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **13**, 249-54.
- Mutin-Carnino, M., Carnino, A., Roffino, S. & Chopard, A. 2014. Effect of muscle unloading, reloading and exercise on inflammation during a head-down bed rest. *Int J Sports Med*, **35**, 28-34.

N

- Natanek, S. A., Gosker, H. R., Slot, I. G., Marsh, G. S., Hopkinson, N. S., Man, W. D., Tal-Singer, R., Moxham, J., Kemp, P. R., Schols, A. M. & Polkey, M. I. 2013. Heterogeneity of quadriceps muscle phenotype in chronic obstructive pulmonary disease (COPD); implications for stratified medicine? *Muscle Nerve*, **48**, 488-97.
- Nishimura, Y., Onoe, H., Morichika, Y., Tsukada, H. & Isa, T. 2007. Activation of parieto-frontal stream during reaching and grasping studied by positron emission tomography in monkeys. *Neurosci Res*, **59**, 243-50.
- Norcliffe, L. J., Rivera-Ch, M., Claydon, V. E., Moore, J. P., Leon-Velarde, F., Appenzeller, O. & Hainsworth, R. 2005. Cerebrovascular responses to hypoxia and hypocapnia in high-altitude dwellers. *J Physiol*, **566**, 287-94.
- Nowak, D., Bruch, M., Arnaud, F., Fabel, H., Kiessling, D., Nolte, D., Overlack, A., Rolke, M., Ulmer, W. T., Worth, H. & et al. 1990. Peripheral neuropathies in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter prevalence study. *Lung*, **168**, 43-51.
- Nussbaumer-Ochsner, Y. & Rabe, K. F. 2011. Systemic manifestations of COPD. *Chest*, **139**, 165-73.

O

- Oliviero, A., Corbo, G., Tonali, P. A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Versace, V., Valente, S. & Di Lazzaro, V. 2002. Functional involvement of central nervous system in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease A preliminary transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol*, **249**, 1232-6.
- Olopade, C., Mensah, E., Gupta, R., Huo, D., Picchiatti, D., Gratton, E. & Michalos, A. 2007. Noninvasive determination of brain tissue oxygenation during sleep in obstructive sleep apnea: A near-infrared spectroscopic approach. *Sleep*, **30**, 1747-1755.
- Oncel, C., Baser, S., Cam, M., Akdag, B., Taspinar, B. & Evyapan, F. 2010. Peripheral neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*, **7**, 11-6.
- Orozco-Levi, M., Coronell, C., Ramirez-Sarmiento, A., Lloreta, J., Martinez-Llorens, J., Galdiz, J. B. & Gea, J. 2012. Injury of peripheral muscles in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Ultrastruct Pathol*, **36**, 228-38.

- Orozco-Levi, M., Lloreta, J., Minguella, J., Serrano, S., Broquetas, J. M. & Gea, J. 2001. Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **164**, 1734-9.
- Ortapamuk, H. & Naldoken, S. 2006. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Ann Nucl Med*, **20**, 99-106.
- Orth, M., Diekmann, C., Suchan, B., Duchna, H. W., Widdig, W., Schultze-Werninghaus, G., Rasche, K. & Kotterba, S. 2008. Driving performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol*, **59 Suppl 6**, 539-47.
- Ottenheijm, C. A., Heunks, L. M., Hafmans, T., van der Ven, P. F., Benoist, C., Zhou, H., Labeit, S., Granzier, H. L. & Dekhuijzen, P. N. 2006. Titin and diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **173**, 527-34.
- Ottenheijm, C. A., Heunks, L. M., Sieck, G. C., Zhan, W. Z., Jansen, S. M., Degens, H., de Boo, T. & Dekhuijzen, P. N. 2005. Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **172**, 200-5.

P

- Palada, I., Obad, A., Bakovic, D., Valic, Z., Ivancev, V. & Dujic, Z. 2007. Cerebral and peripheral hemodynamics and oxygenation during maximal dry breath-holds. *Respir Physiol Neurobiol*, **157**, 374-81.
- Papaiordanidou, M., Billot, M., Varray, A. & Martin, A. 2014. Neuromuscular fatigue is not different between constant and variable frequency stimulation. *PLoS One*, **9**, e84740.
- Papaiordanidou, M., Guiraud, D. & Varray, A. 2010. Kinetics of neuromuscular changes during low-frequency electrical stimulation. *Muscle & nerve*, **41**, 54-62.
- Park, S. Y., Kim, S. M., Sung, J. J., Lee, K. M., Park, K. S., Kim, S. Y., Nam, H. W. & Lee, K. W. 2013. Nocturnal hypoxia in ALS is related to cognitive dysfunction and can occur as clusters of desaturations. *PLoS One*, **8**, e75324.
- Paulin, M. G. 1993. The role of the cerebellum in motor control and perception. *Brain Behav Evol*, **41**, 39-50.
- Paulson, O. B., Strandgaard, S. & Edvinsson, L. 1990. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, **2**, 161-92.
- Pearigen, P., Gwinn, R. & Simon, R. 1996. The effects in vivo of hypoxia on brain injury. *Brain Research*, **725**, 184-191.
- Pelkonen, M., Notkola, I. L., Nissinen, A., Tukiainen, H. & Koskela, H. 2006. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest*, **130**, 1129-37.
- Perrey, S. 2008. Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods*, **45**, 289-99.
- Pfeiffer, G., Kunze, K., Bruch, M., Kutzner, M., Ladurner, G., Malin, J. P. & Tackmann, W. 1990. Polyneuropathy associated with chronic hypoxaemia: prevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Neurol*, **237**, 230-3.
- Pham, N., Fazio, V., Cucullo, L., Teng, Q., Biberthaler, P., Bazarian, J. J. & Janigro, D. 2010. Extracranial sources of S100B do not affect serum levels. *PLoS One*, **5**.

