



**Effets de la stimulation magnétique transcrânienne
répétitive effectuée au niveau de la représentation
corticale du génioGLOSSe sur les propriétés mécaniques
et neurophysiologiques des voies aériennes
supérieures chez les sujets apnéiques à l'éveil.**

Mémoire

Eric Rousseau

Maîtrise en médecine expérimentale

Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

© Eric Rousseau, 2015

Résumé

La stimulation de l'aire corticomotrice des muscles des voies aériennes supérieures (VAS) lors du sommeil à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) améliore les propriétés mécaniques des VAS sans réveiller les sujets avec syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Les effets de la SMT répétitive (SMTr) sur les propriétés mécaniques des VAS sont inconnus. La stimulation magnétique phrénique (SMP) peut être utilisée pour produire des inspirations expérimentales avec limitation du débit inspiratoire à l'éveil. L'objectif était ainsi de réaliser la SMP, avec et sans SMTr simultanée appliquée au niveau de l'aire corticomotrice du génioglosse, afin de quantifier les effets de la SMTr appliquée à l'éveil sur les propriétés mécaniques des VAS chez 10 sujets SAHOS, lors de l'inspiration et l'expiration. Les résultats suggèrent que la SMTr n'améliore pas les propriétés mécaniques des VAS chez les sujets SAHOS à l'éveil et que la SMTr à l'expiration induit une facilitation corticomotrice.

Summary

Stimulation of upper airway (UA) muscles during sleep by isolated transcranial magnetic stimulation (TMS) twitch can improve airflow dynamics of obstructive sleep apnea (OSA) subjects without arousal. However, the effect of repetitive TMS (rTMS) on UA dynamics is unknown. Phrenic nerve magnetic stimulation (PNMS) can be used to produce painless experimental twitch-induced flow-limitation during wakefulness. Thus, the aim of this study was to quantify the effects of rTMS applied during wakefulness over the genioglossus corticomotor representation on UA mechanical properties using PNMS in OSA subjects. PNMS were applied to 10 subjects, with and without simultaneous rTMS, during inspiration and expiration. The results suggest that rTMS does not improve UA mechanical properties in awake OSA subjects and that rTMS applied during expiration induces corticomotor facilitation.

Table des matières

RÉSUMÉ	III
SUMMARY	V
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES TABLEAUX	IX
CHAPITRE 1. INTRODUCTION	IX
CHAPITRE 3. RÉSULTATS	IX
LISTE DES FIGURES	XI
CHAPITRE 1. INTRODUCTION	XI
CHAPITRE 2. APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE	XI
CHAPITRE 3. RÉSULTATS	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XIII
DÉDICACE	XV
REMERCIEMENTS	XVII
1. INTRODUCTION	1
1.1 PROBLÉMATIQUE	1
1.2 RECENSION DES ÉCRITS	4
1.2.1 MÉCANISMES PATHOPHYSIOLOGIQUES IMPLIQUÉS DANS LE SAHOS.....	4
1.2.2 DIAGNOSTIC DU SAHOS	7
1.2.3 STIMULATIONS PHRÉNIQUES	7
1.2.4 STIMULATIONS TRANSCRÂNIENNES DU CERVEAU	8
1.2.5 STIMULATIONS MAGNÉTIQUES ET SAHOS.....	22
1.3 HYPOTHÈSE ET OBJECTIFS	31
2. APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE	33
2.1 SÉLECTION DES PARTICIPANTS	33
2.1.1 CRITÈRES DE SÉLECTION	33
2.1.2 PROCÉDURES DE RECRUTEMENT	34
2.1.3 TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	34
2.1.4 APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUES.....	35
2.2 LES VARIABLES À L'ÉTUDE	35
2.3 MÉTHODOLOGIE	36
2.3.1 PRÉPARATION DU SUJET.....	36

2.3.2 PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES	40
2.3.3 ANALYSE DES DONNÉES	41
3. RÉSULTATS.....	45
3.1 DONNÉES ANTHROPOMÉTRIQUES ET CARACTÉRISTIQUES DE SOMMEIL	45
3.2 STATUT ET SITE DE LIMITATION	45
3.3 EFFETS DE LA SMTR EFFECTUÉE LORS DE L'INSPIRATION SUR LES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DES VAS.....	47
3.4 EFFETS DE LA SMTR EFFECTUÉE LORS DE L'EXPIRATION SUR LES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DES VAS.....	48
3.5 CARACTÉRISTIQUES EMG DU GÉNIOSSE.....	49
3.6 CARACTÉRISTIQUES EMG DU DIAPHRAGME	50
4. DISCUSSION.....	51
4.1 RÉPONSES EMG.....	51
4.1.1 ACTIVITÉ EMG DIAPHRAGMATIQUE.....	51
4.1.2 ACTIVITÉ EMG DU GG AVEC LA SMTR.....	51
4.2 EFFETS MÉCANIQUES DE LA SMTR SUR LES VAS	53
4.2.1 ÉTAT D'ÉVEIL ET NIVEAU D'ACTIVITÉ MUSCULAIRE.....	54
4.2.3 RÉPONSE DYNAMIQUE DES VAS	56
4.2.4 VOIES EFFÉRENTES EMPRUNTÉES.....	57
4.2.5 ABSENCE DE CONTRIBUTION DES MUSCLES INTERCOSTAUX	58
4.3 CONSIDÉRATIONS MÉTHODOLOGIQUES.....	58
4.4 PERSPECTIVES	60
5. CONCLUSION.....	61
RÉFÉRENCES	63
APPENDICE A: FORMULAIRE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT	79
APPENDICE B: ÉCHELLE DE SOMNOLENCE DE EPWORTH.....	87

Liste des tableaux

Chapitre 1. Introduction

Tableau 1. Médicaments abaissant le seuil épileptique	p.18
Tableau 2. Récapitulatif de l'efficacité de la SMTr	p.21

Chapitre 3. Résultats

Tableau 3. Caractéristiques respiratoires nocturnes des participants	p.45
Tableau 4. Caractéristiques mécaniques des épisodes respiratoires avec limitation de débit inspiratoire induits par SMP et SMP+SMTr appliquées lors de l'inspiration.	p.47
Tableau 5. Caractéristiques mécaniques des épisodes respiratoires avec limitation de débit inspiratoire induits par SMP et SMP+SMTr appliquées lors de l'expiration.	p.48

Liste des figures

Chapitre 1. Introduction

- Figure 1. Courants électriques de la bobine et intracrânien p.10
Figure 2. Amplitude pic-à-pic et latence des potentiels évoqués moteurs p.12
Figure 3. L'homonculus moteur de Penfield p.13
Figure 4. Le système international 10-20 p.14
Figure 5. Champ électrique des bobines circulaire et en figure-de-8 p.15
Figure 6. Exemple de courbe de débit aérien avec limitation de débit suite à la SMP p.24
Figure 7. Exemples de limitations pharyngées et tracés de débit aérien et pressions naso-, vélo- et oro-pharyngé suite à une stimulation magnétique phrénique délivrée en fin d'expiration p.25
Figure 8. Effets de la SMT lors du sommeil sur le volume et le débit inspiratoire p.29
Figure 9. SMT consécutives lors du sommeil p.30

Chapitre 2. Approche méthodologique

- Figure 10. Tableau récapitulatif des 4 différentes conditions expérimentales p.40
Figure 11. Représentation graphique du montage p.41
Figure 12. Exemples de tracés de débit aérien et pressions oropharyngée et vélopharyngée correspondantes, suite à la SMP p.42

Chapitre 3. Résultats

- Figure 13. Exemple de tracés de débit aérien, pression oropharyngée et activités EMG du DIA et GG, obtenus lors de SMP isolées (SMP) et combinées avec SMTr (SMP+SMTr), en fin d'expiration p.46
Figure 14. Moyenne \pm écart-type de l'amplitude et latence des potentiels évoqués moteurs du génio-glosse, mesuré de la deuxième à la dernière (5^{ième}) stimulation des trains de SMTr p.49

Liste des abréviations

AL : zone antérolatérale
Cz : vertex
DIA : diaphragme
DIA_{AMP} : amplitude de potentiel évoqué moteur du diaphragme
DIA_{LAT} : latence de potentiel évoqué moteur du diaphragme
DIA_{RMS} : valeurs moyennes quadratiques du diaphragme
EMG : électromyographie
GG : muscle génioglosse
GG_{AMP} : amplitude de potentiel évoqué moteur du génioglosse
GG_{LAT} : latence de potentiel évoqué moteur du génioglosse
GG_{RMS} : valeurs moyennes quadratiques du génioglosse
IAH : index d'apnées-hypopnées
IMC : indice de masse corporelle
NREM : phase non-REM du sommeil
OAM : orthèse d'avancée mandibulaire
P_{CRIT} : pression critique de fermeture
P_D : pression motrice
P_{FERMETURE} : pression estimée de fermeture
P_{MASQUE} : pression masque
P_{ORO, PEAK} : pression oropharyngée négative maximale
P_{VÉLO, PEAK} : pression vélopharyngée négative maximale
PEM : potentiel évoqué moteur
PPC : ventilation en pression positive continue
PSG : polysomnographie
REM : sommeil paradoxal (rapid eye movement)
RMS : valeurs moyennes quadratiques (root mean square)
RVAS_{LINÉAIRE} : résistance oropharyngée de la portion linéaire de la courbe débit-pression
SAHOS : syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil
SEP : stimulation électrique percutanée
SET : stimulation électrique transcrânienne
SM_A : seuil moteur actif
SMP : stimulation magnétique phrénique
SMPA : stimulation magnétique phrénique par approche antérieure
SMPC : stimulation magnétique phrénique par approche bilatérale cervicale
SM_R : seuil moteur au repos
SMT : stimulation magnétique transcrânienne
SMTr : stimulation magnétique transcrânienne répétitive
SP : stimulation des nerfs phréniques
VAS : voies aériennes supérieures
Vi : débit inspiratoire instantané
Vi_{MAX} : débit inspiratoire maximal
Vi_{MIN} : débit inspiratoire minimal
ΔVi_{POST} : différence de débit entre les débits inspiratoires maximal et minimal
ΔVi_{PRÉ} : chute de débit suite à l'artéfact de stimulation phrénique

*Ce mémoire est dédié à ma conjointe, Mélanie,
et mes enfants, Maëlys, Zélia, Axelle, et Kyana*

Remerciements

Premièrement, j'aimerais remercier du fond du cœur ma conjointe pour m'avoir épaulé pendant ces deux dernières années. En fait, j'étais initialement incertain de pouvoir être en mesure de réaliser un tel défi : retourner aux études après près 15 ans de pratique privée en physiothérapie et surtout avec une famille de 4 jeunes enfants. Mais elle a crû en moi et m'a encouragé à entreprendre les démarches, et ce malgré la nécessité de déménager toute la famille dans une maison trop étroite afin de diminuer les mensualités et ainsi éviter de s'endetter à un âge où les gens sont normalement plutôt en train de planifier leur retraite.

J'aimerais aussi remercier mes adorables quatre filles pour leur compréhension, puisque je devais également travailler à temps partiel, en plus d'être aux études à temps plein, occasionnant ainsi un peu moins de disponibilité pour elles. C'était même motivant lorsqu'elles me disaient qu'elles mentionnaient avec fierté à leurs enseignantes que leur père était aussi un étudiant et que ces dernières répondaient avec enthousiasme que c'est très courageux de ma part.

Je suis également très reconnaissant pour mon directeur Dr Frédéric Sériès pour m'avoir donné l'opportunité, sans aucune hésitation, de poursuivre mes études supérieures malgré mes contraintes familiales. Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil est une pathologie fréquente qui présente des effets secondaires sérieux. J'ai été très heureux de participer au développement des connaissances à cet égard et je souhaite poursuivre cette quête, d'autant plus qu'il y a un énorme potentiel thérapeutique pour mes collègues physiothérapeutes. Dr Sériès a supervisé étroitement le déroulement de l'étude et m'a offert support et plusieurs opportunités de publier mes données dans divers journaux et présenter dans de multiples conférences d'envergure internationale.

Mes collègues Simon Gakwaya et Dr César Melo-Silva ont également été d'un grand aide au quotidien en étant disponible et en me guidant dans les rouages de la recherche tout en répondant à mes nombreuses questions. Enfin, j'aimerais remercier Dr Jean-François Masse pour sa patience et ses conseils quant à la fabrication de l'orthèse nécessaire à la détection du signal électromyographique du muscle génioglosse.

1. Introduction

1.1 Problématique

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est caractérisé par une obstruction complète ou partielle des voies aériennes supérieures (VAS) lors du sommeil. Une apnée est définie par une interruption complète du débit aérien pour une durée d'au moins 10 secondes¹, et l'hypopnée pour sa part représente une diminution incomplète du débit associée soit à une désaturation², un réveil³, ou les deux⁴, selon les auteurs.

La sévérité du SAHOS est établie selon le nombre d'évènements d'apnées et hypopnées par heure au cours du sommeil, donnant lieu à l'index d'apnées-hypopnées (IAH). En fait, il existe plusieurs index mais l'IAH, dans lequel apnées et hypopnées sont regroupées, est le plus souvent utilisé car ces deux types d'obstructions semblent avoir les mêmes conséquences sur l'état de santé des apnéiques². La présence de 5 à 15 évènements par heure caractérise un SAHOS léger, alors que 15 à 30 évènements par heure se qualifie comme étant modéré, et enfin un SAHOS sévère présente plus de 30 évènements par heure⁵. Moins de 5 évènements par heure est donc considéré comme étant normal.

La prévalence du SAHOS est très élevée dans la population générale. En effet, lorsque seul un IAH supérieur à 5 est considéré, la prévalence du SAHOS peut alors atteindre 24% chez les hommes et 9% chez les femmes⁶. De plus, chez les patients obèses, la prévalence dépasse le seuil de 30% et peut atteindre jusqu'à 50-98% dans une population d'obèses morbides⁷. Toutefois, lorsque nous tenons compte de la présence de somnolence, nous obtenons alors une prévalence de 3-7% chez les hommes adultes et 2-5% chez les femmes adultes dans la population générale⁸⁻¹⁰. Enfin, il a également été démontré que la prévalence tend à augmenter avec l'âge chez les hommes¹¹.

La perte de ventilation lors du sommeil va généralement se traduire par une diminution du sommeil profond et paradoxal, résultant en une dégradation de la qualité du sommeil. Cette dégradation de la qualité du sommeil cause une somnolence diurne excessive et est en partie responsable d'une baisse de l'état de santé des patients. Cette hypersomnolence peut être la cause de perte de productivité au travail et d'accidents de véhicules motorisés, en plus de miner la qualité de vie des apnéiques. Il semblerait en fait que les apnéiques soit de 2 à 15 fois plus susceptibles que les non-

apnéiques de subir un accident de véhicule motorisé¹²⁻¹⁴. Par ailleurs, les apnéiques sont régulièrement des ronfleurs habituels. Toutefois, il est important de noter que le ronflement est loin d'être spécifique au SAHOS puisqu'environ 60% des hommes adultes sont des ronfleurs habituels¹⁵. Comme autres symptômes, on peut également mentionner la présence variable de céphalées matinales, une irritabilité, des sueurs nocturnes, une difficulté de concentration, des troubles de la mémoire, une baisse de la libido, et un état dépressif⁵. À noter que cette liste de symptômes n'est pas exhaustive.

De plus, en diminuant la pression partielle en oxygène dans le sang et en provoquant une désaturation en oxygène, l'hypoxémie qui en résulte peut causer une hypertension artérielle¹⁶ ainsi que l'apparition d'autres troubles cardio-vasculaires chroniques tels que la cardiopathie coronarienne, l'insuffisance cardiaque, des troubles du rythme cardiaque, l'accident vasculaire cérébral et des troubles du rythme cardiaque¹⁷. Il a d'ailleurs déjà été rapporté que la mortalité augmente significativement lorsque l'IAH est supérieur à 20^{18,19}. Enfin, le SAHOS serait possiblement également impliqué dans l'apparition du syndrome métabolique et du diabète^{20,21}. Un taux plus élevé de cytokines et protéines C réactives chez les apnéiques semble être associé avec le développement des pathologies métaboliques, en maintenant un niveau d'inflammation systémique au-dessus de la normale²².

En plus des conséquences importantes sur la santé des patients, le SAHOS a un impact économique majeur. En effet, le coût annuel relié au traitement des conséquences médicales du SAHOS est estimé à 3.4 milliards de dollars aux États-Unis²³. De son côté, les données amassées par le Danish National Patient Registry ont plutôt estimé un nombre près de 3 fois supérieur²⁴. Quoiqu'il en soit, il faut retenir qu'il s'agit de sommes considérables et il est important de noter que ces données ne considèrent que les coûts médicaux et ne comprennent donc pas les conséquences économiques reliées par exemple à la perte de productivité en raison de somnolence ou encore les dégâts matériels suite à un accident de la route.

On comprend ainsi aisément que le SAHOS est un problème très sérieux, fréquent, et coûteux qui se doit d'être diagnostiqué et traité efficacement. Depuis 1981, Le traitement préconisé pour le SAHOS consiste à utiliser la ventilation en pression positive continue (PPC), qui maintient les voies aériennes ouvertes en insufflant de l'air dans le système respiratoire²⁵. Très efficace, elle n'est toutefois malheureusement pas toujours bien tolérée. En fait, lorsque l'on considère l'adhérence au traitement par PPC

comme étant une utilisation de plus de 4 heures par nuit, il semblerait qu'entre 30 et 60% des patients seraient non-adhérents, ce qui limite grandement l'efficacité du traitement²⁶. Comme alternative à la PPC pour le traitement du SAHOS, l'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM), qui a pour but de repousser la mandibule vers l'avant de façon à augmenter le calibre des VAS, semble apporter des bénéfices chez seulement environ 50%²⁷ des sujets et n'est généralement conseillée que chez les apnéiques de sévérité légère ou modérée^{27,28}. Toutefois, il est possible que la compliance supérieure de l'OAM en comparaison à la PPC compense pour une efficacité moindre de l'OAM, résultant, au final, à des améliorations similaires quant à l'état de santé des patients avec SAHOS modéré à sévère, tel que démontré avec la comparaison des données cardiovasculaires et la mesure de la qualité de vie, suite à une utilisation optimale des deux différentes approches pour une durée de 1 mois²⁹. Finalement, outre lorsque des particularités anatomiques oropharyngées semblent être causales dans le phénomène obstructif et qu'une intervention chirurgicale d'ordre otorhinolaryngologique ou orthognatique peut alors être indiquée³⁰, il y a aussi potentiellement l'existence d'une approche à l'essai basée sur la neurostimulation du nerf hypoglosse pendant la phase inspiratoire lors du sommeil, qui est toutefois invasive et très dispendieuse à l'heure actuelle³¹⁻³³. Cette dernière s'avère efficace pour diminuer la sévérité du SAHOS via la protrusion de la langue qui est responsable de la diminution de la collapsibilité des VAS ainsi que de l'amélioration du débit aérien.

Il importe toutefois de savoir qu'un traitement n'est pas nécessairement requis lorsque l'IAH s'avère supérieur à 5. En effet, il a été proposé qu'un IAH minimal de 10 soit utilisé afin de déterminer le besoin thérapeutique du SAHOS³⁴. Toutefois, plus récemment, des nuances ont été apportées. Par exemple, un traitement pourrait être requis lorsque l'IAH est supérieur à 5 chez des personnes âgées aux prises avec une symptomatologie importante ou encore présentant des conditions comorbides telles qu'une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire³⁵. Cependant, un IAH de 30, voire même 40, pourrait être adéquat dans le cas de sujets non symptomatiques³⁵. En somme, il n'y a pas de consensus clairement établi quant au seuil de l'IAH à employer pour juger de la nécessité thérapeutique, et une évaluation détaillée des symptômes et facteurs de risque par un spécialiste des troubles du sommeil est requise pour une prise de décision éclairée.

Étant donné les conséquences économiques et sur l'état de santé des patients, ainsi que le manque d'adhérence, d'efficacité ou d'accessibilité des traitements actuels, on

comprend facilement la nécessité de proposer de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement du SAHOS. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) ainsi que la SMT répétitive (SMTr) sont deux approches non invasives et non douloureuses candidates à une alternative thérapeutique pour le SAHOS, via une contraction des muscles des VAS. En fait, une brève contraction des ces muscles ainsi qu'un effet mécanique favorable de la SMT, appliquée au niveau de la représentation corticomotrice des muscles des VAS, sur le volume inspiratoire et le débit inspiratoire maximal chez l'apnéique lors du sommeil a déjà été démontré, sans réveiller le sujet³⁶. De plus, toujours chez des sujets apnéiques lors du sommeil, des stimulations sur des cycles respiratoires consécutifs ont permis un gain additionnel³⁷. Toutefois, ces changements sont ponctuels et s'amenuisent dès que les stimulations sont cessées. La SMTr offre de son côté la possibilité d'avoir des changements plus soutenus grâce à la capacité d'agir sur la plasticité du cortex cérébral³⁸. Enfin, les effets de la SMTr, toujours appliquée au niveau de la représentation corticale des muscles des VAS, sont inconnus en ce qui a trait aux propriétés mécaniques des VAS chez l'apnéique.

1.2 Recension des écrits

1.2.1 Mécanismes pathophysiologiques impliqués dans le SAHOS

Commençons par préciser que le pharynx, en opposition au larynx et à la trachée, n'est pas un tube rigide. Ceci a pour but de permettre certaines fonctions non respiratoires telles que la déglutition et la vocalisation. Pour modéliser le comportement mécanique du pharynx, il est courant de le comparer à un modèle physique de tube collapsible, connu sous le nom de résistance de Starling³⁹. Seuls les muscles des VAS sont en mesure de contribuer à maintenir un certain calibre de la lumière pharyngée, en particulier le muscle génioglosse (GG), donnant lieu à un équilibre fragile entre les forces compressives et dilatatrices⁴⁰. En effet, lorsqu'il y a une commande inspiratoire provenant des centres de contrôles respiratoires supérieurs et voyageant dans les nerfs phréniques, la contraction qui résulte au niveau du diaphragme occasionne une pression négative endopharyngée qui a tendance à induire la fermeture des VAS, particulièrement aux niveaux oropharyngé et vélopharyngé⁴¹.

Cette tendance des VAS à se collaber est contrée par la contraction tonique et phasique des muscles dilatateurs des VAS. Cette activité phasique des muscles dilatateurs du pharynx précède de quelques millisecondes celle du diaphragme⁴⁰.

Toutefois, chez l'apnéique il y a présence de forces compressives sur le pharynx qui excèdent celles qui tendent à dilater les VAS. Et ce, malgré que chez l'apnéique, autant à l'éveil qu'au cours du sommeil, l'activité tonique des muscles des VAS est exagérée en comparaison avec le sujet sain. Ceci est généralement interprété comme étant une compensation du système neuromusculaire, mais la dite compensation est de toute évidence insuffisante pour contrer les forces compressives lors du sommeil^{42,43}. La pression transpharyngée à laquelle les VAS se referment se nomme pression critique de fermeture (P_{CRIT}). Chez les sujets normaux, cette dernière est négative, c'est-à-dire inférieure à la pression atmosphérique, mais devient moins négative chez les ronfleurs non apnéiques et positive chez les sujets apnéiques⁴⁴.

Ces forces compressives peuvent être de différentes natures. En plus de la pression négative induite par la contraction du diaphragme, il y a tout d'abord des considérations d'ordre anatomique, comme par exemple lors d'une hypertrophie des amygdales, d'une mandibule de type rétrognathe, ainsi que lors d'une obstruction nasale⁴⁵. L'obésité est également un facteur anatomique extrêmement important, possiblement par augmentation de la masse de tissus adipeux autour du pharynx⁴⁶. Ces facteurs seront par ailleurs amplifiés selon la position de sommeil du sujet, plus précisément le décubitus dorsal pouvant contribuer à repousser la langue contre le mur postérieur de pharynx¹. Deuxièmement, il y a une diminution importante du contrôle musculaire lors du sommeil paradoxal (REM) par perte du contrôle métabolique, aggravé par la consommation d'alcool ou d'hypnotiques, causant une baisse de l'activité tonique et phasique des muscles striés associés au sommeil, touchant particulièrement les muscles des VAS, avec préservation de l'activité diaphragmatique⁴⁷. Ensuite, une faiblesse des muscles respiratoires peut également contribuer aux forces compressives dans le cas d'une hypotonie musculaire, par exemple lors d'une maladie neuromusculaire, ou secondaire à des conditions mécaniques défavorables, comme dans le cas d'une maladie pulmonaire obstructive chronique⁴⁸. Enfin, des stimuli métaboliques et mécaniques vont influencer l'activité des muscles dilatateurs du pharynx. Plus spécifiquement, les stimuli mécaniques consistent en l'activation réflexe des muscles stabilisateurs par la pression négative dans les VAS⁴⁹, activation réflexe qui se trouve diminuée au cours du sommeil.

Les raisons pour lesquelles les hommes sont plus touchés que les femmes ne sont pas encore parfaitement comprises, mais il a été proposé que les résistances pharyngées soient plus élevées chez l'homme, ainsi qu'une plus grande longueur des tissus

pharyngés et une activité déficiente des muscles dilatateurs du pharynx. Il semble également y avoir un effet protecteur des hormones sexuelles féminines, se traduisant par un IAH moins élevé lorsque les femmes ménopausées sont traitées par hormonothérapie, et par un IAH également plus bas lors de la phase lutéale en comparaison à la phase folliculaire du cycle menstruel⁵⁰.

Mentionnons également que lorsqu'il y a épisodes d'apnées obstructives du sommeil, les efforts inspiratoires accrus, et non pas la désaturation en oxygène, vont causer les micro-réveils. Ces efforts sont en effet suffisamment longs et infructueux pour générer un micro-réveil afin que les zones de contrôle respiratoire du tronc cérébral envoient une commande motrice aux muscles des VAS, afin de permettre une augmentation brusque du diamètre du pharynx, et provoquer l'entrée d'air subite caractéristique qui est souvent rapportée par l'entourage des apnéiques. C'est ce même cycle qui se répète maintes et maintes fois lors du sommeil. Ces micro-réveils vont fragmenter le sommeil et être en cause dans l'hypersomnolence diurne rapportée par les apnéiques⁵. De plus, tel que mentionné précédemment, en diminuant la pression partielle en oxygène dans le sang et en provoquant une désaturation en oxygène, l'hypoxémie qui en résulte peut causer une hypertension artérielle¹⁶ ainsi que l'apparition d'autres troubles cardio-vasculaires chroniques⁵, dont le système nerveux sympathique est grandement responsable via l'augmentation du tonus adrénergique diurne chez l'apnéique⁵¹.

Il a également été noté que les sujets apnéiques ont des signes inflammatoires au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse ainsi que de la fibrose interstitielle et inter-fasciculaire, avec des changements histologiques. En effet, il y aurait une proportion plus importante de fibres musculaires de type IIA que celles de type IIB chez les apnéiques en comparaison aux simples ronfleurs³⁹. Toutefois, pour ce qui est des changements inflammatoires et fibrotiques, ils sont visibles autant chez les simples ronfleurs que chez les apnéiques. Ces derniers changements sont donc considérés comme une conséquence aux traumatismes répétés des VAS à la vibration tissulaire lors du sommeil, en raison du ronflement, plutôt qu'une cause. Cependant, ces conséquences peuvent à leur tour devenir un facteur contributif aux apnées en changeant les caractéristiques tissulaires des VAS, comme par exemple une rigidité de la luette qui a été notée *in vivo* chez les patients apnéiques, pouvant ainsi donner lieu à un cercle vicieux³⁹. Il semblerait même qu'une composante neurogénique périphérique pourrait également être en cause dans la pathophysiologie du SAHOS^{52,53}.

En conclusion, la pathophysiologie du SAHOS est très complexe et n'est que partiellement comprise pour le moment. Quoique l'apparition du syndrome est attribuée à plusieurs facteurs, celui qui semble le plus fréquent consiste en la diminution importante du contrôle musculaire nocturne du GG, les muscles dilatateurs du pharynx étant les seules structures en mesure de contrer un collapsus des VAS.

1.2.2 Diagnostic du SAHOS

Le diagnostic d'apnées du sommeil repose sur l'étude polysomnographique (PSG), qui inclut électroencéphalogramme, électrocardiogramme, oxymétrie, et enregistrement du débit respiratoire, des sons respiratoires, des mouvements thoraco-abdominaux et des mouvements du sujet⁵. La PSG va ainsi permettre, notamment, de déterminer l'IAH et la désaturation associée⁵⁴. On notera en même temps les phases du sommeil et les micro-réveils. De plus, il sera possible de qualifier les apnées d'obstructives ou de centrales, selon la présence ou l'absence d'efforts respiratoires, ces derniers étant le reflet d'une obstruction des VAS⁵⁵.

Enfin, en plus de la PSG, le diagnostic repose également sur une anamnèse rigoureuse. Il importe donc ici de bien connaître les facteurs de risque connus: le sexe masculin, l'âge avancé, l'excès de poids, la consommation d'alcool, et certains facteurs anatomiques induisant un pharynx anatomiquement plus petit. De plus, mentionnons qu'il y a également quelques autres facteurs de risque dont l'effet est controversé: le tabagisme, un facteur ethnique, une composante génétique, la présence de certaines maladies endocrines, et l'action de certains médicaments. Il existe par ailleurs quelques questionnaires dont l'échelle d'Epworth qui est régulièrement utilisée dans le but de quantifier le degré de somnolence diurne⁵⁶. Finalement, l'indice de masse corporelle (IMC) et la mesure de la circonférence du cou sont régulièrement utilisés afin de quantifier l'obésité.

1.2.3 Stimulations phréniques

Initialement proposé dans le but de fournir un support ventilatoire pour des patients ayant subi une blessure à la moelle épinière avec paralysie des muscles respiratoires, le concept de stimulation phrénique (SP) remonte au 18^{ième} siècle⁵⁷. Il a toutefois fallu attendre les années 1940 afin d'obtenir une ventilation maintenue par la contraction musculaire du diaphragme, grâce à la stimulation électrique bilatérale percutanée (SEP) qui a initialement été effectuée chez des patients atteints de poliomyélite^{58,59}.

Dans le but d'améliorer la qualité de vie des gens aux prises avec une paralysie respiratoire, des systèmes de SP électrique faisant usage d'électrodes implantées (SEI) ont été développés^{60,61}. La SEI a éventuellement été proposée autant dans le traitement des atteintes respiratoires centrales que périphériques^{62,63}.

En raison du fait que la stimulation électrique peut être douloureuse et n'est donc pas toujours bien tolérée, la stimulation magnétique phrénique (SMP) a pris le relais dans les études cliniques examinant la physiologie et la contractilité du diaphragme. Une technique par stimulation magnétique bilatérale au niveau cervical (SMPC) a d'abord été proposée⁶⁴ et jugée reproductible⁶⁵. Ensuite, afin de combiner la reproductibilité et la facilité d'utilisation de la SMPC avec la spécificité de la SEP, une nouvelle technique de stimulation magnétique bilatérale des nerfs phréniques par une approche antérolatérale a vu le jour⁶⁶. Finalement, une approche antérieure de stimulation magnétique du nerf phrénique (SMPA) a été suggérée afin de faciliter l'exécution de la stimulation⁶⁷, cette dernière approche nécessitant qu'un seul stimulateur plutôt que deux tel que dans les approches bilatérales. En effet, il est possible d'atteindre les deux nerfs phréniques avec une seule bobine circulaire appliquée vis-à-vis du sternum. Elle a d'ailleurs été mise à l'épreuve avec succès chez l'apnéique⁶⁸. De plus, la SMP appliquée de façon répétitive est même en mesure d'induire une contraction soutenue du diaphragme⁶⁹.

1.2.4 Stimulations transcrâniennes du cerveau

1.2.4.1 Stimulations électriques transcrâniennes

Depuis le 19^{ème} siècle, les neurophysiologistes et neurologues utilisent la stimulation du cerveau pour étudier le fonctionnement du cortex cérébral. Plus précisément, c'est en 1870 qu'eut lieu la première étude de localisation cérébrale utilisant l'électricité où le neurophysiologiste allemand Eduard Hitzig accompagné de l'anatomiste Gustav Fritsch ont stimulé au moyen d'une fine électrode le cortex cérébral d'un chien non anesthésié⁷⁰. Il est important de préciser que ces expériences étaient toutefois effectuées sur un cerveau dénudé. Bien que ces stimulations apportèrent des données fondamentales sur l'organisation du cortex moteur, leur utilité était très limitée par la nature invasive de la procédure. Il faut attendre 1980 pour la première stimulation du cortex moteur non anesthésié à travers un crâne intact, qui porte alors le nom de stimulation électrique transcrânienne (SET)⁷¹. Un courant électrique de haut voltage

est ainsi appliqué sur le crâne à l'aide d'une paire d'électrodes, activant les cellules du cortex, et provoquant une contraction musculaire contralatérale lorsqu'appliqué au niveau du cortex moteur. Cette technique permet donc l'étude du système corticospinal, notamment, mais son utilisation est toutefois restreinte en raison de la douleur importante qui accompagne ces stimulations. La raison de ces inconforts réside dans le fait que seule une petite fraction du courant appliqué est en mesure de traverser la résistance imposée par la structure osseuse du crâne, le reste du courant voyageant ainsi entre les électrodes de surface et occasionnant une contraction des muscles du scalpe accompagnée d'une douleur locale⁷².