- Pitsiou, G., Kyriazis, G., Hatzizisi, O., Argyropoulou, P., Mavrofridis, E. & Patakas, D. 2002. Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, **96**, 594-8.
- Pitta, F., Troosters, T., Spruit, M. A., Probst, V. S., Decramer, M. & Gosselink, R. 2005. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **171**, 972-7.
- Plant, P. J., Brooks, D., Faughnan, M., Bayley, T., Bain, J., Singer, L., Correa, J., Pearce, D., Binnie, M. & Batt, J. 2010. Cellular markers of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, **42**, 461-71.
- Plywaczewski, R., Sliwinski, P., Nowinski, A., Kaminski, D. & Zielinski, J. 2000. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest*, **117**, 679-83.
- Pollak, K. A., Swenson, J. D., Vanhaisma, T. A., Hughen, R. W., Jo, D., White, A. T., Light, K. C., Schweinhardt, P., Amann, M. & Light, A. R. 2014. Exogenously applied muscle metabolites synergistically evoke sensations of muscle fatigue and pain in human subjects. *Exp Physiol*, **99**, 368-80.
- Pomies, P., Rodriguez, J., Blaquiére, M., Sedraoui, S., Gouzi, F., Carnac, G., Laoudj-Chenivesse, D., Mercier, J., Prefaut, C. & Hayot, M. 2015. Reduced myotube diameter, atrophic signalling and elevated oxidative stress in cultured satellite cells from COPD patients. *J Cell Mol Med*, **19**, 175-86.
- Poulin, M. J. & Robbins, P. A. 1998. Influence of cerebral blood flow on the ventilatory response to hypoxia in humans. *Exp Physiol*, **83**, 95-106.
- Powers, S. K., Smuder, A. J. & Criswell, D. S. 2011. Mechanistic links between oxidative stress and disuse muscle atrophy. *Antioxid Redox Signal*, **15**, 2519-28.
- Puente-Maestu, L., Tejedor, A., Lazaro, A., de Miguel, J., Alvarez-Sala, L., Gonzalez-Aragoneses, F., Simon, C. & Agusti, A. 2012. Site of mitochondrial reactive oxygen species production in skeletal muscle of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with exercise oxidative stress. *Am J Respir Cell Mol Biol*, **47**, 358-62.
- Puig-Vilanova, E., Rodriguez, D. A., Lloreta, J., Ausin, P., Pascual-Guardia, S., Broquetas, J., Roca, J., Gea, J. & Barreiro, E. 2014. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer. *Free Radic Biol Med*, **79C**, 91-108.

Q

- Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pedersen, O. F., Peslin, R. & Yernault, J. C. 1993. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*, **16**, 5-40.

R

- Rabe, K. F., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P. J., Buist, S. A., Calverley, P., Fukuchi, Y., Jenkins, C., Rodriguez-Roisin, R., van Weel, C. & Zielinski, J. 2007. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

- pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, **176**, 532-55.
- Rabinovich, R. A., Bastos, R., Ardite, E., Llinas, L., Orozco-Levi, M., Gea, J., Vilaro, J., Barbera, J. A., Rodriguez-Roisin, R., Fernandez-Checa, J. C. & Roca, J. 2007. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index. *Eur Respir J*, **29**, 643-50.
- Reeves, R. H., Yao, J., Crowley, M. R., Buck, S., Zhang, X., Yarowsky, P., Gearhart, J. D. & Hilt, D. C. 1994. Astrocytosis and axonal proliferation in the hippocampus of S100b transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **91**, 5359-63.
- Reid, M. B. & Li, Y. P. 2001. Cytokines and oxidative signalling in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*, **171**, 225-32.
- Remels, A. H., Gosker, H. R., Langen, R. C. & Schols, A. M. 2013. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol (1985)*, **114**, 1253-62.
- Richalet, J. P. 2010. Operation Everest III: COMEX '97. *High Alt Med Biol*, **11**, 121-32.
- Robles, P. G., Mathur, S., Janaudis-Ferreira, T., Dolmage, T. E., Goldstein, R. S. & Brooks, D. 2011. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, **31**, 11-24.
- Robles, P. G., Sussman, M. S., Naraghi, A., Brooks, D., Goldstein, R. S., White, L. M. & Mathur, S. 2014. Intramuscular Fat Infiltration Contributes to Impaired Muscle Function in COPD. *Med Sci Sports Exerc*.
- Rodriguez-Roisin, R., Drakulovic, M., Rodriguez, D. A., Roca, J., Barbera, J. A. & Wagner, P. D. 2009. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol (1985)*, **106**, 1902-8.
- Rodriguez-Roisin, R., Llufriu, S. & Fabbri, L. M. 2013. Changes in your breathing can change your brain. *Am J Respir Crit Care Med*, **188**, 763-4.
- Rodriguez, D. A., Kalko, S., Puig-Vilanova, E., Perez-Olabarria, M., Falciani, F., Gea, J., Cascante, M., Barreiro, E. & Roca, J. 2012. Muscle and blood redox status after exercise training in severe COPD patients. *Free Radic Biol Med*, **52**, 88-94.
- Roig, M., Eng, J. J., MacIntyre, D. L., Road, J. D. & Reid, W. D. 2011a. Deficits in muscle strength, mass, quality, and mobility in people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, **31**, 120-4.
- Roig, M., Eng, J. J., Macintyre, D. L., Road, J. D. & Reid, W. D. 2011b. Postural Control Is Impaired in People with COPD: An Observational Study. *Physiother Can*, **63**, 423-31.
- Rom, O., Kaisari, S., Aizenbud, D. & Reznick, A. Z. 2012. Identification of possible cigarette smoke constituents responsible for muscle catabolism. *J Muscle Res Cell Motil*, **33**, 199-208.
- Rotto, D. M. & Kaufman, M. P. 1988. Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *J Appl Physiol (1985)*, **64**, 2306-13.
- Ryu, C. W., Jahng, G. H., Choi, C. W., Rhee, H. Y., Kim, M. J., Kim, S. M., Kim, E. J. & Choi, W. S. 2013. Microstructural change of the brain in chronic obstructive pulmonary disease: a voxel-based investigation by MRI. *COPD*, **10**, 357-66.

S

- Sacco, P., Thickbroom, G. W., Thompson, M. L. & Mastaglia, F. L. 1997. Changes in corticomotor excitation and inhibition during prolonged submaximal muscle contractions. *Muscle Nerve*, **20**, 1158-66.
- Saey, D., Debigare, R., LeBlanc, P., Mador, M. J., Cote, C. H., Jobin, J. & Maltais, F. 2003. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **168**, 425-30.
- Saey, D., Lemire, B. B., Gagnon, P., Bombardier, E., Tupling, A. R., Debigare, R., Cote, C. H. & Maltais, F. 2011. Quadriceps metabolism during constant workrate cycling exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol (1985)*, **110**, 116-24.
- Salik, Y., Ozalevli, S. & Cimrin, A. H. 2007. Cognitive function and its effects on the quality of life status in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Gerontol Geriatr*, **45**, 273-80.
- Samolski, D., Tarrega, J., Anton, A., Mayos, M., Marti, S., Farrero, E. & Guell, R. 2010. Sleep hypoventilation due to increased nocturnal oxygen flow in hypercapnic COPD patients. *Respirology*, **15**, 283-8.
- Sandri, M., Sandri, C., Gilbert, A., Skurk, C., Calabria, E., Picard, A., Walsh, K., Schiaffino, S., Lecker, S. H. & Goldberg, A. L. 2004. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*, **117**, 399-412.
- Sari, A., Oshata, S., Toriumi, T., Yamashita, S., Kojima, S., Kakumoto, S. & Yonei, A. 1992. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in patients with COPD on mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, **18**, 455-8.
- Sato, H., Yahata, N., Funane, T., Takizawa, R., Katura, T., Atsumori, H., Nishimura, Y., Kinoshita, A., Kiguchi, M., Koizumi, H., Fukuda, M. & Kasai, K. 2013. A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *Neuroimage*, **83**, 158-73.
- Schakman, O., Kalista, S., Barbe, C., Loumaye, A. & Thissen, J. P. 2013. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*, **45**, 2163-72.
- Schiaffino, S. & Mammucari, C. 2011. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle*, **1**, 4.
- Schou, L., Ostergaard, B., Rasmussen, L. S., Rydahl-Hansen, S. & Phanareth, K. 2012. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease--a systematic review. *Respir Med*, **106**, 1071-81.
- Sen, J. & Belli, A. 2007. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res*, **85**, 1373-80.
- Sergi, G., Coin, A., Marin, S., Vianello, A., Manzan, A., Peruzza, S., Inelmen, E. M., Busetto, L., Mulone, S. & Enzi, G. 2006. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, **100**, 1918-24.
- Seymour, J. M., Spruit, M. A., Hopkinson, N. S., Natanek, S. A., Man, W. D. C., Jackson, A., Gosker, H. R., Schols, A. M. W. J., Moxham, J., Polkey, M. I. & Wouters, E. F. M. 2010. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*, **36**, 81-8.
- Seymour, J. M., Ward, K., Raffique, A., Steier, J. S., Sidhu, P. S., Polkey, M. I., Moxham, J. & Rafferty, G. F. 2012. Quadriceps and ankle dorsiflexor strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve*, **46**, 548-54.

- Seymour, J. M., Ward, K., Sidhu, P. S., Puthuchery, Z., Steier, J., Jolley, C. J., Rafferty, G., Polkey, M. I. & Moxham, J. 2009. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax*, **64**, 418-423.
- Shapiro, S. D. & Ingenito, E. P. 2005. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol*, **32**, 367-72.
- Shapiro, W., Wasserman, A. J., Baker, J. P. & Patterson, J. L., Jr. 1970. Cerebrovascular response to acute hypocapnic and eucapnic hypoxia in normal man. *J Clin Invest*, **49**, 2362-8.
- Shim, T. S., Lee, J. H., Kim, S. Y., Lim, T. H., Kim, S. J., Kim, D. S. & Kim, W. D. 2001. Cerebral metabolic abnormalities in COPD patients detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Chest*, **120**, 1506-13.
- Shrikrishna, D., Patel, M., Tanner, R. J., Seymour, J. M., Connolly, B. A., Puthuchery, Z. A., Walsh, S. L., Bloch, S. A., Sidhu, P. S., Hart, N., Kemp, P. R., Moxham, J., Polkey, M. I. & Hopkinson, N. S. 2012. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J*, **40**, 1115-22.
- Sidhu, S. K., Bentley, D. J. & Carroll, T. J. 2009a. Cortical voluntary activation of the human knee extensors can be reliably estimated using transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve*, **39**, 186-96.
- Sidhu, S. K., Bentley, D. J. & Carroll, T. J. 2009b. Locomotor exercise induces long-lasting impairments in the capacity of the human motor cortex to voluntarily activate knee extensor muscles. *J Appl Physiol (1985)*, **106**, 556-65.
- Sidhu, S. K., Weavil, J. C., Venturelli, M., Garten, R. S., Rossman, M. J., Richardson, R. S., Gmelch, B. S., Morgan, D. E. & Amann, M. 2014. Spinal mu-opioid receptor-sensitive lower limb muscle afferents determine corticospinal responsiveness and promote central fatigue in upper limb muscle. *J Physiol*, **592**, 5011-24.
- Sillen, M. J., Franssen, F. M., Delbressine, J. M., Vaes, A. W., Wouters, E. F. & Spruit, M. A. 2014a. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and quadriceps muscle weakness: response from the authors. *Thorax*, **69**, 953-4.
- Sillen, M. J., Franssen, F. M., Delbressine, J. M., Vaes, A. W., Wouters, E. F. & Spruit, M. A. 2014b. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and quadriceps muscle weakness: results from the DICES trial. *Thorax*, **69**, 525-31.
- Simoneau, E. M., Billot, M., Martin, A. & Van Hoecke, J. 2009. Antagonist mechanical contribution to resultant maximal torque at the ankle joint in young and older men. *J Electromyogr Kinesiol*, **19**, e123-31.
- Sinden, N. J. & Stockley, R. A. 2010. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax*, **65**, 930-6.
- Singh, B., Parsaik, A. K., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Scanlon, P. D., Geda, Y. E., Pankratz, V. S., Christianson, T., Yawn, B. P. & Petersen, R. C. 2013. Chronic obstructive pulmonary disease and association with mild cognitive impairment: the Mayo Clinic Study of Aging. *Mayo Clin Proc*, **88**, 1222-30.
- Sinha, S., Kumar, V., Jagannathan, N. R. & Pandey, R. M. 2009. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain to study the cerebral metabolic abnormalities in COPD patients: a case control study in north India. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, **51**, 15-9.