1.2.4.2 Stimulations magnétiques transcrâniennes

Pour sa part, la première stimulation magnétique du cortex cérébral dénudé a été décrite par Arsène d'Arsonval en 1896⁷³ et la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) a finalement vu le jour en 1985 suite aux travaux de Barker⁷⁴. La SMT a ainsi permis de contourner le problème de la douleur de la SET car, contrairement à cette dernière, le champ magnétique de la SMT traverse la boîte crânienne en étant que marginalement atténué. La procédure étant non douloureuse, elle a su gagner l'acceptation générale comme méthode non invasive de stimulation transcrânienne⁷², qui a ainsi pu servir aux chercheurs depuis plus de 20 ans à investiguer les réponses aux stimulations corticales dans différents états physiologiques et pathologiques.

Physiologie

Le champ magnétique de la SMT est généré par un stimulateur à l'aide d'un courant électrique délivré à très haute intensité pendant quelques microsecondes à travers une bobine de fil de cuivre. Le champ magnétique résultant a une énergie de 2 à 2.5 T et a une durée de 0.3 à 1 ms⁷⁵. Selon la loi de Faraday, la densité du flux du champ magnétique produit va à son tour causer un champ électrique, qui sera toutefois de direction inverse à celui dans la bobine. À condition que la bobine soit suffisamment proche de la surface du crâne, ce champ électrique aura lieu à l'intérieur de la boîte crânienne et va induire un changement proportionnel dans le courant membranaire des neurones corticaux, résultant en la dépolarisation ou l'hyperpolarisation de ces derniers. S'il y a dépolarisation et que cette dernière est suffisante, selon le niveau du seuil des cellules visées, un potentiel d'action sera alors généré.

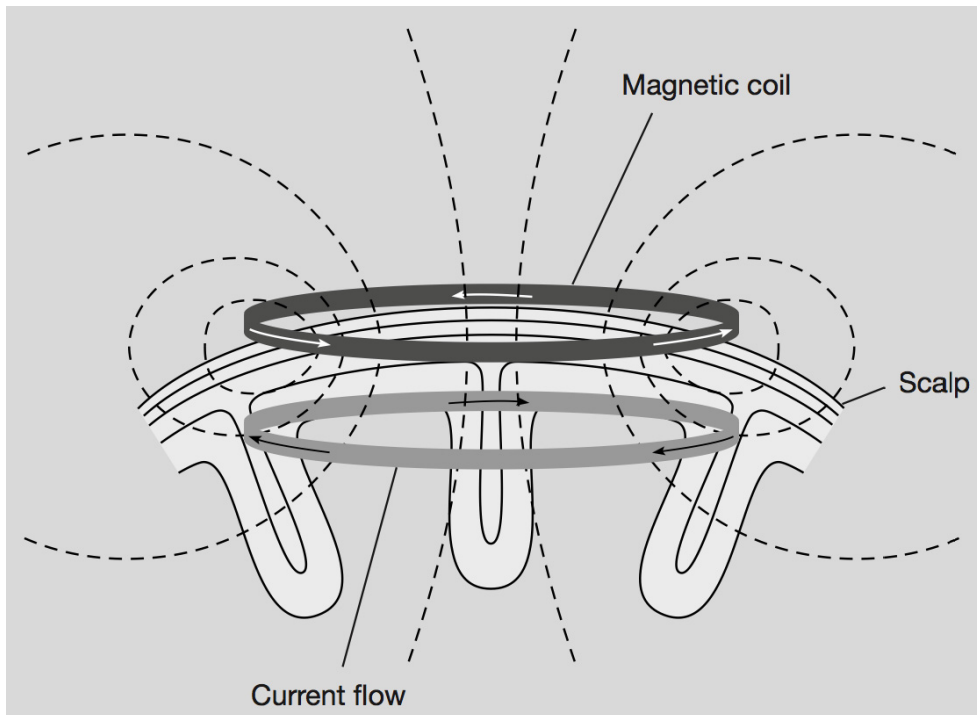


Figure 1. Courants électriques de la bobine et intracrânien⁷⁶

Lorsque l'activité du faisceau pyramidal est monitorée en électromyographie (EMG) à l'aide d'électrodes aiguilles pour y vérifier les décharges provenant de la stimulation électrique du cortex moteur, on peut y voir deux types d'impulsions⁷⁷. Premièrement, lorsque l'intensité de la stimulation est juste au-dessus du seuil, une première vague d'impulsion connue sous le nom de vague-D (directe) peut être enregistrée. Ensuite, lorsque l'intensité de la stimulation augmente, plusieurs vagues-I (indirectes) vont faire suite à la vague-D avec une périodicité d'environ 1.5 ms pour une durée pouvant atteindre 10 ms⁷⁸ selon l'intensité de la stimulation⁷⁹. Il a été suggéré que les vagues-D proviennent de la stimulation directe des axones du faisceau pyramidal, alors que les vagues-I seraient dues à l'activation synaptique de ces mêmes neurones suite à la stimulation d'interneurones excitateurs⁷². Enfin, il a également été démontré que la SMT pour sa part occasionne de façon majoritaire des vagues-I, donc stimulerait de façon préférentielle les axones par une activation synaptique⁸⁰, sauf lorsque l'intensité de la stimulation est particulièrement élevée. Cette propriété de la SMT représente en fait le fondement pour justifier son utilisation afin de déterminer l'excitabilité corticale. Pour ce qui est de la périodicité des vagues-I, leur cause est encore débattue mais elle pourrait être secondaire à une activité réverbératrice des circuits synaptiques dans le

cortex cérébral ou encore à des propriétés membranaires particulières des cellules du faisceau pyramidal⁷².

Réponse électromyographique

À l'aide de l'EMG, il est également possible d'enregistrer la réponse musculaire suite à la SMT du cortex moteur, ou plus précisément les potentiels émis par le muscle lors de sa contraction. Un tel potentiel évoqué moteur (PEM) peut être détecté dans le muscle ciblé à l'aide d'électrodes de surface ou d'électrodes aiguilles, selon l'accessibilité des muscles visés. Après le traitement du signal par un filtre numérique dans un logiciel informatique dédié à cet tâche⁸¹, il est possible de mesurer certains paramètres caractérisant les PEMs, dont les deux suivants qui sont particulièrement importants dans l'analyse *post-hoc* du signal EMG :

- 1) L'amplitude. L'amplitude des PEMs est considérée comme le reflet de la sommation des influx descendants des vagues-D et vagues-I qui atteignent le point moteur du muscle étudié^{82,83}. Elle peut être mesurée de différentes façons mais la méthode la plus courante dans les études de SMT consiste à mesurer le différentiel de voltage entre les deux pics de polarités différentes de la courbe du PEM, c'est-à-dire entre le sommet positif et le sommet négatif du potentiel évoqué⁸⁴. Cette mesure d'amplitude est communément nommée amplitude pic-à-pic. Il s'avère que l'intégrale du PEM est fortement corrélée à la mesure d'amplitude pic-à-pic⁸⁵, mais l'apparition d'un petit potentiel additionnel vers le fin du PEM semble venir altérer cette relation lors de stimulations à hautes intensités⁸⁶. Ainsi, la mesure d'amplitude pic-à-pic est la méthode privilégiée par un panel international composé d'experts en la matière⁸⁷.
- 2) La latence. La latence est le temps mesuré entre le moment exact où la stimulation est délivrée au niveau du cortex cérébral et le début du PEM enregistré à l'aide de l'EMG. Elle correspond au temps de conduction entre le site de stimulation et le muscle mesuré et va varier selon la distance qui sépare ces deux points⁸⁸, mais aussi en fonction du nombre de synapses dans la voie empruntée⁸⁹, de l'intensité de la stimulation et du niveau d'excitabilité corticale⁸⁸, de la présence d'une contraction musculaire préalable à la stimulation⁹⁰, et de la vitesse de conduction, cette dernière étant fonction du diamètre des fibres nerveuses⁹¹, de la présence d'une maladie dégénérative⁹² ou d'une source de compression des axones⁹³. Puisque la présence d'une contraction musculaire préalable à la stimulation va modifier l'amplitude d'un PEM, il importe de préciser si ce dernier a été mesuré au

repos ou s'il est accompagné d'une activité musculaire. À titre d'exemple, le muscle premier interosseux dorsal a une latence d'environ 20 à 23 ms⁹⁴ lorsque le muscle est au repos, alors que le muscle tibial antérieur, qui est plus distant, a plutôt une latence au repos de 29 à 32 ms⁹⁵.

Pour une prise de mesure adéquate lors de l'utilisation d'électrodes de surface, il est important que la peau ait été préparée convenablement à l'aide d'une abrasion cutanée ainsi que par l'utilisation d'une pâte conductrice si le type d'électrode le requiert, de façon à obtenir une impédance cutanée inférieure à 5 k Ω ⁸⁷.

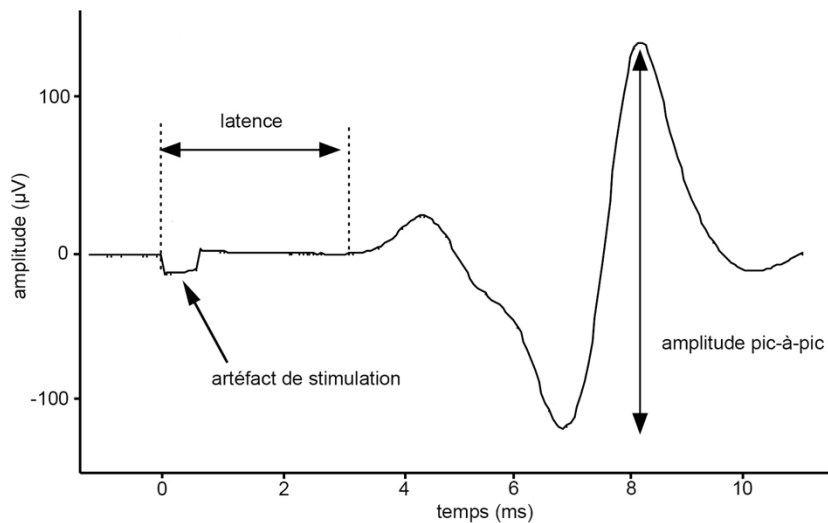


Figure 2. Amplitude pic-à-pic et latence des potentiels évoqués moteurs⁸⁴. Le temps = 0 ms correspond au moment de la stimulation magnétique transcrânienne.

En plus des valeurs d'amplitude et latence des PEMs, les valeurs moyennes quadratiques (RMS) de l'activité EMG précédent ou suivant la stimulation peuvent être calculées. Le RMS est défini comme la racine de la moyenne des carrés des valeurs obtenues pour une durée déterminée d'activité EMG et est utile pour quantifier le signal électrique car il reflète l'activité physiologique présente dans les unités motrices étudiées lors des contractions⁹⁶.

Cartographie du cortex moteur primaire

Le cortex moteur peut être divisé en deux aires fonctionnelles: le cortex moteur primaire (M1) qui commande l'exécution des mouvements, et le cortex moteur secondaire (M2, ou cortex pré-moteur) qui inclut le cortex pré-moteur latéral, impliqué dans le contrôle de l'organisation des mouvements des muscles proximaux et de ceux

du tronc, et l'aire motrice supplémentaire qui coordonne et planifie les gestes complexes impliquant une séquence de mouvements ou la coordination de plusieurs membres⁹⁷. Puisque chaque muscle correspond à une zone différente de M1, il a été possible de cartographier l'aire de ce dernier en utilisant la stimulation corticale et en identifiant l'activité EMG correspondante. C'est ainsi que Penfield⁹⁸ a cartographié M1 dont la représentation est connue sous le terme d'homonculus moteur :

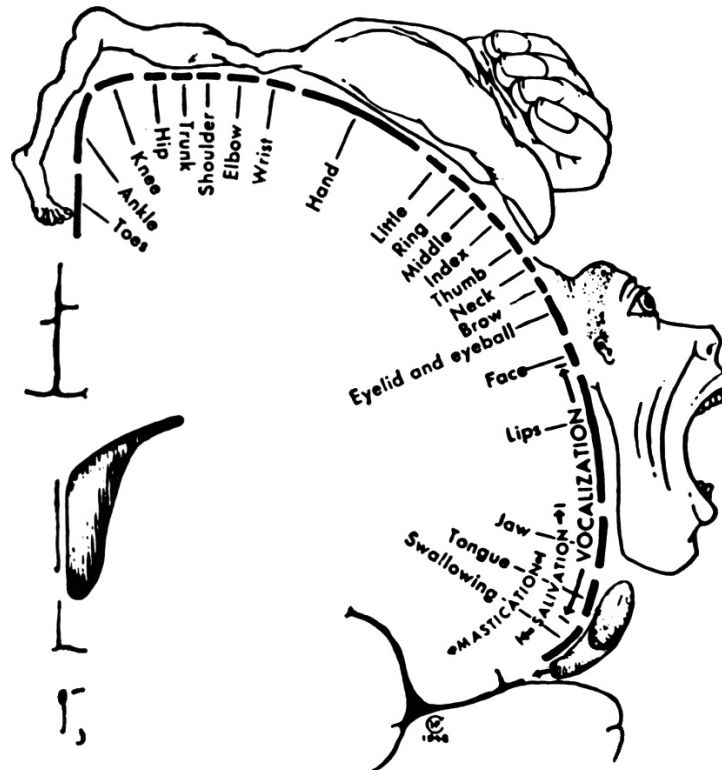


Figure 3. L'homonculus moteur de Penfield⁹⁸

Le système international 10-20 a été développé afin d'assurer la reproductibilité standardisée du positionnement d'électrodes à la surface du crâne en relation avec la zone du cortex cérébral sous-jacent^{99,100}. Chaque site utilise la combinaison d'une lettre et d'un chiffre pour l'identifier. Les lettres F,T,C,P, et O correspondent respectivement à frontal, temporal, central, pariétal et occipital. Le chiffre zéro, signifié par z, fait référence à la ligne interhémisphérique, alors que les chiffres pairs sont utilisés pour l'hémisphère droit et les chiffres impairs pour l'hémisphère gauche. Le vertex (Cz) correspond ainsi au centre de la tête autant dans le plan frontal que sagittal. Pour identifier le centre antéro-postérieur, il suffit de mesurer le point à mi-chemin entre la nasion, intersection entre l'os frontal et les deux os nasaux, et l'inion,

qui le point le plus proéminent de l'os occipital à sa partie postéro-inférieure. Après avoir identifié le vertex il est possible de retrouver l'aire corticomotrice approximative de différents muscles en se référant aux cartographies existantes.

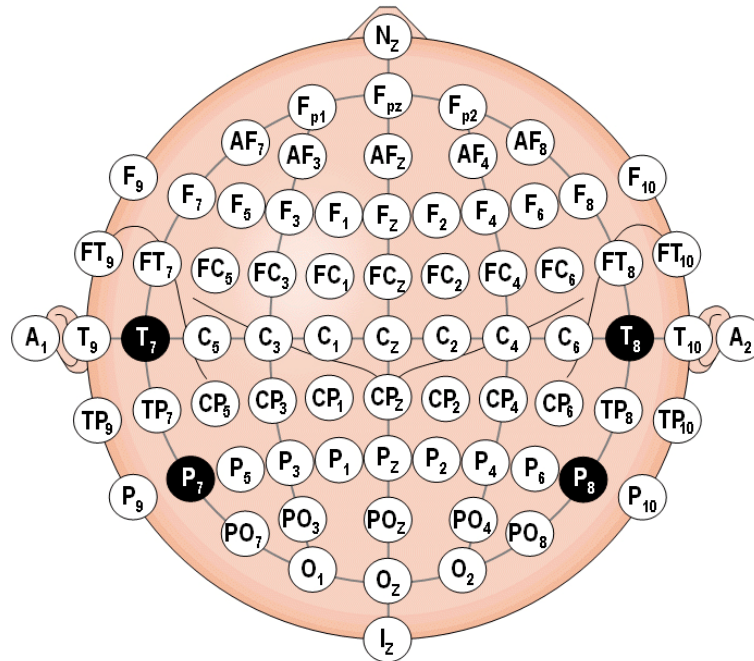


Figure 4. Le système international 10-20¹⁰¹

Paramètres de stimulation

L'intensité de la stimulation est exprimée en pourcentage de l'intensité maximale que le stimulateur est en mesure de fournir. Il est donc important d'utiliser le même système de stimulation (stimulateur/bobine) au cours d'une même étude. Le champ électrique intracrânien suite à la SMT est parallèle à la surface de la bobine, mais de direction opposée au champ à l'intérieur de la bobine, et diminue rapidement plus on s'éloigne de cette dernière. Il importe donc de positionner la bobine directement sur le crâne de façon à réduire l'espace entre la bobine et le cortex cérébral. De plus, la forme du champ électrique et par conséquent les ondes résultantes sont particulièrement influencées par le type de bobine utilisée¹⁰².