- Smith, S. A. 2014. No pain, no gain: somatosensation from skeletal muscle. *Exp Physiol*, **99**, 340-1.
- Soler-Cataluna, J. J., Martinez-Garcia, M. A., Roman Sanchez, P., Salcedo, E., Navarro, M. & Ochando, R. 2005. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, **60**, 925-31.
- Spruit, M. A., Gosselink, R., Troosters, T., De Paepe, K. & Decramer, M. 2002. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J*, **19**, 1072-8.
- Strangman, G., Culver, J. P., Thompson, J. H. & Boas, D. A. 2002. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*, **17**, 719-31.
- Subudhi, A. W., Fan, J. L., Evero, O., Bourdillon, N., Kayser, B., Julian, C. G., Lovering, A. T. & Roach, R. C. 2014. AltitudeOmics: Effect of ascent and acclimatization to 5260 m on regional cerebral oxygen delivery. *Exp Physiol*.
- Swallow, E. B., Reyes, D., Hopkinson, N. S., Man, W. D., Porcher, R., Cetti, E. J., Moore, A. J., Moxham, J. & Polkey, M. I. 2007. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, **62**, 115-20.

T

- Taylor, J. L. 2009. Point: the interpolated twitch does/does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. *J Appl Physiol (1985)*, **107**, 354-5.
- Temesi, J., Gruet, M., Rupp, T., Verges, S. & Millet, G. Y. 2014. Resting and active motor thresholds versus stimulus-response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. *J Neuroeng Rehabil*, **11**, 40.
- Thakur, N., Blanc, P. D., Julian, L. J., Yelin, E. H., Katz, P. P., Sidney, S., Iribarren, C. & Eisner, M. D. 2010. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, **5**, 263-9.
- Theriault, M. E., Pare, M. E., Lemire, B. B., Maltais, F. & Debigare, R. 2014. Regenerative defect in vastus lateralis muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, **15**, 35.
- Theriault, M. E., Pare, M. E., Maltais, F. & Debigare, R. 2012. Satellite cells senescence in limb muscle of severe patients with COPD. *PLoS One*, **7**, e39124.
- Todd, G., Taylor, J. L. & Gandevia, S. C. 2003. Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, **551**, 661-71.

V

- Vagaggini, B., Costa, F., Antonelli, S., De Simone, C., De Cusatis, G., Martino, F., Santerini, S. & Paggiaro, P. 2009. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respir Med*, **103**, 1224-30.

- Valli, G., Barbieri, S., Sergi, P., Fayoumi, Z. & Berardinelli, P. 1984. Evidence of motor neuron involvement in chronic respiratory insufficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **47**, 1117-21.
- van de Boel, C., Mattijssen-Verdonschot, C., van Melick, P. P., Spruit, M. A., Franssen, F. M., Wouters, E. F., Schols, A. M. & Rutten, E. P. 2014. Quality of dietary intake in relation to body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for pulmonary rehabilitation. *Eur J Clin Nutr*, **68**, 159-65.
- Van de Ven, M. J., Colier, W. N., Van der Sluijs, M. C., Kersten, B. T., Oeseburg, B. & Folgering, H. 2001. Ventilatory and cerebrovascular responses in normocapnic and hypercapnic COPD patients. *Eur Respir J*, **18**, 61-8.
- van Dijk, E. J., Vermeer, S. E., de Groot, J. C., van de Minkelis, J., Prins, N. D., Oudkerk, M., Hofman, A., Koudstaal, P. J. & Breteler, M. M. 2004. Arterial oxygen saturation, COPD, and cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **75**, 733-6.
- van Duinen, H., Renken, R., Maurits, N. M. & Zijdewind, I. 2008. Relation between muscle and brain activity during isometric contractions of the first dorsal interosseus muscle. *Hum Brain Mapp*, **29**, 281-99.
- Van Eldik, L. J. & Wainwright, M. S. 2003. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restorative neurology and neuroscience*, **21**, 97-108.
- van Gestel, A. J., Clarenbach, C. F., Stowhas, A. C., Teschler, S., Russi, E. W., Teschler, H. & Kohler, M. 2012. Prevalence and prediction of exercise-induced oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, **84**, 353-9.
- Van Helvoort, H. A., Heijdra, Y. F., Thijs, H. M., Vina, J., Wanten, G. J. & Dekhuijzen, P. N. 2006. Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc*, **38**, 1543-52.
- Vannucci, R. C., Towfighi, J., Brucklacher, R. M. & Vannucci, S. J. 2001. Effect of extreme hypercapnia on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Pediatr Res*, **49**, 799-803.
- Vermeeren, M. A., Schols, A. M. & Wouters, E. F. 1997. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J*, **10**, 2264-9.
- Vernooy, J. H., Kucukaycan, M., Jacobs, J. A., Chavannes, N. H., Buurman, W. A., Dentener, M. A. & Wouters, E. F. 2002. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*, **166**, 1218-24.
- Vila, A., Reymond, F., Paramelle, B., Stoebner, P., Ouvrard-Hernandez, A. M., Muller, P. & Pollak, P. 1986. [Neuropathies and chronic respiratory insufficiency: electrophysiologic study]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, **15**, 331-40.
- Vilaro, J., Rabinovich, R., Gonzalez-deSuso, J. M., Troosters, T., Rodriguez, D., Barbera, J. A. & Roca, J. 2009. Clinical assessment of peripheral muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Phys Med Rehabil*, **88**, 39-46.
- Villeneuve, S., Pepin, V., Rahayel, S., Bertrand, J. A., Delorimier, M., Rizk, A., Desjardins, C., Parenteau, S., Beaucage, F., Joncas, S., Monchi, O. & Gagnon, J.