Plusieurs types de bobines sont utilisés pour la SMT :

- Bobine circulaire. Les bobines circulaires ont été les premières à être utilisées. Elles procurent un champ électrique de forme circulaire, avec un champ faible au centre et maximal adjacent au cercle dessiné par la forme de la bobine. Une

bobine circulaire peut donc couvrir une surface relativement grande et il est ainsi possible de stimuler plus d'un endroit à la fois.

- Bobine en figure-de-8. Ce type de bobine, également nommée bobine papillon, est en fait une bobine circulaire double, ce qui permet d'avoir une sommation des deux champs à l'intersection des deux cercles, procurant un champ beaucoup plus intense à cet endroit, permettant d'être beaucoup plus précis sur l'endroit exact où la stimulation est effectuée¹⁰³. On parle alors d'une stimulation focale. Ceci permet également de stimuler un endroit avec une intensité moindre que celle utilisée avec une bobine circulaire classique.

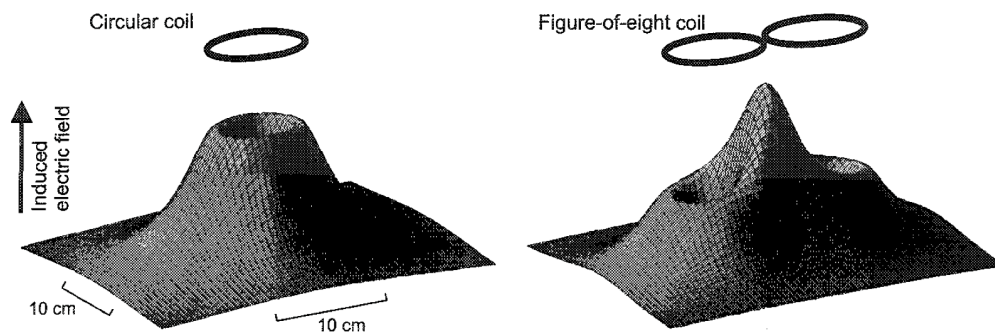


Figure 5. Champ électrique des bobines circulaire et en figure-de-8¹⁰⁴

- Bobine en double cône. Cette bobine est beaucoup plus grosse et est conçue pour mouler les contours du crâne, de façon à atteindre des structures plus profondes du cortex¹⁰⁵. Elles ne sont donc pas considérées comme étant focales.
- Bobine quadruple. Principalement utilisé pour la stimulation focale de nerfs périphériques.
- Bobine en H. Plus récente et beaucoup plus complexe, elle est conçue à atteindre des structures particulièrement profondes du cerveau¹⁰⁶.
- Bobine placebo. Il existe des bobines conçues pour produire une impulsion qui ne stimule pas le cerveau de façon significative, mais qui donne la perception auditive d'avoir été stimulé, puisqu'une stimulation magnétique, quoique non douloureuse, produit un bruit caractéristique^{107,108}.

À noter que selon les stimulateurs utilisés, le courant dans la bobine peut être monophasique ou biphasique. En neurologie le courant monophasique est généralement privilégié en raison d'un champ magnétique résultant plus précis ainsi

qu'une production de chaleur moins importante¹⁰⁹. La chaleur est un facteur limitant dans certaines conditions d'utilisation puisque la bobine peut surchauffer, et le stimulateur va cesser de fonctionner par protection. Toutefois, les stimulateurs biphasiques peuvent produire une stimulation plus rapide, parfois nécessaire pour les trains de stimulation induits par la SMTr qui sera discutée plus loin. À titre d'exemple, les stimulateurs Magstim 200 et 200² (The Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK) sont des stimulateurs monophasiques alors que les stimulateurs Magstim Rapid et Rapid² sont des stimulateurs biphasiques¹¹⁰.

Ensuite, l'orientation de la bobine par rapport au crâne est d'importance capitale. En effet, sachant que le champ électrique intracrânien est parallèle à la bobine, on comprend facilement que de modifier l'angle de la bobine par rapport à la tête va modifier l'orientation du champ intracrânien, et par conséquent les cellules qui seront dépolarisées. La face de la bobine qui est déposée contre le crâne doit également être notée, puisque cela va modifier la direction du champ électrique dans la bobine ainsi que celui dans le cortex cérébral. Sachant que différentes régions du cortex sont préférentiellement stimulées avec la bobine dans une orientation précise^{111,112}, il importe de prendre note de ce paramètre lors des stimulations afin de s'assurer de la reproductibilité des mesures. Cette propriété est présumément due en partie à l'organisation spatiale des cellules nerveuses propres à chaque région du cortex⁷⁵. Par exemple, une bobine circulaire positionnée de façon à induire un courant électrique circulant de façon antihoraire semble plus appropriée pour stimuler l'hémisphère gauche¹¹³.

Enfin, il est important de noter que malgré l'utilisation de bobines focales, l'endroit exact du cortex qui est stimulé n'est pas toujours exactement à l'endroit où le champ est théoriquement le plus fort en fonction du type de bobine utilisé. Ceci est dû à la forme des gyrus qui composent la surface sinueuse du cortex ainsi qu'à la présence du liquide céphalo-rachidien¹¹⁴. Malgré tout, la SMT s'avère reproductible et est bien acceptée au sein de la communauté scientifique^{115,116}, notamment au niveau des muscles sous-mentonniers¹¹⁷.

Point optimal de stimulation

Si le système 10-20 nous permet de se repérer sur le crâne et trouver la zone correspondant à l'aire du cortex moteur visé, il importe de savoir qu'il existe certaines variations individuelles et que différentes pathologies ou conditions peuvent modifier la

cartographie du cortex moteur^{118,119}. Lors de procédures de stimulation transcrânienne, il est donc nécessaire de reproduire pour chaque sujet un grillage à la surface de la tête afin de déterminer l'endroit exact où la stimulation produit la réponse EMG la plus importante pour une intensité de stimulation donnée⁸⁷. Toutefois, il a été démontré que le même point optimal de stimulation peut être réutilisé chez un même individu puisque qu'il s'avère reproductible d'une visite à l'autre¹²⁰. La position de la bobine peut être dessinée directement sur le cuir chevelu, de façon à s'assurer du maintien de la position pour la durée de l'expérience, mais si l'endroit exact désire être conservé, alors le point identifié du grillage verra ses coordonnées de latitude/longitude conservées en utilisant Cz comme point de référence.

Seuil moteur

Après avoir déterminé le point optimal de stimulation, le premier paramètre à déterminer est le seuil moteur. Le seuil moteur représente en fait l'intensité minimale pour induire une réponse EMG dans le muscle cible et varie selon le niveau d'excitabilité corticale⁷⁵. Une variation du seuil moteur témoigne ainsi d'un changement d'excitabilité corticale, à conditions que les autres facteurs énumérés plus tôt pouvant influencer la réponse EMG soient contrôlés¹²¹. Dans le cas d'une augmentation du seuil moteur, cela témoigne d'un cortex moteur plus difficile à dépolariser, donc d'une baisse de l'excitabilité, ou d'une hypoexcitabilité. Des études pharmacologiques ont démontré que le changement d'excitabilité reflèterait la perméabilité membranaire des canaux à ions Na/K⁺ des neurones du cortex moteur^{122,123} ainsi que la neurotransmission de certains récepteurs glutamatergiques¹²⁴. Il est possible de mesurer le seuil moteur avec le muscle au repos ou à l'effort, mais comme le seuil moteur varie selon le niveau d'activité du muscle lors de la stimulation, il importe de s'assurer de la constance de ce paramètre. En effet, l'activité phasique du muscle étudié induit une baisse de son seuil moteur^{86,125}. Lorsque le seuil moteur diminue, pour une intensité de stimulation donnée, les PEMs seront proportionnellement augmentés. Par ailleurs, l'augmentation des PEM se fait de façon approximativement linéaire avec l'augmentation de l'activité phasique^{85,126}. Concrètement, le seuil moteur au repos (SM_R) est définie comme étant l'intensité minimale qui permet une réponse EMG avec une amplitude d'au moins 50 μ V^{121,127,128} ou 100 μ V^{75,87}, pour au moins 50% des stimulations effectuées, qui varient entre 3-20 selon les auteurs^{78,87,129}. Le seuil moteur actif (SM_A) quant à lui nécessite de rechercher une réponse de 200-300 μ V en raison de la difficulté de différencier le PEM de l'activité électromyographique de fond

en raison de l'effort¹²⁸. Le SM_R est privilégié pour l'étude de l'excitabilité corticale présynaptique alors que le SM_A tiendrait compte également des changements d'excitabilité post-synaptiques¹²².

Sécurité

L'effet secondaire le plus sérieux de la SMT est sans aucun doute le déclenchement d'une crise comitiale, même chez des sujets non épileptiques^{113,130}. Quoique les stimulations simples espacées de quelques secondes de la SMT sont généralement reconnues comme étant sécuritaires^{130,131}, il demeure tout de même de mise de ne pas faire de SMT à un sujet connu épileptique. De plus, certains médicaments sont reconnus comme ayant un effet facilitateur sur les crises d'épilepsie (Tableau 1).

Tableau 1. Médicaments abaissant le seuil épileptique

Risque épileptogénique important	Risque épileptogénique modéré
Imipramine, amitriptyline, doxépine, nortriptyline, maproptiline, chlorpromazine, clozapine, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, théophylline, phencyclidine, kétamine, gamma-hydroxybutyrate, amphétamines, cocaïne, ecsatsy, alcool. Ou sevrage de : benzodiazépines, méprobamate, barbituriques, alcool.	Miansérine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, réboxétine, venlafaxine, duloxétine, bupropion, mirtazapine, fluphénazine, pimozide, halopéridol, olanzapine, quétiapine, aripiprazole, ziprasidone, rispéridone, chloroquine, méfloquine, imipenème, pénicilline, ampicilline, céphalosporines, métronizadole, isoniazide, lévofloxacine, cyclosporine, chlorambucil, vincristine, méthotrexate, cytarabine, BCNU, lithium, anticholinergiques, antihistaminiques, sympathomimétiques.

Tiré de Rossi et al. (2009)

Ainsi, les sujets utilisant ces médicaments épileptogéniques ne devraient pas être candidats à la SMT. Les médicaments épileptogéniques particulièrement à risque selon Ruffmann et al. sont la meperidine, le sevoflurane, la clozapine, les phénothiazines et la cyclosporine¹³². Il est important de noter que cette liste n'est pas exhaustive et que tout médicament qui augmente l'excitabilité corticale peut présenter un certain risque.

Il y a aussi quelques mises en garde à considérer. Les sujets avec implants métalliques intracrâniens ou toute autre source de métal au niveau de la tête doivent éviter la SMT car certains métaux sont hautement conducteurs et peuvent chauffer de façon excessive et ainsi causer des brûlures¹³³, en plus de les déplacer s'ils sont ferromagnétiques tout en blessant au passage les tissus concernés¹³⁰, ainsi que d'endommager les circuits dans le cas d'implants électroniques¹³⁴. Par ailleurs, la plupart des implants dentaires étant non ferromagnétiques, ils sont en général sécuritaires à l'utilisation de la SMT/SMTr¹³⁵.

Il semblerait qu'au dessus de 43°C les structures crâniennes peuvent être endommagées de façon non réversibles¹³⁶. Il est également contre-indiqué de faire de la SMT suite à des lésions vasculaires, traumatiques, tumorales, infectieuses ou métaboliques du cerveau, ainsi que chez les femmes enceintes, les sujets alcooliques, en privation de sommeil, ou qui ont eu une maladie cardiaque récente ou sévère, incluant le port d'un stimulateur cardiaque¹³⁰.

À noter qu'il est possible que les sujets ressentent une douleur passagère à la tête suite à la SMT^{130,137} et qu'il peut être possible d'avoir une perte d'acuité auditive transitoire^{138,139}, qui semble être secondaire au bruit élevé que le stimulateur produit, particulièrement à haute intensité, qui peut alors atteindre 140 dB¹⁴⁰.

1.2.4.3 Les stimulations magnétiques transcrâniennes répétitives

Par opposition à la SMT, où une seule impulsion à la fois est générée, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) consiste à émettre un train ou une série d'impulsions pendant un intervalle de temps donné. Si la SMT est surtout utilisée de façon à obtenir des diagnostics neurologiques ou dans un cadre de recherche en neurosciences, la SMTr se retrouve plus régulièrement utilisée avec une portée thérapeutique. La raison principale de cette différence réside dans le fait que la SMTr a le potentiel de moduler l'activité corticale au-delà de la période de stimulation^{38,141}, ouvrant la porte à un potentiel thérapeutique, notamment en ce qui a trait aux conditions neurologiques et psychiatriques¹⁴².

Plasticité cérébrale

Le potentiel thérapeutique proviendrait de la plasticité cérébrale. La plasticité cérébrale est définie comme étant la capacité du cerveau à se réorganiser, avec un remodelage des communications au niveau des cellules nerveuses qui persiste au-delà d'une

période de manipulation expérimentale ou d'entraînement¹⁴³. La plasticité cérébrale peut survenir à divers niveaux d'organisation: de l'ultrastucture aux synapses¹⁴⁴. Il semblerait toutefois que les effets à long terme de SMTr proviendraient de la plasticité au niveau synaptique⁷⁶, via des phénomènes connus sous les termes de dépression à long-terme (LTD) et de potentialisation à long-terme (LTP)^{145,146}.

Paramètres de stimulation

De nombreux protocoles de SMTr ont été étudiés et plusieurs variables ayant un impact sur les effets obtenus ont été répertoriées. Entre autres, nous retrouvons la fréquence de stimulation, l'intensité de stimulation, la forme du champ magnétique, la durée du train d'impulsions et le nombre total de stimulations effectuées^{147,148}. De tous ces paramètres, le plus intéressants semble être la fréquence de stimulation car en plus d'une modulation quantitative de l'effet, il y par surcroît une modulation qualitative. En effet, il a été démontré qu'en général les stimulations à haute fréquence (> 5 Hz) induisent un effet facilitateur, alors que les stimulations à basses fréquences (\leq 1 Hz) ont plutôt un effet inhibiteur sur la zone corticale stimulée^{149,150}, une facilitation corticale étant décrite comme une diminution du seuil moteur, et vice versa. Il semble aussi que la durée de l'effet suite au traitement soit proportionnelle à durée de stimulation: plus la durée est longue, plus l'effet sera durable¹⁵¹.

Applications thérapeutiques

La SMTr est de plus en plus utilisée dans différentes sphères, particulièrement en ce qui a trait aux pathologies neurologiques, psychiatriques et otorhinolaryngologiques, dont pour certaines un niveau de preuve d'efficacité est déjà suffisant pour pouvoir suggérer une indication thérapeutique¹⁵². D'ailleurs, l'appareil Neurostar de la compagnie Neuronetics a été approuvé aux Etats-Unis par la Food and Drugs Administration et au Canada par Santé Canada pour le traitement de la dépression¹⁵³. En plus du traitement de la dépression, pouvant se doter d'un niveau de preuves élevé d'efficacité, nous retrouvons un effet antalgique probant de la stimulation à haute fréquence de M1 controlatéral à une douleur neuropathique, ainsi qu'un effet certain de la SMTr à basse fréquence du cortex temporo-pariétal gauche sur les hallucinations auditives chez les sujets souffrants de schizophrénie¹⁵². Voici un tableau récapitulatif du niveau de preuves concernant l'efficacité des différentes pathologies les plus étudiées:

Tableau 2. Récapitulatif de l'efficacité de la SMTr

Pathologie	Effet
Douleur neuropathique	Effet antalgique de la SMTr à HF de M1 controlatéral
Fibromyalgie	Effet antalgique probable/possible de la SMTr motrice/préfrontale gauche à HF
SDRC type 1	Effet antalgique possible de la SMTr à HF de M1 controlatéral
Dystonie focale	Effet anti-dystonique possible de la SMTr à BF prémotrice
Maladie de Parkinson	Effet antidépresseur possible de la SMTr préfrontale gauche à HF Effet antiparkinsonien probable de la SMTr à HF sur l'AMS Effet antiparkinsonien probable de la SMTr à BF/HF sur M1 de la main ou à HF sur plusieurs sites de M1
Tremblement essentiel	Effet possible de la SMTr du cervelet à BF
AVC moteur	Effet probable de la SMTr à BF du cortex moteur sain, et à HF du cortex moteur lésé
Apraxie de Broca	Effet possible de la SMTr à BF du gyrus préfrontal inférieur gauche post-AVC
Épilepsie	Effet antiépileptique possible de la SMTr à BF
Acouphènes	Effet possible de la SMTr et effet probable de la SMTr à BF du cortex temporo-pariétal
Troubles anxieux	Effet possible de SMTr du cortex préfrontal dorsolatéral sur les états de stress post-traumatiques
Épisode dépressif majeur	Effet antidépresseur certain de la SMTr à HF du cortex préfrontal dorsolatéral gauche et à BF du cortex préfrontal dosolatéral droit
Schizophrénie	Effet certain de la SMTr à BF du cortex temporo-pariétal gauche

Tiré de Lefaucheur et al. (2011)

Sécurité

Ce que nous avons détaillé concernant la sécurité envers la SMT s'applique également à la SMTr mais une attention particulière doit être portée aux paramètres utilisés afin de demeurer dans une fenêtre d'utilisation sécuritaire puisque la SMTr implique généralement un nombre de stimulations plus important, et du fait même une durée d'exposition beaucoup plus imposante, en comparaison à la SMT¹³⁰. Par exemple, un

protocole typique de SMTr utilisé dans le cadre d'un traitement psychiatrique comporte une durée d'exposition totale aux stimulations magnétiques d'environ 5 secondes¹⁵⁴. Ainsi, suite aux recommandations émises¹⁵⁵, des paramètres à respecter ont été établis et un consensus semble avoir été atteint afin de les respecter¹³⁰. Il faut ainsi tenir compte de l'intensité de stimulation, de la fréquence et de la durée des trains, ainsi que de la durée inter-trains de SMTr¹³⁰.