- F. 2012. Mild Cognitive Impairment in Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Preliminary Study. *Chest*.
- Vivodtzev, I., Flore, P., Levy, P. & Wuyam, B. 2008. Voluntary activation during knee extensions in severely deconditioned patients with chronic obstructive pulmonary disease: benefit of endurance training. *Muscle Nerve*, **37**, 27-35.
- Vogiatzis, I., Louvaris, Z., Habazettl, H., Andrianopoulos, V., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P. D. & Zakynthinos, S. 2013. Cerebral cortex oxygen delivery and exercise limitation in patients with COPD. *Eur Respir J*, **41**, 295-301.
- Vogiatzis, I., Simoes, D. C., Stratakos, G., Kourepini, E., Terzis, G., Manta, P., Athanasopoulos, D., Roussos, C., Wagner, P. D. & Zakynthinos, S. 2010. Effect of pulmonary rehabilitation on muscle remodelling in cachectic patients with COPD. *Eur Respir J*, **36**, 301-10.
- Voorrips, L. E., Ravelli, A. C., Dongelmans, P. C., Deurenberg, P. & Van Staveren, W. A. 1991. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc*, **23**, 974-9.
- Vos, P. E., Lamers, K. J., Hendriks, J. C., van Haaren, M., Beems, T., Zimmerman, C., van Geel, W., de Reus, H., Biert, J. & Verbeek, M. M. 2004. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*, **62**, 1303-10.

W

- Wagner, P. D. 2006. Skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease: deconditioning, or myopathy? *Respirology*, **11**, 681-6.
- Wagner, P. D. 2008. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J*, **31**, 492-501.
- Walsh, J. R., Morris, N. R., McKeough, Z. J., Yerkovich, S. T. & Paratz, J. D. 2014. A simple clinical measure of quadriceps muscle strength identifies responders to pulmonary rehabilitation. *Pulm Med*, **2014**, 782702.
- Weill, A., Vallier, N., Salanave, B., Bourrel, B., Cayla, M., Suarez, C., Ricordeau, P. & Allemand, H. 2006. *Fréquence des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du Régime général de l'Assurance maladie en 2004*, Pratique et organisations des soins.
- Weitzenblum, E. & Chaouat, A. 2004. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev*, **8**, 281-94.
- Whitton, F., Jobin, J., Simard, P. M., Leblanc, P., Simard, C., Bernard, S., Belleau, R. & Maltais, F. 1998. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*, **30**, 1467-74.
- WHO 2008. World Health Statistics 2008. *World Health Organization*.
- Willie, C. K., Macleod, D. B., Shaw, A. D., Smith, K. J., Tzeng, Y. C., Eves, N. D., Ikeda, K., Graham, J., Lewis, N. C., Day, T. A. & Ainslie, P. N. 2012. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol*, **590**, 3261-75.
- Wilson, M. H., Edsell, M. E., Davagnanam, I., Hirani, S. P., Martin, D. S., Levett, D. Z., Thornton, J. S., Golay, X., Strycharczuk, L., Newman, S. P., Montgomery, H. E., Grocott, M. P. & Imray, C. H. 2011. Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxia--an ultrasound and MRI study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal*

of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, **31**, 2019-29.

- Wolff, C. B. 2000. Cerebral blood flow and oxygen delivery at high altitude. *High Alt Med Biol*, **1**, 33-8.
- Wolff, C. B., Barry, P. & Collier, D. J. 2002. Cardiovascular and respiratory adjustments at altitude sustain cerebral oxygen delivery -- Severinghaus revisited. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, **132**, 221-9.
- Wuyam, B., Payen, J. F., Levy, P., Bensaidane, H., Reutenauer, H., Le Bas, J. F. & Benabid, A. L. 1992. Metabolism and aerobic capacity of skeletal muscle in chronic respiratory failure related to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, **5**, 157-62.

Y

- Yildiz, S., Kaya, I., Cece, H., Gencer, M., Ziylan, Z., Yalcin, F. & Turksoy, O. 2012. Impact of COPD exacerbation on cerebral blood flow. *Clin Imaging*, **36**, 185-90.