1.2.5 Stimulations magnétiques et SAHOS

1.2.5.1 Stimulations phréniques

Initialement utilisée pour stimuler le nerf phrénique afin d'assister la respiration pour diverses conditions¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, la stimulation phrénique (SP) s'est vue devenir un outil indispensable dans l'étude physiologique des VAS, puisqu'en produisant une pression intrathoracique négative par la contraction du diaphragme, on peut obtenir une dissociation entre les muscles dilatateurs des VAS et les muscles inspiratoires à l'éveil. En effet, dans des conditions physiologiques, il y a un couplage musculaire où une commande aux muscles des VAS va toujours précéder de quelques millisecondes une contraction volontaire du diaphragme, afin d'éviter la fermeture des VAS induite par la pression négative intrathoracique⁴⁰. La SP contourne donc en quelque sorte ce couplage physiologique et permet d'isoler une contraction du diaphragme, en éliminant la contraction quasi-simultanée des muscles des VAS.

Ainsi, les débits aériens relatifs à la contraction diaphragmatique ont pu être étudiés¹⁵⁹, en plus des pressions générées à différents niveaux pharyngés¹⁶⁰, ainsi que les résistances associées¹⁶¹. Il est donc possible de qualifier et quantifier le caractère limitant d'une stimulation phrénique. Lorsqu'il s'agit effectivement d'une stimulation avec limitation du débit inspiratoire (ce concept sera ultérieurement expliqué à la section *Caractère limitant des stimulations* du présent chapitre situé à la page 24), il est alors également possible de calculer la pression critique de fermeture¹⁶² et la relation du débit inspiratoire à la pression motrice¹⁶¹. De plus, ce modèle permet d'évaluer l'effet de certaines conditions ou approches thérapeutiques sur les propriétés mécaniques des VAS, comme par exemple l'effet d'une flexion cervicale et de l'ouverture de la bouche¹⁶³, du CO₂ et de l'activité tonique associée des muscles des VAS^{164,165}, de la voie respiratoire empruntée¹⁶⁶, de l'utilisation d'une OAM¹⁶⁷, de la pression négative sur les VAS¹⁶⁸, ainsi que de la PPC¹⁶⁹.

Par ailleurs, les études de nuit ne permettent pas de poser un cathéter à pressions pharyngées de façon convenable en raison des mouvements potentiels du sujet d'étude, limitant donc une approche nocturne afin de caractériser tous les aspects des propriétés mécaniques des VAS. L'utilisation de la SMP permet de contrecarrer cette limitation, tout en permettant d'étudier la physiologie des VAS avec et sans contraction phasique des muscles des VAS, selon que les stimulations sont effectuées lors de l'inspiration ou de l'expiration, respectivement.

Débit respiratoire

L'inspiration provoquée par la SMP n'a pas la même durée que l'inspiration d'un cycle respiratoire volontaire. Elle a une durée de 200-300 ms, ce qui est tout de même considérable lorsque l'on considère que la SMP a de son côté une durée de stimulation inférieure à 1 ms¹⁵⁹. Par convention, les valeurs positives de débit respiratoire instantané (V_i) correspondent à un débit inspiratoire alors que les valeurs négatives correspondent à un débit expiratoire.

Débit inspiratoire maximal

Le débit inspiratoire maximal (V_{iMAX}) correspond à l'apex de la courbe du côté des valeurs positives de débit (Figure 6). Il n'est pas influencé par le moment de stimulation lors de l'expiration¹⁶⁰ mais augmente proportionnellement avec l'augmentation de l'activité tonique en fin d'expiration¹⁶⁴. Par ailleurs, le V_{iMAX} est inférieur chez les sujets apnéiques en comparaison aux sujets non-apnéiques, en plus d'être corrélé avec leur IAH¹⁷⁰.

Débit inspiratoire minimal

Le débit inspiratoire minimal (V_{iMIN}) correspond au débit minimal qui suit le V_{iMAX} lorsque le débit est limitant suite à la SMP (Figure 6). Tout comme le V_{iMAX} , le V_{iMIN} est également inférieur chez les sujets apnéiques lorsque comparé à celui des sujets sains¹⁷⁰.

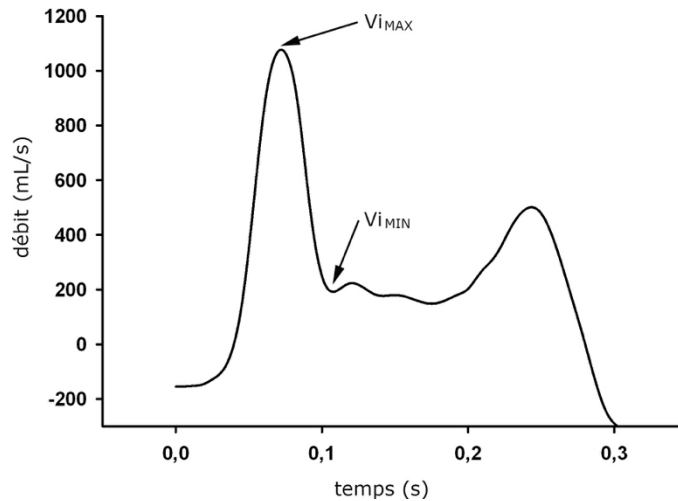


Figure 6. Exemple de courbe de débit aérien avec limitation de débit suite à la SMP. Les débits inspiratoires maximal (V_{iMAX}) et minimal (V_{iMIN}) sont représentés. Figure tirée et adaptée de Gakwaya et al. 2013¹⁶⁷.

Caractère limitant des stimulations

Il a déjà été démontré depuis plusieurs années que la SMP peut induire des inspirations avec limitation du débit inspiratoire, autant chez le sujet sain que chez l'apnéique¹⁷¹. Les respirations induites par la SMP sont considérées avec limitation du débit inspiratoire lorsque, après atteinte du V_{iMAX} , le débit décrit un plateau ou diminue malgré une pression motrice qui continue à devenir plus négative¹⁶¹. Lorsque plusieurs capteurs de pression pharyngée sont utilisés de façon simultanée afin de capter les différentes sections du pharynx, il devient possible de connaître le niveau spécifique où prends place la limitation de débit inspiratoire. En effet, seuls le niveau où se situe la limitation ainsi que les portions des VAS situées de façon distale à la limitation vont voir leur pression associée devenir plus négative, malgré l'absence de changement de débit. La limitation du débit inspiratoire va porter le nom du niveau pharyngé le plus proximal à subir une telle baisse accrue de la pression correspondante (Figure 7).

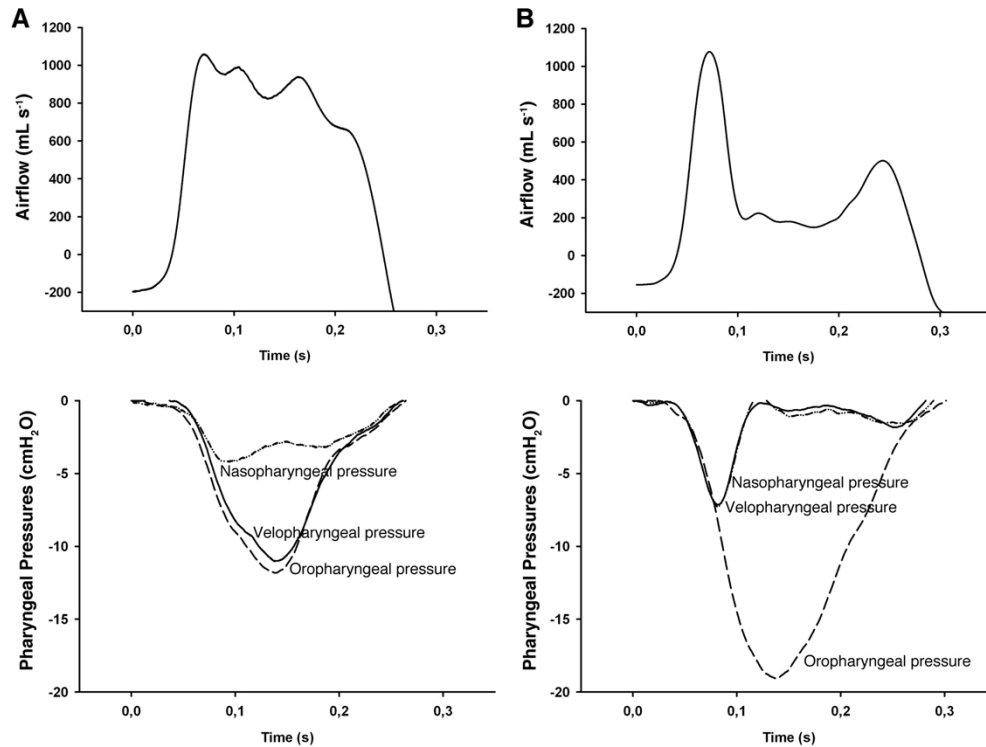


Figure 7. Exemples de limitations pharyngées et tracés de débit aérien et pressions naso-, vélo- et oro-pharyngé suite à une stimulation magnétique phrénique délivrée en fin d'expiration¹⁶⁷. A) Limitation vélopharyngée. B) Limitation oropharyngée. On peut observer le sommet de pression négative qui est nettement déplacé vers la droite pour les niveaux pharyngés avec limitation du débit inspiratoire.

Pressions pharyngées

Selon le cathéter utilisé, il est possible d'utiliser jusqu'à 3 capteurs différents sur le même cathéter de pression, permettant ainsi une différenciation du pharynx en 3 zones bien précises, soit le nasopharynx, le vélopharynx ainsi que l'oropharynx. Puisque les pressions pharyngées du niveau où survient la limitation de débit ainsi que des niveaux pharyngés inférieurs à la limitation de débit continuent à devenir plus négatives après que le débit ait atteint le V_{iMAX} , lorsqu'il y a effectivement limitation du débit inspiratoire, ces pressions vont voir leur nadir survenir généralement au même moment que le V_{iMIN} , par opposition aux pressions des niveaux pharyngés supérieurs à la limitation du débit inspiratoire qui voient leur sommet plutôt coïncider avec le moment où survient le V_{iMAX} .

Par ailleurs, les pressions pharyngées sont également plus négatives suite à l'augmentation de l'activité tonique des muscles des VAS¹⁷¹. Les pressions pharyngées sont d'une très grande utilité afin de caractériser les propriétés mécaniques des VAS, notamment en permettant de calculer les résistances des VAS.

Résistances des VAS

Les résistances sont calculées en faisant le rapport entre le différentiel de pression pharyngée-masque et le débit à un moment précis correspondant à un critère préalablement défini, comme par exemple lorsque le débit atteint 0.3 L/s, ou encore à un moment arbitraire caractérisant les propriétés mécaniques des VAS, tel qu'au V_{iMAX} . Comparativement au sujet sain, il y a une hausse de la résistance des VAS chez l'apnéique, particulièrement au V_{iMIN} ¹⁷⁰.

Pression critique de fermeture

La P_{CRIT} représente la pression à laquelle les VAS se referment et représente donc un bon indicateur de stabilité de ces dernières¹⁷¹. Elle peut être mesurée de différentes façons lors du sommeil. Par exemple, il est possible d'analyser la relation entre la pression des VAS et la surface transversale du passage de l'air¹⁷² ou encore la relation entre le V_{iMAX} et la pression des VAS de cycles limitants à différents niveaux de pression d'air positives et négatives¹⁷³. Toutefois, ces mesures sont beaucoup plus complexes à réaliser chez des personnes non-apnéiques. La SMP a su contourner cette difficulté en permettant l'évaluation de la collapsibilité des VAS à l'éveil¹⁷¹. Il s'avère que lors du sommeil, la P_{CRIT} est sous-atmosphérique chez les non-apnéiques et devient moins négative, ou même positive, chez les ronfleurs et sujets apnéiques, tout en étant corrélée avec la fréquence des événements obstructifs survenant lors du sommeil¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

L'étude de la relation entre le débit et la pression motrice (P_D) est particulièrement intéressante lors de SMP effectuées lors de l'expiration car elle permet de caractériser la mécanique des VAS dans un état similaire à celui observé lors du sommeil. En effet, l'expiration n'implique pas la contraction phasique des muscles des VAS présente lors de l'inspiration, laquelle se trouve également sévèrement diminuée lors du sommeil chez les sujets apnéiques. Ce n'est toutefois pas dans un état complètement passif que les VAS se retrouvent lors de l'expiration en raison de la contraction tonique des muscles des VAS¹⁷¹. En raison de la forme hyperbolique de cette relation, il est

possible de la représenter à l'aide d'une équation de régression polynomiale de 2^{ième} ordre de la forme $V_i = k_1 P_D + k_2 P_D^2$ en utilisant la méthode des moindres carrés^{161,170}.

Lorsque l'équation est complétée pour $V_i = 0$ avec $P_D \neq 0$ nous obtenons $P_D = k_1/k_2$ qui représente en fait la P_D où il devrait y avoir une fermeture complète des VAS, correspondant ainsi à une estimation de la P_{CRIT} . Le ratio k_1/k_2 ou pression estimée de fermeture ($P_{FERMETURE}$) est donc un indicateur de stabilité des VAS¹⁷⁷. Plus la valeur absolue du ratio est élevée, plus les VAS sont stables et sont en mesure de s'opposer aux forces compressives induites par l'inspiration. Par exemple, l'augmentation de la pression positive associée à l'utilisation de la PPC chez les apnéiques a comme effet d'augmenter $P_{FERMETURE}$ jusqu'à une certaine valeur pour ensuite se mettre à diminuer, l'apex de la courbe correspondant à la zone de stabilité optimale des VAS et la valeur de pression correspondante représente ainsi la pression efficace estimée de traitement par PPC¹⁶¹.

Activité électromyographique

Les PEMs au repos du diaphragme sont variables d'un individu à l'autre mais sont toutefois reproductibles pour un même sujet¹⁷⁸. Comme on peut s'y attendre, en raison du seuil moteur qui diminue avec le niveau d'activité du muscle lors de la stimulation, l'ajout d'une manœuvre inspiratoire volontaire s'accompagne d'une diminution du seuil moteur et de la latence, ainsi que d'une augmentation de l'amplitude des PEMs, positivement corrélées avec l'intensité de la facilitation¹⁷⁸.

Sécurité

La présence d'un pacemaker cardiaque ou de métal sous la zone stimulée constitue une contre-indication à la SMPA⁶⁷. En fait, l'induction d'un courant électrique dans un matériel conducteur peut produire dans certaines conditions une quantité suffisante de chaleur pouvant être la cause de brûlures au sein des tissus environnants. Par ailleurs, les circuits électroniques présents dans un pacemaker cardiaque sont également à risque d'être endommagés. Toutefois, les champs magnétiques et électriques faisant suite à la SMPA ne présentent aucun danger pour le cœur. En fait, aucun cas de pulsation ectopique n'a été signalé dans la littérature suite à la SMPA⁶⁷. Par ailleurs, le cœur nécessite une densité de courant plus de dix fois supérieure que les nerfs moteurs^{179,180} et une durée de stimulation aux environs de 500 ms¹⁸¹, deux caractéristiques impossibles à atteindre avec la SMPA qui n'a qu'une durée de stimulation d'environ 1 ms.