Z

- Zanchet, R. C. & Viegas, C. A. 2006. Nocturnal desaturation: predictors and the effect on sleep patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant mild daytime hypoxemia. *J Bras Pneumol*, **32**, 207-12.
- Zhang, H., Wang, X., Lin, J., Sun, Y., Huang, Y., Yang, T., Zheng, S., Fan, M. & Zhang, J. 2012. Grey and white matter abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *BMJ Open*, **2**, e000844.
- Zhang, H., Wang, X., Lin, J., Sun, Y., Huang, Y., Yang, T., Zheng, S., Fan, M. & Zhang, J. 2013. Reduced regional gray matter volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a voxel-based morphometry study. *AJNR Am J Neuroradiol*, **34**, 334-9.
- Zheng, G. Q., Wang, Y. & Wang, X. T. 2008. Chronic hypoxia-hypercapnia influences cognitive function: a possible new model of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Hypotheses*, **71**, 111-3.
- Zhou, L., Yuan, C., Zhang, J., Yu, R., Huang, M., Adcock, I. M. & Yao, X. 2013. Circulating leptin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiration*, **86**, 512-22.
- Zhou, Q., Cao, B., Niu, L., Cui, X., Yu, H., Liu, J., Li, H. & Li, W. 2010. Effects of permissive hypercapnia on transient global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Anesthesiology*, **112**, 288-97.
- Zuo, L., Nogueira, L. & Hogan, M. C. 2011. Effect of pulmonary TNF-alpha overexpression on mouse isolated skeletal muscle function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **301**, R1025-31.
- Zysman, M., Patout, M., Miravittles, M., van der Molen, T., Lokke, A., Hausen, T., Didier, A., Cuvelier, A. & Roche, N. 2014. COPD and perception of the new GOLD document in Europe. Workshop from the Societe de pneumologie de langue francaise (SPLF). *Revue Des Maladies Respiratoires*, **31**, 499-510.

Annexes

5. Liste des annexes

- ❖ Annexe 1 : documents complémentaires de l'étude 2 - Motor cortex hypoexcitability and hypoactivation in COPD patients with peripheral muscle weakness.

- ❖ Annexe 2 : documents complémentaires de l'étude 4 - Brain damage and motor cortex impairment in COPD: implication of non-rapid-eye movement sleep desaturation.

5.1. Annexe 1 : documents complémentaires de l'étude 2

Methods

EMG recordings

The surface EMG activity of the vastus medialis, rectus femoris and biceps femoris was recorded throughout the protocol with Biopac technology (Biopac MP100, Biopac Systems, Santa Barbara, CA, USA). Bipolar, silver chloride, square surface electrodes with a 9-mm diameter were used (Contrôle Graphique Médical, Brie-Compte-Robert, France). In order to minimize impedance ($<5\text{ k}\Omega$), the skin was shaved, abraded, and cleaned with alcohol. Two electrodes were set at the middle belly of the vastus medialis, rectus femoris and long head of the biceps femoris muscles of the dominant leg with an interelectrode distance of 2 cm. The reference electrode was placed on the opposite patella. The EMG signal was amplified ($\times 1000$) and recorded at a sample frequency of 4096 Hz.

Femoral nerve stimulation

Femoral nerve stimulation was used to measure peripheral voluntary activation, spinal excitability, muscle excitability and muscle contractility. The femoral nerve of the dominant leg was stimulated with a constant-current, high voltage stimulator (DS7AH, Digitimer, Hertfordshire, UK). Rectangular monophasic pulses of 500 μs were used. The anode, a self adhesive electrode (10 x 5 cm), was placed over the greater trochanter. The cathode, a ball electrode covered with damp foam, was placed over the participant's femoral triangle (Scarpa), 3 to 5 cm below the inguinal ligament. To determine optimal location, the cathode was moved in small amounts while delivering pulses at 50 mA until the highest M-wave response was obtained over the vastus medialis with the smallest possible response over the antagonist biceps femoris. Then markers were set over the participant to maintain the anode position. A recruitment curve was performed at rest to determine the maximal stimulation intensity. One pulse was delivered on the femoral nerve every 10 s, with the intensity beginning at 50 mA and increasing from 10 mA until no further increase in twitch mechanical response and M-wave amplitude occurred. The maximal intensity at which maximal M-wave amplitude was reached was further increased by 10% (supramaximal intensity noted

I_{Mmax}) to ensure synchronous recruitment of all motor units (Papaiordanidou et al., 2014). I_{Mmax} was used to evoke M-wave at rest (Mmax) and during maximal voluntary contraction to deliver double twitch pulses (doublet) at 100 Hz. Subsequently to the I_{Mmax} determination, the intensity where the maximum H-reflex was obtained was carefully sought. This intensity was used to evoke H-reflex at rest (Hmax).

Transcranial magnetic stimulation

Single transcranial magnetic stimulation (TMS) pulses of 1-ms duration were delivered over the motor cortex using a Magstim 200 (Magstim Co., Whitland, UK). During the settings, TMS pulses were delivered during isometric submaximal voluntary contraction at 10% of the maximal quadriceps torque, because facilitation is often necessary to obtain motor evoked potential (MEP) on the lower limbs (Papaiordanidou et al., 2014, Sacco et al., 1997). The figure-of-eight coil was held over the contralateral motor cortex at the optimum scalp position to elicit MEP responses in the contralateral vastus medialis muscle. The contralateral motor cortex was first localized thanks to the 10-10 EEG system (C3 point for right limb stimulation, C4 point for left limb stimulation). Then, the coil was moved in small amounts until the highest MEP response on the vastus medialis was obtained with suprathreshold stimuli, in order to determine the optimal coil location. Then markers were positioned over the participant and over the coil to maintain the coil location. After that, a recruitment curve was performed during voluntary contraction, at 10% of the maximal quadriceps torque, in order to determine the maximal intensity (noted I_{MEP}) (Temesi et al., 2014). One pulse was delivered every 10 s with increasing the intensity in steps of 2% until the highest response was obtained. At least three pulses were delivered at each intensity level to check for reproducibility. The maximal intensity was defined as the intensity where the highest MEP amplitude was obtained over the vastus medialis. The defined maximal intensity was this used during the protocol to elicit MEP responses during maximal voluntary contractions, in order to assess cortico-spinal excitability and primary motor cortex activation. The primary motor cortex activation (Cortical VA) was calculated according to the method developed by Todd et al. (Todd et al., 2003) based on the estimated resting twitch and adapted for the quadriceps muscles (Sidhu et al., 2009a).