1.2.5.2 Stimulations magnétiques transcrâniennes

SMT à l'éveil

Chez les sujets sains, lors de la SMT au niveau du vertex ou à 1 cm en postérieur de ce dernier, ayant pour but de stimuler de façon optimale le diaphragme (DIA) par voie transcrânienne¹⁸², une réponse du GG accompagne et précède systématiquement celle du DIA, et ce, indépendamment de diverses manœuvres facilitatrices respiratoires et non-respiratoires effectuées¹⁸³. L'endroit optimal de stimulation du GG est toutefois plutôt situé dans la zone antérolatérale (AL) du côté dominant, qui se situe entre 0-6 cm antérieur et 6-10 cm latéral au vertex, dans l'aire M1^{184,185}.

La latence du PEM du GG (GG_{LAT}) y est plus courte qu'au vertex et une réponse associée du DIA est exceptionnelle, qui a d'ailleurs une faible amplitude, lorsque présente, comparativement à celle du GG. Il est donc possible d'obtenir des PEM isolées du GG mais cela ne semble pas être le cas pour le DIA par une approche transcrânienne¹⁸³. Autant le DIA^{183,186-188} que le GG¹⁸³ bénéficient d'une facilitation lors d'une inspiration profonde. Le GG a toutefois vu également la protusion de la langue modifier de façon significative la latence et le SM_R à la baisse ainsi que l'amplitude à la hausse, particulièrement pour la SMT au niveau de la zone AL¹⁸³. Il est important de noter que si le GG bénéficie de facilitations d'origine corticospinale, comme par exemple lors d'une inspiration volontaire, des influx bulbospinaux peuvent être également facilitateurs^{182,189,190}. Ainsi, quoique la SMT est généralement utilisée pour stimuler la voie corticospinale, ces dernières études démontrent bien que la SMT peut également stimuler les voies corticobulbaires¹⁷¹.

Une autre étude, dédiée à vérifier la réponse de divers muscles stabilisateurs des VAS, a démontré que la SMT du GG n'induit pas une réponse exclusive à ce dernier. En effet, tous les muscles étudiés ont eu une réponse EMG concomitante au GG : le muscle élévateur du voile du palais, le palatoglosse, ainsi que les muscles des ailes du nez¹⁹¹.

SMT lors du sommeil

Suite à la preuve de concept pour l'utilisation de la SMT chez l'apnéique à l'éveil¹⁹², l'étape suivante a été de tenter la SMT lors du sommeil³⁶. Pour y parvenir, des stimulations ont été effectuées pendant des périodes stables de sommeil dans la phase NREM chez des apnéiques, au début de l'inspiration. Une hausse du V_{IMAX} ainsi que du

volume inspiratoire ont ainsi été notées, sans que ces résultats soient accompagnés par un réveil cortical et/ou autonome. Les gains de V_{iMAX} et de volume inspiratoire ont été proportionnels à l'intensité de stimulation prodiguée, cette dernière variant du SM_R des muscles sous-mentonniers lors du sommeil à l'intensité maximale n'entraînant pas de réveil électroencéphalographique:

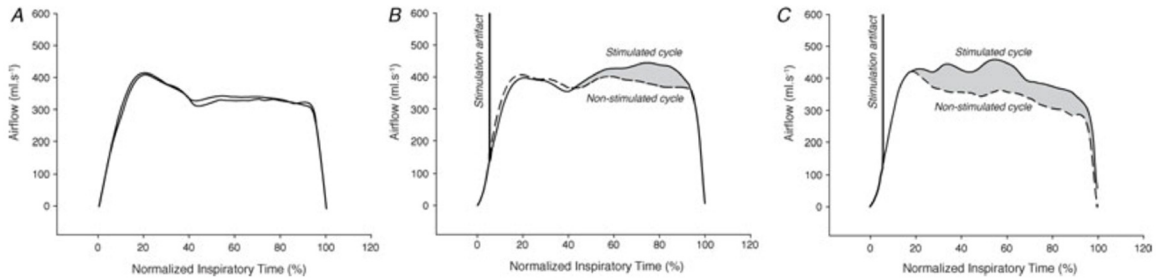


Figure 8. Effets de la SMT lors du sommeil sur le volume et le débit inspiratoire³⁶. A) sans SMT. B) avec SMT à l'intensité du SM_R des muscles sous-mentonniers (21%). C) avec SMT à l'intensité maximale sans induire de réveil (31%).

Ensuite, toujours chez des sujets apnéiques, l'effet de la SMT a été évalué lors de 5 respirations consécutives dotées d'une hypopnée obstructive induite par le sommeil, également au début de l'inspiration pendant la phase non-REM (NREM) du sommeil (Figure 9)³⁷. L'augmentation du V_{iMAX} et du volume inspiratoire notée précédemment s'est vue accroître davantage de la première à la deuxième stimulation, pour ensuite rester stable jusqu'à la cinquième stimulation, sans être accompagné de modifications au niveau des caractéristiques des PEMS associées, ni de réveil cortical et/ou autonome, suggérant ainsi un phénomène cumulatif. Pour cette dernière étude, l'intensité utilisée était celle du SM_R des muscles sous-mentonniers lors du sommeil. Toutefois, il faut noter que ces changements s'estompent dès la cessation des stimulations. Notons également que l'on peut aisément observer l'élimination de la vibration tissulaire associée au ronflement lors des inspirations avec SMT comparativement à celles exemptes de telles stimulations:

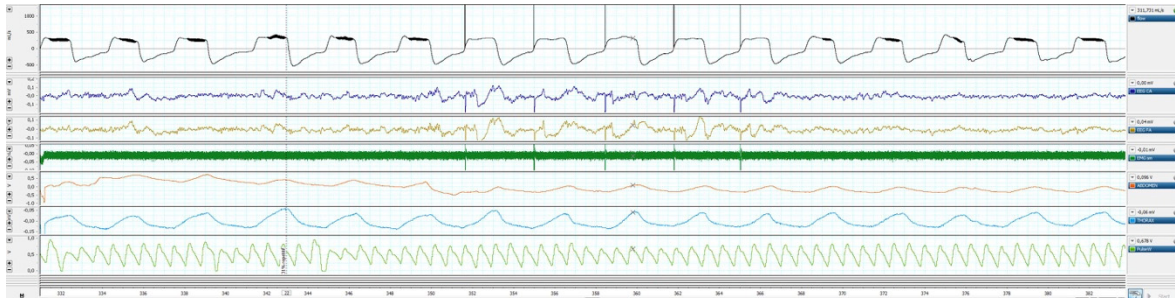


Figure 9. SMT consécutives lors du sommeil³⁷

Excitabilité corticale

Suite à la SMT chez les apnéiques à l'éveil, une augmentation de la période de silence a été notée¹⁹³⁻¹⁹⁵, en plus d'une hausse du SM_R¹⁹³ et de la latence^{193,196}, suggérant un phénomène inhibiteur. Toutefois, il est important de noter que ces observations ont été effectuées au niveau des muscles de la main. Il a également été noté que cette inhibition devient plus importante lors du sommeil et atteint son sommet lors d'épisodes d'apnées¹⁹⁵. Ces données prises dans leur ensemble suggèrent donc un mécanisme inhibiteur associé au SAHOS qui est possiblement généralisé à l'ensemble du cortex moteur¹⁹⁷.

Peu de données existent quant à l'excitabilité corticale spécifique des muscles des VAS. Lors du sommeil il a toutefois été possible de corroborer un phénomène inhibiteur associé aux muscles sous-mentonniers, mis en évidence à l'aide du SM_R qui a augmenté pendant la phase NREM du sommeil en comparaison à celui à l'éveil³⁶. Par ailleurs, une seule étude a évalué l'excitabilité corticale attribuable au GG, étude réalisée lors de l'éveil, où aucun changement significatif n'a pu être observé¹⁹².

1.2.5.3 Stimulations magnétiques transcrâniennes répétitives

Au moment de débiter ce projet, aucune donnée n'existait en ce qui a trait à la SMTr appliquée au SAHOS. Il y a toutefois plusieurs études qui ont fait l'essai de la SMTr avec des résultats encourageants pour les muscles de la déglutition dans un contexte de dysphagie¹⁹⁸. Le génio-glosse est un muscle dont l'implication dans la déglutition est majeure, tout comme dans la pathophysiologie du SAHOS. Toutefois, ce sont deux fonctions très différentes d'un même muscle et aucune conclusion ne peut être tirée des résultats d'études orientées vers la déglutition ou la dysphagie, si ce n'est que pour démontrer une preuve de concept comme quoi la SMTr du GG est possible.

1.3 Hypothèse et objectifs

Nous avons émis l'hypothèse que la SMTr ponctuelle à l'éveil au niveau de la représentation corticale des muscles des VAS devrait modifier de façon favorable les propriétés mécaniques des VAS chez le sujet SAHOS, de façon supérieure aux stimulations simples de la SMT.

Afin de vérifier cette hypothèse, l'objectif principal de la présente étude était de caractériser l'effet de la SMTr, appliquée au niveau de l'aire corticomotrice du GG, sur le profil de débit, le site de limitation du débit, et les propriétés mécaniques des VAS chez les sujets SAHOS à l'éveil en utilisant la SMPA. Cette dernière permet de produire un épisode d'apnée expérimentale à l'éveil, sans douleur, afin d'obtenir la condition contrôle à laquelle la SMTr a été ajoutée. La SMTr a été réalisée autant lors de l'inspiration que l'expiration afin de documenter l'effet de la SMTr avec et sans activité phasique du GG.

Il faut comprendre que le but visé ici était de vérifier l'effet immédiat de la SMTr sur la mécanique des VAS, et non pas de tenter de modifier le niveau d'excitabilité cortical. Cet objectif ne figure donc pas au sein de cette étude. Toutefois, puisque l'appareillage EMG était déjà en place par nécessité pour la réalisation de l'étude, nous en avons profité pour mesurer l'activité des muscles impliqués, ce qui peut s'avérer fort utile pour l'interprétation des résultats. L'étude neurophysiologique du GG suite aux SMTr représente ainsi l'objectif secondaire de la présente étude.

2. Approche méthodologique

2.1 Sélection des participants

Il ne s'agit pas d'une étude randomisée. Les sujets d'études sont leur propre contrôle sous la forme d'une étude transversale. Le devis est donc transversal de type descriptif corrélationnel. La population cible est composée d'hommes adultes avec SAHOS modéré à sévère.

2.1.1 Critères de sélection

Critères d'inclusion

1. Homme. Pour cette étude nous avons recruté seulement des hommes car 1) le SAHOS est plus fréquent chez cette population et 2) les propriétés mécaniques n'ont jamais été décrites spécifiquement chez les femmes, qui sont sujettes de surcroît à des changements temporels en raison d'une corrélation entre l'IAH et le statut hormonal, secondaire à l'influence des hormones féminines sur l'activité des muscles pharyngiens^{50,199}.
2. Adulte entre 18 et 65 ans. Les enfants qui souffrent de SAHOS ont souvent des anomalies marquées des VAS (hypertrophie des amygdales et/ou végétations)²⁰⁰ et les personnes âgées sont de leur côté potentiellement de moins bons candidats à la SMTr en raison d'une possible dégénérescence corticale. Il a d'ailleurs été démontré que les personnes âgées ont une capacité à la plasticité corticale diminuée²⁰¹. Quoique non démontré, la réponse mécanique se trouve possiblement également affectée.
3. IAH \geq 15 évènements / heure de sommeil. Sachant que le fait d'avoir moins de 5 évènements par heure de sommeil est en fait normal et que ces critères ont été établis de façon arbitraire, nous avons laissé de côté les apnéiques légers de façon à ce que les données sociodémographiques soient nettement différentes de celles de sujets non-apnéiques.

Critères d'exclusion

1. Présence d'un implant métallique intracrânien¹³³.
2. Stimulateur cardiaque et/ou maladie cardiaque récente ou sévère.
3. Épilepsie.

4. Médication modifiant l'excitabilité corticale¹⁵².
5. Lésions vasculaires, traumatiques, tumorales, infectieuses ou métaboliques du cerveau.
6. Alcoolisme.
7. Déprivation de sommeil.
8. Impossibilité de fabriquer une orthèse en raison d'un manque de dents inférieures trop important. Cette orthèse est nécessaire pour l'acquisition des données relatives à l'EMG du GG.
9. Antécédents de chirurgie des VAS ou présence d'un autre trouble du sommeil. Ce critère a pour but d'éliminer des conditions qui pourraient biaiser les résultats en modifiant la mécanique des VAS.

Les critères d'exclusion numérotés de 1-7 représentent des contre-indications à la SMT et SMTr émises dans les lignes directrices sur l'utilisation de ces modalités dans un cadre sécuritaire¹³⁰.

2.1.2 Procédures de recrutement

Les sujets ont été recrutés parmi les hommes diagnostiqués avec SAHOS au Laboratoire du Sommeil de l'Institut Universitaire de Pneumologie et Cardiologie de Québec (IUCPQ). Ce sont les pneumologues y travaillant qui ont initialement sélectionné les candidats potentiels pour participer à la présente étude, alors qu'ils les rencontraient à leur réveil à l'hôpital suite à une PSG complète pour fins diagnostiques. Par la suite, je vérifiais d'abord les critères d'inclusion et d'exclusion au dossier médical. Et si tout semblait être adéquat pour la poursuite de l'étude, les candidats étaient contactés par téléphone, et les critères de sélection validés, ainsi que leur désir de participer à l'étude, tout en leur expliquant les détails concernant le déroulement de l'étude, les risques associés et leur pleine liberté à se désister s'ils le désiraient.

2.1.3 Taille de l'échantillon

Il n'était pas aisé de faire un calcul de taille d'échantillon puisque qu'aucune étude n'existait sur l'utilisation de la SMTr dans un contexte similaire. Nous avons donc extrapolé en utilisant les données de SMT où il y a eu augmentation du V_{iMAX} (de 306.7 ± 123.2 à 359.8 ± 154.1 mL/s). Ainsi, en utilisant un test bilatéral avec une puissance de 80% ainsi qu'un seuil de signification statistique de 5%, nous avons obtenu une taille d'échantillon de 5, qui nous a permis d'identifier quel devrait être l'effectif

minimal. Notons toutefois qu'en physiologie respiratoire, la taille d'échantillon est en général culturellement fixée aux alentours de 10. Nous avons ainsi fixé notre échantillon à 10, procurant une certaine marge de manœuvre en cas d'abandon de certains sujets et/ou de problèmes techniques rendant inutilisables certaines données.

2.1.4 Approbation du Comité d'Éthiques

Le Comité d'Éthiques du Centre de Recherche de l'IUCPQ a approuvé le protocole ainsi que le formulaire d'information et de consentement, conformément aux lignes directrices émises par la Déclaration d'Helsinki. Un consentement libre et éclairé a été obtenu de tous les sujets (le formulaire d'information et de consentement est disponible en Annexe A).

Les paramètres de sécurité quant à l'utilisation de la SMTr ont été respectés. Le projet ne comportait ainsi aucun risque sérieux pour les participants, mais il était possible que les participants accusent d'une légère céphalée transitoire suite aux stimulations. Mentionnons que les quelques très rares cas où il y a eu incident suite à la SMTr depuis la mise en place des règles de sécurité, les dites règles n'étaient pas toujours respectées et il y avait la plupart du temps utilisation d'un médicament qui modifie l'excitabilité corticale, contribuant ainsi à l'apparition d'une crise d'épilepsie.

2.2 Les variables à l'étude

Variable indépendante

- Groupes avec présence/absence de SMTr

Variables dépendantes

Les principales étaient les suivantes:

- Caractère et niveau de la limitation du débit
- Débit inspiratoire maximal (V_{iMAX})
- Pression estimée de fermeture = ratio $k1/k2$ ($P_{FERMETURE}$)¹⁷⁷

Mais nous avons analysé également plusieurs autres variables dépendantes afin de bien décrire les caractéristiques mécaniques des VAS. Ces variables seront décrites dans la section sur l'analyse des données.

Variables sociodémographiques

- Âge (ans)
- IA : index d'apnées (événements/heure)
- IAH: index d'apnées-hypopnées (événements/heure)
- IMC: indice de masse corporelle (kg/m²)²⁰²
- Index de désaturation en oxygène (ID) (événements/heure)
- Circonférence du cou (cm)²⁰³
- Échelle de somnolence d'Epworth, dans sa version française validée²⁰⁴ (voir Annexe B pour un exemplaire du formulaire)

2.3 Méthodologie

Nous discuterons dans cette section de la réalisation de l'expérience en soi au cœur de la présente étude, incluant le détail de l'instrumentation nécessaire, la description des procédures pré-expérimentation et per-expérimentation, ainsi que les détails relatifs à l'analyse des données.