Results

Table 4. Comparison between healthy controls and patients with COPD as a whole

	Controls n=20	COPD n=40	p-value
Gender, M/F	10/10	21/19	-
Age, yrs	61.3 (2.17)	61.7 (1.73)	0.97
Weight, kg	72 (2.59)	73 (3.96)	0.89
BMI, kg.m ⁻²	25.4 (0.76)	26.4 (1.26)	0.46
FEV ₁ , L	3.12 (0.2)	1.3 (0.11)	<0.001
FEV ₁ , % pred	113.9 (3.2)	49.6 (3.66)	<0.001
FEV ₁ /FVC, %	73.8 (4.59)	50.2 (2.75)	<0.001
QMVC, Nm	150.3 (15.7)	99 (10.4)	<0.05
QPt, Nm	43.1 (3.71)	33.5 (3.32)	<0.05
VA _{peripheral}	93 (1)	93.1 (1.32)	0.94
VA _{cortical} , %	89.8 (1.02)	85.7 (3.11)	0.26
Mmax amplitude, mV	3.94 (0.38)	3.32 (0.5)	0.36
Mmax lat, ms	5.7 (0.27)	6.15 (0.25)	0.38
Hmax/Mmax	0.188 (0.027)	0.26 (0.029)	0.34
Hmax lat, ms	16.63 (0.54)	18.98 (0.59)	<0.01
MEP/Mmax	0.374 (0.021)	0.34 (0.045)	0.68
CMCT, ms	20.3 (0.56)	20.2 (0.54)	0.59
CSP, ms	75.6 (7.2)	103 (4.43)	<0.001

BMI: Body Mass Index, FEV₁: Force Expiratory Volume in 1 s, FVC: Force Vital Capacity, QMVC: quadriceps maximal voluntary torque, QPt: quadriceps peak twitch, Cortical VA: primary motor cortex activation, Mmax amplitude: amplitude of the maximal M-wave, Mmax lat: latency of the maximal M-wave, Hmax/Mmax: amplitude of the maximal H-wave normalized with respect to the maximal M-wave, Hmax – Mmax lat: latency of the maximal H-wave minus the latency of the maximal M-wave, MEP/Mmax: amplitude of the maximal motor evoked potential normalized with respect

to the maximal M-wave amplitude, CMCT: central motor conduction time, CSP: cortical silent period

5.2. Annexe 2 : documents complémentaires de l'étude 4

Methods

Serum S100B measurement

Serum was obtained by centrifuging the blood samples for 10 min at 4000 rpm, and was kept frozen at -80°C until studied. Serum samples were analyzed for human S100B using commercial enzyme-linked immunoabsorbent assays kits (EMD Millipore, Billerica, MA, USA). The assays were performed in duplicate following the manufacturer's instructions. 50µL of diluted standard, quality controls, and serum samples were incubated onto an antibody-coated microplate and incubated for 2 h on an orbital microplate shaker at 500 rpm. The wells were then washed 5 times with 300 µL of wash buffer. Then, 100 µL of antibody solution was added to each well and incubated for 90 min, with shaking at 500 rpm. After 5 washes, 100 µL of conjugate was added and the plate was incubated for 30 min, with shaking at 500 rpm. After 5 washes, 100 µL of substrate solution was coated and the plate incubated for a further 15 min in the dark. Then, 100 µL of stop solution was added and the absorbance was measured at 450 nm on a spectrophotometer. The S100B levels were determined using a standard curve of S100B. Mean coefficient variation was $3.4 \pm 2.6\%$ between duplicates. To minimize assay variation, the same analyst analyzed all serum samples on the same day in the same laboratory batch. S100B concentrations are expressed in pg/mL and the limit of detection was 2.74 pg/mL.

Neuromuscular excitability and activation

Peripheral nerve stimulation was used to measure peripheral voluntary activation (peripheral VA), muscle contractility (peak twitch), muscle excitability (M-wave) and spinal excitability (H-wave). The femoral nerve of the dominant leg was stimulated with a constant-current, high voltage stimulator (DS7AH, Digitimer, Hertfordshire, UK). The anode, a self-adhesive electrode (10 x 5 cm), was placed over the greater trochanter.

The cathode, a ball electrode covered with damp foam, was placed over the femoral triangle (Scarpa), 3 to 5 cm below the inguinal ligament. To determine the optimal location, the cathode was moved by small amounts while delivering pulses at 50 mA until the highest M-wave response was obtained over the vastus medialis. Markers were then set to maintain the anode position. A recruitment curve was performed at rest to determine which intensities to use during the protocol to elicit maximal M-waves (Mmax) and H-waves (Hmax). To determine the Mmax intensity, one pulse was delivered to the femoral nerve every 10 s, with the intensity beginning at 50 mA and increasing by 10 mA until no further increase in twitch mechanical response and M-wave amplitude occurred. The maximal intensity at which maximal M-wave amplitude was reached was further increased by 10% (denoted supramaximal intensity) to ensure synchronous recruitment of all motor units. The supramaximal intensity was used to evoke M-wave at rest (Mmax) and during maximal voluntary contraction to deliver double-twitch pulses (doublet) at 100 Hz. Subsequent to Mmax intensity determination, the intensity at which the highest H-wave was observed was carefully sought (I_{Hmax}) using 2-mA increments. This intensity was used to evoke H-waves at rest (Hmax).