2.3.1 Préparation du sujet

EMG

Le sujet a préalablement rencontré un dentiste expert dans les troubles respiratoires du sommeil et membre de l'équipe de recherche, pour une période d'environ 30 minutes, afin de fabriquer une orthèse sur mesure sur laquelle nous avons apposé deux électrodes intra-orales de 10 mm chacune, positionnées de part et d'autre de l'orthèse avec une distance inter-électrodes de 10 mm, et dont la partie antérieure des électrodes était située environ 15 mm derrière les incisives, afin d'enregistrer l'activité EMG spécifique du GG²⁰⁵. Le sujet étant confortablement assis dans une chaise similaire à celles que l'on rencontre dans un cabinet de dentiste, deux électrodes-cupules de surface en Ag-AgCl (modèle FH-E5SCHC de 10 mm de diamètre, Grass Technologies, West Warwick, RI, USA) ont ensuite été comblées de pâte conductrice (Grass Technologies) et installées à mi-chemin entre l'os hyoïde et le menton avec une distance inter-électrodes de 1 cm de façon à capter l'activité EMG des muscles sous-mentonniers. Une autre électrode a été positionnée au niveau du front, du côté de l'hémisphère non-dominant, pour faire office de mise à la terre. Le côté non-dominant

a été sélectionné pour cette dernière en raison de la SMT qui sera effectuée du côté dominant.

Pour chacune de ces électrodes-cupules de surface, la peau a été préparée avec un gel abrasif (Nuprep Skin Prep Gel, Weaver & Complany, Aurora, CO, USA) de façon à maintenir son impédance sous 5 k Ω . C'est l'activité EMG du GG qui a été utilisée pour les différents paramètres de stimulation mais l'appareillage pour l'enregistrement de l'activité des muscles sous-mentonniers a tout de même été installé afin de s'assurer d'un signal adéquat du GG, puisque les deux signaux doivent être similaires en raison d'une co-activation des muscles inspiratoires lors de la SMT¹⁹¹. La qualité du signal a également été validée par une réponse EMG lors d'une poussée maximale volontaire de la langue contre les dents supérieures.

Deux autres électrodes de surface ont été installées pour la détection de l'activité diaphragmatique. Ainsi, l'électrode active était positionnée sur la ligne verticale entre la jonction costo-chondrale et le centre de la clavicule droite au septième ou huitième espace intercostal. L'électrode de référence était pour sa part placée sur la côte supérieure, légèrement en latéral de l'électrode active. Il a été démontré que ce positionnement minimise la contamination du signal par les muscles environnants^{206,207}. Le type d'électrodes et la préparation étaient les mêmes que pour les électrodes sous-mentonnières et la qualité du signal a été assurée par l'augmentation de l'activité brute de l'activité EMG lors de l'inspiration.

Enfin, les signaux EMG ont été enregistrés (Labchart Pro v7.3, AD Instruments, Colorado Springs, CO, USA) à une fréquence d'échantillonnage de 10 kHz (Powerlab 16/35, AD Instruments) après avoir été filtrés entre 10-3000 Hz et amplifiés (P122, Grass Technologies).

Pressions et débit

Un masque nasal (Profile Light Nasal Mask, Respironics, Murrysville, MO, USA) a tout d'abord été modifié en perçant à sa partie inférieure deux petits orifices côte à côte d'environ 3 mm de diamètre chacun. Pour mesurer les pressions vélopharyngée et oropharyngée, un cathéter de métal avec 3 capteurs de pression (modèle CT/S X1058, Gaeltec, Hackensack, NJ, USA) a été inséré par un des deux orifices dans le masque nasal et ensuite par une narine anesthésiée à l'aide d'un vaporisateur de xylocaïne 2%⁶⁸ (le capteur pour la pression nasopharyngée a été endommagé donc les données du pharynx n'ont pas pu être récupérées). L'orifice choisi sur le masque était fonction

de la narine qui semblait laisser l'air circuler le plus aisément. Après que le sujet ait avalé de petites gorgées d'eau à l'aide d'une paille afin que l'extrémité du cathéter se retrouve dans l'œsophage dans le but de le fixer en place, dans une certaine mesure, et ainsi éviter qu'il s'enroule sur lui-même, nous nous sommes assuré de visualiser le capteur nasopharyngé par la bouche, pour pouvoir ensuite le remonter 2 cm au-dessus du palais mou afin de s'assurer du bon positionnement du cathéter. La distance entre les 2 capteurs supérieurs était alors de 4 cm et celle entre les 2 capteurs inférieurs de 3 cm. Les capteurs vélopharyngé et oropharyngé se retrouvaient ainsi respectivement 2 cm et 5 cm sous le bord libre du voile du palais.

Un dilatateur nasal a ensuite été mis en place afin d'éviter le collapsus des narines lors de la respiration qui devait être effectuée par le nez lors de l'expérience (Nozovent, WPM International AB, Göteborg, Sweden)²⁰⁸. Le masque nasal a été mis en place de façon à bien couvrir le nez et son étanchéité a été vérifiée à l'aide d'un effort inspiratoire maximal tout en bouchant, à l'aide la paume de la main, l'ouverture pour le tuyau de raccordement habituellement utilisé pour l'installation d'un appareil à PPC, ainsi que les deux autres petits orifices à la base du masque avec du mastic de fixation (Fun-Tak, LePage), dans son entièreté pour ce qui est du côté de l'orifice libre et autour du cathéter du côté de ce dernier. Le mastic autour du cathéter avait également comme but de le fixer en place afin d'éviter qu'il se déplace et altère ainsi les mesures. Le mastic de fixation était ensuite retiré du côté de l'orifice libre afin d'y insérer un autre cathéter, branché à un transducteur de pression (Validyne Engineering) afin de mesurer la pression masque (P_{MASQUE}). Du mastic de fixation était aussi placé sur le masque au pourtour de ce dernier cathéter afin de le sceller et le maintenir en place. Lors d'un effort inspiratoire maximal, lorsque tout est bien étanche, le masque doit être succionné contre le visage sans que de l'air puisse y pénétrer. Enfin, le débit respiratoire instantané était de son côté mesuré en attachant un pneumotachographe chauffé (modèle 112467-3850A, Hans-Rudolph, Kansas City, MO, USA) sur le masque dans l'ouverture pour le tuyau de raccordement²⁰⁹.

Les mesures de pressions et de débit d'air transitaient également par le Powerlab, avec une fréquence d'échantillonnage de 2 kHz, pour ensuite être enregistrées conjointement aux signaux EMG sur le même ordinateur. Finalement, afin de s'assurer du bon positionnement du cathéter, nous demandions au sujet de faire une déglutition où nous devions voir sur le tracé en temps réel une dissociation de la P_{MASQUE} par rapport aux 2 pressions pharyngées.

Position et intensité optimale de la stimulation magnétique phrénique

Tout d'abord, la position optimale de la bobine a été déterminée à l'aide de l'amplitude de PEM du DIA (DIA_{AMP}) la plus élevée suite à des stimulations phréniques effectuées à 30% de l'intensité maximale du stimulateur. Nous avons ensuite déterminé l'intensité optimale de stimulation phrénique qui consistait en l'intensité capable d'induire un débit limitant, tel que décrit plus tôt, avec une baisse entre 2 et 3 cmH₂O de la pression oropharyngée négative maximale, accompagnant un plateau ou une chute de V_i , suite à l'obtention du V_{iMAX}^{171} . Pour ce faire, l'intensité du stimulateur a été augmentée de 10% jusqu'à l'obtention de l'intensité désirée, où 2-3 stimulations étaient effectuées à chaque échelon. Nous avons utilisé une bobine circulaire de 90 mm avec un stimulateur Magstim 200² (The Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK). En fait, il était possible d'obtenir une limitation plus importante, c'est-à-dire avec une chute de plus de 3 cmH₂O de la pression oropharyngée, mais nous désirions éviter de saturer la limitation de débit afin d'éviter d'atteindre un plateau, lequel pourrait compromettre l'identification et la caractérisation d'une potentielle chute supplémentaire des pressions pharyngées lors des procédures expérimentales.

Point optimal de stimulation magnétique transcrânienne et seuil moteur

Un deuxième stimulateur, un Magstim Rapid² (The Magstim Company), avec une bobine en figure-de-8 de 45 mm, a ensuite été utilisé afin de stimuler focalement l'aire corticomotrice correspondant au GG, du côté de l'hémisphère dominant, situé environ 0-6 cm antérieur et 6-10 cm en latéral du vertex. Pour y parvenir, un quadrillage a été parcouru dans la zone de l'aire corticale du GG de façon à identifier l'endroit qui procurait l'amplitude pic-à-pic de PEM du GG (GG_{AMP}) la plus importante, le tout étant monitoré par les électrodes intra-orales suite à des stimulations à la fin de l'expiration. L'intensité utilisée était initialement de 30%, ce qui s'avérait suffisant la plupart du temps, puisque généralement supérieure au seuil moteur. Par contre, si jamais aucune réponse n'était perceptible, autant sur les électrodes sous-mentonnières que les électrodes intra-orales, alors l'intensité était augmentée par paliers de 5% jusqu'à l'obtention d'une réponse EMG adéquate. Lorsque le point optimal de stimulation était identifié, ce dernier était marqué directement sur le crâne du sujet à l'aide d'un marqueur noir. Diverses positions et orientations de la bobine ont été vérifiées afin de déterminer la configuration optimale, qui a été soigneusement notée.

En utilisant le point optimal de stimulation ainsi que la configuration optimale de la bobine, l'intensité a été graduellement diminuée afin de déterminer le SM_R du GG à l'aide des électrodes intra-orales. Nous désirions ainsi obtenir une réponse EMG dont l'amplitude pic-à-pic était supérieure à 50 μV pour au moins 50% des stimulation effectuées, ces dernières étant minimalement au nombre de 5 et également effectuées à la fin de l'expiration.

2.3.2 Procédures expérimentales

Lorsque tous les préparatifs ont été complétés, des SMP par approche antérieure (SMPA) ont été effectuées seules (paradigme SMP), ainsi que des SMPA accompagnées de SMTr simultanée au niveau de la représentation corticale du génioglosse telle que préalablement identifiée à l'aide du point optimal de stimulation (paradigme SMP+SMTr). Ces deux paradigmes de stimulations ont été appliqués à deux moments différents dans le cycle respiratoire, soit à la fin de l'expiration ainsi qu'au début de l'inspiration, de façon à obtenir 4 conditions différentes, où les données inspiratoires et expiratoires ont été ultérieurement comparées de façon distincte (Figure 10). L'ordre dans lequel ces conditions ont été exécutées a été déterminé de façon aléatoire selon les données obtenues préalablement pour la liste complète des sujets à l'aide d'un logiciel de randomisation. Entre 5-10 stimulations par conditions ont été effectuées, dépendamment de la reproductibilité de la réponse mécanique qui a pu être visualisée en temps réel.

	SMP		SMP+SMTr
EXPI	1	↔	2
INSPI	3	↔	4

Figure 10. Tableau récapitulatif des 4 différentes conditions expérimentales où 5-10 stimulations ont été effectuées pour chacune des 4 conditions. Les 4 conditions ont été effectuées de façon randomisée et les données expiratoire et inspiratoire ont été comparées de façon indépendante. SMP : paradigme de stimulation magnétique phrénique; SMP+SMTr : paradigme de stimulation magnétique phrénique et stimulation magnétique transcrânienne répétitive simultanées; EXPI : manœuvres exécutées en fin d'expiration; INSPI : manœuvres exécutées au début de l'inspiration.

L'intensité de SMTr utilisée était de 130% la valeur du SM_R et la fréquence était fixée à 25 Hz pour une durée totale de 200 ms. La durée totale de stimulations a été fixée à 200 ms car cette durée représentait sensiblement la même durée que celle d'un épisode d'obstruction des VAS provoqué par SMP. De plus, la durée se devait d'être restreinte de façon à respecter les lignes directrices de sécurité émises pour la pratique de la SMTr. Les stimulations en fin d'expiration étaient déclenchées de façon manuelle à l'aide de l'inspection visuelle en temps réel du tracé du débit instantané. Pour ce qui est des stimulations en début d'inspiration, un appareil de construction maison a permis l'automatisation du déclenchement lorsque le débit atteignait 0.2 L/s suite au début de l'inspiration.

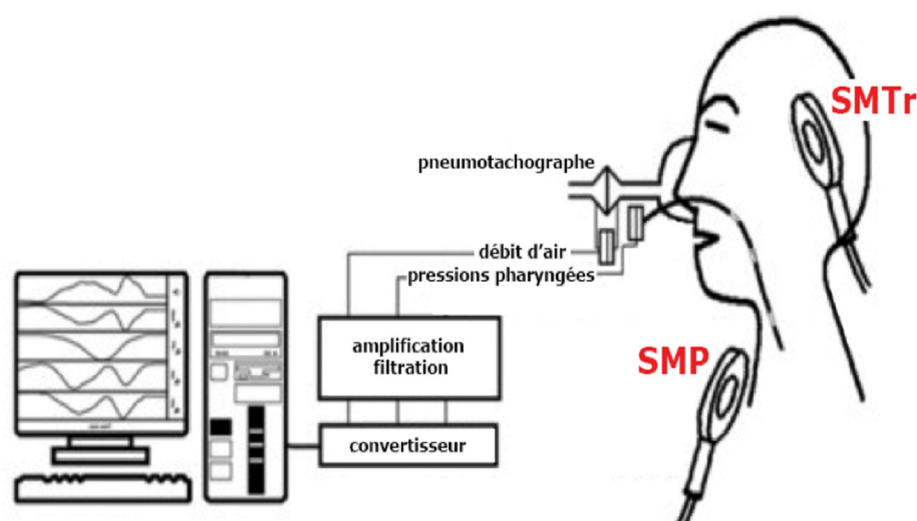


Figure 11. Représentation graphique du montage. À noter qu'il manque l'orthèse pour détecter l'activité EMG du GG. SMTr : stimulation magnétique transcrânienne répétitive; SMP : stimulation magnétique phrénique.

Sauf pour ce qui est de la rencontre avec le dentiste pour la fabrication de l'orthèse, toutes les procédures ont été réalisées lors de la même visite. Le temps nécessaire pour la réalisation de l'expérience était d'environ 2 heures. Le sujet a ensuite été débarrassé de tout appareillage, remercié et une compensation lui a été versée. Enfin, il était ensuite nécessaire de nettoyer le matériel selon les protocoles en vigueur.

2.3.3 Analyse des données

Suite à la visite du sujet, le tracé de chacune des stimulations (Figure 12) a été examiné à tout de rôle dans le logiciel d'acquisition de données (LabChart Pro v7.3).

Premièrement, il importait de déterminer si les respirations induites par SMP, avec ou sans SMTr, présentaient une limitation du débit inspiratoire, en les qualifiant de manière dichotomique. Dans l'affirmative, nous avons déterminé le niveau pharyngé où la limitation avait lieu. Ensuite, nous avons obtenu de façon semi-automatisée les valeurs de V_i , P_{MASQUE} , pressions oropharyngée et vélopharyngée, ainsi que le temps à différents moments de la respiration induite par les stimulations. Ces différents moments correspondent au moment de la stimulation, au moment où le débit atteint 0.3 L/s lors de la phase inspiratoire, au sommet du débit inspiratoire, au nadir du débit suite au sommet, ainsi qu'aux apex de pressions négatives pour chacune des 2 pressions pharyngées disponibles.

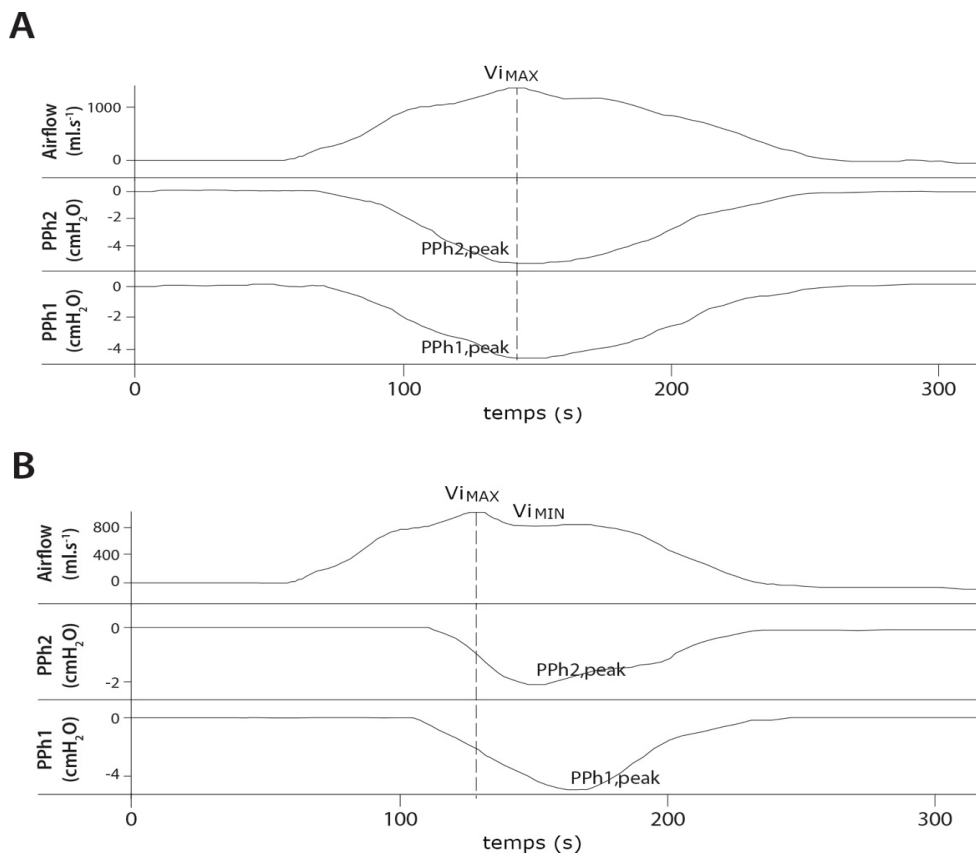


Figure 12. Exemples de tracés de débit aérien et pressions oropharyngée et vélopharyngée correspondantes, suite à la SMP (temps = 0 s). A) sans limitation de débit inspiratoire. Les pressions négatives maximales surviennent au même moment que le V_{iMAX} . B) avec limitation de débit inspiratoire. Les pressions négatives maximales surviennent plutôt dans la période correspondant au V_{iMIN} . Airflow: débit inspiratoire; V_{iMAX} : débit inspiratoire maximal; V_{iMIN} : débit inspiratoire minimal; PPh1 : pression oropharyngée; PPh2 : pression vélopharyngée; PPh1,peak : pression oropharyngée négative maximale; PPh2,peak : pression vélopharyngée négative maximale.