Transcranial magnetic stimulation was used to measure cortical voluntary activation (cortical VA) and corticospinal excitability. Single transcranial magnetic stimulation (TMS) pulses of 1-ms duration were delivered over the motor cortex using a Magstim 200 (Magstim Co., Whitland, UK). During the settings, TMS pulses were delivered during the course of an isometric submaximal voluntary contraction at 10% of the maximal quadriceps torque, because facilitation is often necessary to obtain a motor evoked potential (MEP) on the lower limb^{1, 2}. The figure-of-eight coil was held over the contralateral motor cortex in the optimum scalp position to elicit MEP responses in the controlateral vastus medialis muscle. The contra-leteral motor cortex was first localized using the 10-10 EEG system (C3 point for right limb stimulation, C4 point for left limb stimulation). Then, the coil was moved by small amounts until the highest MEP response was obtained at 80% of the maximal stimulator power output. Markers were positioned over the scalp and over the coil to maintain the coil location. After that, a recruitment curve was performed during voluntary contraction at 10% of the maximal quadriceps torque in order to determine the maximal intensity³. One pulse was delivered every 10 s with increasing intensity in steps of 2% until the highest response was obtained. A minimum of three pulses was delivered at each intensity to

ensure reproducibility. The intensity at which the highest MEP was observed was then used during the protocol to assess cortical VA and corticospinal excitability.

Résumé

Implication du système nerveux central dans la faiblesse musculaire périphérique du patient atteint de broncho-pneumopathie chronique obstructive

La faiblesse des muscles périphériques, définie par une diminution de la force maximale volontaire en dehors de tout état de fatigue neuromusculaire, est une complication fréquente de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). La force maximale volontaire dépend à la fois des propriétés musculaires périphériques (*i.e.* volume et architecture musculaire, qualités contractiles) et de la capacité du système nerveux à activer le muscle maximale. Dans la BPCO, plusieurs travaux ont souligné l'existence paradoxale d'une perte de force maximale volontaire sans altérations musculaires périphériques et sans qu'un déficit d'activation volontaire n'ait clairement été identifié. Pourtant, les patients atteints de BPCO présentent de nombreuses altérations du système nerveux, compatibles avec une capacité d'activation volontaire altérée.

L'objectif de ce travail de thèse était donc de tester l'implication du système nerveux dans la faiblesse musculaire de la BPCO et d'en déterminer les mécanismes sous-jacents.

Au cours de nos travaux, nous avons mis en évidence une activité corticale diminuée dans la BPCO lors de contractions maximales et sous-maximales volontaires. Nous avons par ailleurs rapporté une perte d'excitabilité du cortex moteur et un déficit d'activation volontaire spécifique aux patients atteints de faiblesse musculaire. Ces résultats sont en accord avec une implication des altérations cérébrales dans la faiblesse musculaire périphérique de la BPCO. Nous sommes ensuite parvenus à identifier une origine potentielle des altérations cérébrales : les désaturations en O₂ au cours du sommeil avec mouvements non-rapides des yeux (NREM). Cette hypothèse a été corroborée par l'observation d'un niveau d'activation volontaire réduit chez les patients désatureurs en sommeil NREM. En revanche, aucune répercussion significative n'a pu être observée sur la force maximale volontaire de ces patients, suggérant l'existence d'un mécanisme compensatoire.

In fine, nos résultats constituent une avancée importante dans la compréhension du phénomène de faiblesse musculaire, classiquement attribué à la seule perte de masse musculaire. L'implication du système nerveux central dans la faiblesse musculaire ouvre notamment la voie à de nouvelles modalités de prise en charge par des approches spécifiques, dans l'optique de lutter contre la faiblesse musculaire et ses multiples répercussions négatives dans la vie du patient atteint de BPCO.

Mots clés : excitabilité cortico-spinale, commande motrice volontaire, dysfonction cérébrale, stimulation magnétique transcrânienne, spectroscopie proche infrarouge, réhabilitation respiratoire.

Abstract

Involvement of central nervous system in peripheral muscle weakness of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Peripheral muscle weakness, as defined by a reduced voluntary strength outside any state of neuromuscular fatigue, is a common complication of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Maximal voluntary strength is determined by both peripheral muscle properties (i.e. muscle volume and architecture, contractile quality) and the nervous system's ability to activate the muscle maximally. In COPD, many studies highlighted the paradoxical existence of maximal voluntary strength loss without any peripheral muscle impairment, and without a clearly identified voluntary activation deficit. However, patients with COPD exhibited several nervous system alterations compatible with a reduced maximal voluntary activation capacity.

The aim of this thesis was to test the nervous system implication in COPD muscle weakness and to determine the involved mechanisms.

As major results, we found a reduced cortical activity in COPD during maximal and sub-maximal voluntary contractions. Furthermore, we reported reduced motor cortex excitability and voluntary activation deficit, specifically in patients with muscle weakness. These results are in accordance with an involvement of cortical alterations in COPD muscle weakness. Then, we indentified a potential origin for cortical alterations: O₂ desaturation during non-rapid eye movement (NREM) sleep. This hypothesis has been corroborated by the observation of a reduced voluntary activation in patients with NREM sleep desaturation. However, no significant repercussion could have been observed on maximal voluntary strength in these patients, suggesting a compensatory mechanism.

Our results are an important step forward in understanding the COPD muscle weakness that was classically attributed to loss of muscle mass only. The involvement of the central nervous system in COPD muscle weakness also brings about new patient care opportunities via tailored approaches, in order to fight against muscle weakness and its deleterious consequences on a patient's life.

Keywords: corticospinal excitability, central motor drive, brain impairment, magnetic transcranial stimulation, near infrared spectroscopy, respiratory rehabilitation.