Plusieurs données de débit inspiratoire instantané nous intéressaient. Tout d'abord, il y avait présence d'une période expiratoire précédant la hausse du débit menant au V_{iMAX} . Nous mesurerions ainsi cette chute de débit pendant la période expiratoire: $\Delta V_{iPRÉ}$. Pour leur part, les données V_{iMAX} et V_{iMIN} étaient obtenues avec les valeurs préalablement calculées de débit à son sommet ainsi qu'au nadir suivant ce dernier, respectivement. Afin de caractériser la pente descendante du débit suite au V_{iMAX} , le différentiel de débit entre le V_{iMAX} et V_{iMIN} a été calculé ($\Delta V_i = V_{iMAX} - V_{iMIN}$). Puisque ce dernier était susceptible d'être modulé selon la valeur brute du V_{iMAX} , le pourcentage de chute en fonction du V_{iMAX} de chaque courbe a été ensuite calculé, permettant une comparaison plus adéquate ($\Delta V_{iPOST} = \Delta V_i / V_{iMAX}$).

Les pressions négatives maximales des deux niveaux pharyngés distaux ($P_{ORO,PEAK}$, et $P_{VÉLO,PEAK}$) ont été obtenues à l'aide des valeurs de pression correspondant à chacun des apex préalablement identifiés, après les avoir normalisées en soustrayant la valeur de pression du niveau étudié obtenue au moment précédent où la valeur de $V_i = 0$ mL/s, pour chacun des niveaux pharyngés. La raison pour cette normalisation réside dans le fait que les valeurs de pression avaient légèrement tendance se décaler au courant des procédures par rapport aux valeurs initiales suite à la calibration des appareils. Afin de caractériser la résistance à l'écoulement de l'air lors de l'inspiration, la résistance de la portion linéaire de la courbe débit-pression des VAS a été calculée en utilisant les valeurs au V_{iMAX} et $V_i = 300$ mL/s ($RVAS_{LINÉAIRE}$)²¹⁰. Seule la pression oropharyngée est ici utilisée car cette dernière est généralement plus négative et est toujours dans la zone du pharynx touchée par la limitation de débit, contrairement aux niveaux plus proximaux.

Les valeurs de débit et pressions correspondantes ont également été recueillies à chaque milliseconde pour une durée allant du début de la hausse du débit inspiratoire jusqu'au V_{iMIN} , en passant ainsi par le V_{iMAX} . Les données k_1 et k_2 ont été obtenues à l'aide d'une régression de 2^{ième} ordre de ces dernières données, tel que précédemment décrit¹⁷⁰. Nous avons toutefois uniquement conservé les courbes avec un coefficient de détermination $R^2 > 0,9$ afin de s'assurer de bonne représentation des tracés. Ces données k_1 et k_2 permettront de déterminer le ratio k_1/k_2 ($P_{FERMETURE}$). Mentionnons que les données k_1 et k_2 , et donc $P_{FERMETURE}$, ne seront calculées que pour le niveau pharyngé correspondant à la limitation de débit inspiratoire et aux niveaux inférieurs, lorsqu'approprié. Un script semi-automatisé conçu sur mesure pour JMP 10.0 (SAS

Institute, Cary, NC, USA) a été utilisé pour produire la regression polynomial de 2^{ème} ordre.

L'analyse des PEMs a également été effectuée dans Labchart Pro v7.3, de façon à obtenir les amplitudes pic-à-pic, la latence ainsi que le RMS pour le GG (GG_{AMP} , GG_{LAT} , GG_{RMS}) et le diaphragme (DIA_{AMP} , DIA_{LAT} , DIA_{RMS}). Plus spécifiquement, GG_{AMP} et GG_{LAT} ont été obtenus pour chacune des stimulations constituant les trains de SMTr. Pour leur part, DIA_{AMP} et DIA_{LAT} ont été calculés pour chacun des PEMs lors de la respiration induite par SMP. GG_{RMS} a été calculé pour la période de 100 ms précédant les artéfacts de stimulations induites par SMP dans chacune des 4 conditions. Enfin, DIA_{RMS} a également été obtenu pour une période approximative de 40 ms entre les 2^{ème} et 3^{ème} stimulations de chacun des trains de SMTr et pour la période correspondante dans le paradigme sans SMTr. Il était nécessaire de se limiter à une durée de 40 ms car les artéfacts de stimulations auraient biaisé les résultats.

Les valeurs de $\Delta V_{IPRÉ}$, V_{MAX} , V_{MIN} , ΔV_{IPOST} , $P_{ORO,PEAK}$, $P_{VÉLO,PEAK}$, $R_{VASLINÉAIRE}$, $P_{FERMETURE}$, GG_{AMP} , GG_{LAT} , GG_{RMS} , DIA_{AMP} , DIA_{LAT} et DIA_{RMS} ont ensuite été moyennées pour chacune des 4 conditions et enfin comparées à l'aide d'un test de Student apparié bilatéral, où plus spécifiquement le paradigme SMP est comparé au paradigme SMP+SMTr, pour un même moment quant au cycle respiratoire. Les conditions en inspiration et en expiration ont donc été comparées indépendamment, l'objectif étant de mesurer l'effet de l'ajout de la SMTr à la SMP. L'égalité des variances a préalablement été vérifiée à l'aide d'un test de Levene et la normalité de la distribution avec un test de Shapiro-Wilk. Pour ce qui est des données nominales concernant la présence d'une limitation ainsi que le niveau pharyngé limité, elles ont été analysées en utilisant le test de McNemar dans un tableau de fréquences 2x2. Enfin, les variables sociodémographiques ont été exprimées en termes de moyenne \pm écart-type.

3. Résultats

3.1 Données anthropométriques et caractéristiques de sommeil

Dix hommes apnéiques non traités ont été recrutés pour participer à cette étude. L'âge des sujets d'étude était de 48 ± 11 ans avec un IMC de 27.4 ± 3.2 kg/m². Les participants avaient également une circonférence du cou de 38.0 ± 2.8 cm et une échelle de somnolence d'Epworth de 10 ± 6 . Pour leur part, les caractéristiques respiratoires nocturnes sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques respiratoires nocturnes des participants

	Moyenne \pm ET	Min	Max
IA (n/heure de sommeil)	23.1 \pm 28.6	3	82
IAH (n/heure de sommeil)	38.1 \pm 24.0	15	91
IAH en décubitus dorsal (n/heure de sommeil)	43.0 \pm 24.3	18	91
IAH REM (n/heure de sommeil REM)	31.8 \pm 23.9	8	68
ID (n/heure de sommeil)	21.4 \pm 16.8	7	57

IA: index d'apnées; IAH: index d'apnées-hypopnées; REM: sommeil paradoxal; ID: index de désaturation en oxygène (définie comme une baisse de 4% de saturation pendant le sommeil par rapport à la saturation basale); ET: écart-type.

3.2 Statut et site de limitation

Des tracés typiques des paradigmes de SMP et SMP+SMTr lors de l'expiration sont représentés dans la Figure 13. Il est à noter que les stimulations effectuées lors de l'inspiration ont un patron similaire, à l'exception d'un déplacement des valeurs de Vi vers des valeurs plus positives ainsi qu'un ΔV_i moins prononcé.

Après l'analyse de ces tracés, il a été possible de constater que l'ajout de la SMTr à la SMP ne modifiait pas la survenue de limitation du débit aérien inspiratoire, autant lors des stimulations effectuées à l'inspiration (débit limitant/total; SMP: 62/63; SMP+SMTr: 64/64; $P=0.31$) qu'à l'expiration (débit limitant/total; SMP: 46/56; SMP+SMTr: 52/59; $P=0.37$).

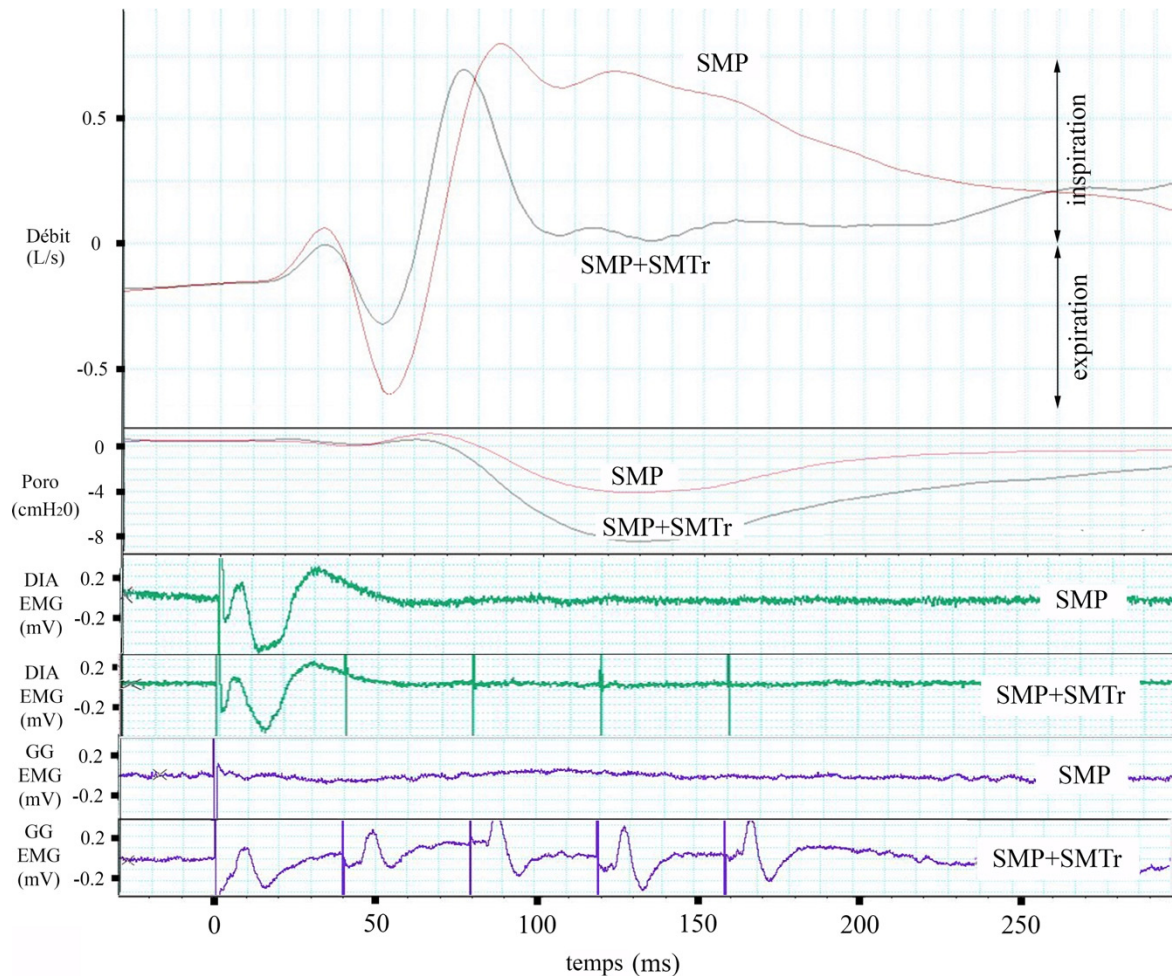


Figure 13. Exemple de tracés de débit aérien, pression oropharyngée et activités EMG du DIA et GG, obtenus lors de SMP isolées (SMP) et combinées avec SMTr (SMP+SMTr), en fin d'expiration. Les valeurs de débit positives et négatives correspondent respectivement à un débit inspiratoire et expiratoire. Le temps = 0 ms correspond au moment de la SMP ou du début du train de SMP+SMTr, selon le cas. SMP: stimulation magnétique phrénique; SMTr: stimulation magnétique transcrânienne répétitive; P_{ORO}: pression oropharyngée; EMG: électromyographie; GG: muscle génioglosse; DIA: diaphragme.

Globalement, le débit aérien au niveau du vélopharynx s'est vu plus fréquemment limité en comparaison à l'oropharynx, mais l'ajout de la SMTr à la SMP n'a pas apporté de différence significative quant à la proportion des niveaux spécifiques où la limitation était notée, autant pour les stimulation effectuées lors de l'inspiration (limitation vélopharyngée/total; SMP: 43/62; SMP+SMTr: 36/64; $P=0.13$) que lors de l'expiration (limitation vélopharyngée/total; SMP: 35/46; SMP+SMTr: 39/52; $P=0.90$).

3.3 Effets de la SMTr effectuée lors de l'inspiration sur les propriétés mécaniques des VAS

Les propriétés mécaniques des VAS mesurées lors des stimulation effectuées à l'inspiration sont présentées dans le Tableau 4. $\Delta V_{iPRÉ}$ n'a pas subi de changement. Le V_{iMAX} a diminué de 26% lorsque la SMTr a été ajoutée à la SMP. Malgré une baisse statistiquement non significative de V_{iMIN} , ΔV_{iPOST} a subit une augmentation de 120%, démontrant une profonde chute de débit $V_{iMAX}-V_{iMIN}$ lorsque la SMP et la SMTr sont effectués de concert. $P_{ORO,PEAK}$ était 27% plus négatif avec l'ajout de la SMTr, sans changement quant à $P_{VELO,PEAK}$. Enfin, en dépit d'un changement significatif de V_{iMAX} , les mesures de $R_{VAS,LINÉAIRE}$ et $P_{FERMETURE}$ n'ont pas changées.

Tableau 4. Caractéristiques mécaniques des épisodes respiratoires avec limitation de débit inspiratoire induits par SMP et SMP+SMTr appliquées lors de l'inspiration.

Variables	SMP	SMP+SMTr	<i>P</i>
$\Delta V_{iPRÉ}$ (L/s)	0.18 ± 0.27	0.14 ± 0.18	0.30
V_{iMAX} (L/s)	1.06 ± 0.46	0.79 ± 0.48	0.02*
V_{iMIN} (L/s)	0.75 ± 0.39	0.40 ± 0.45	0.06
ΔV_{iPOST} (%)	0.27 ± 0.20	0.60 ± 0.45	0.04*
$P_{ORO,PEAK}$ (cmH ₂ O)	-7.25 ± 0.98	-9.23 ± 1.46	0.005*
$P_{VELO,PEAK}$ (cmH ₂ O)	-6.16 ± 1.22	-6.46 ± 2.77	0.77
$R_{VAS,LINÉAIRE}$ (cmH ₂ O/L/s)	9.6 ± 10.0	12.1 ± 8.2	0.20
$P_{FERMETURE}$ (cmH ₂ O)	-4.57 ± 0.88	-3.21 ± 1.10	0.14

SMP: stimulation magnétique phrénique; SMP+SMTr: stimulation simultanée de SMP et stimulation magnétique transcrânienne répétitive; $\Delta V_{iPRÉ}$: chute de débit lors de la période expiratoire pré-ascension; V_{iMAX} : débit inspiratoire maximal; V_{iMIN} : débit inspiratoire minimal; ΔV_{iPOST} : chute de débit $V_{iMAX}-V_{iMIN}$; $P_{ORO,PEAK}$: pression oropharyngée négative maximale; $P_{VELO,PEAK}$: pression vélopharyngée négative maximale; $R_{VAS,LINÉAIRE}$: résistance oropharyngée de la portion linéaire de la courbe débit-pression; $P_{FERMETURE}$: valeur théorique de pression oropharyngée à laquelle survient l'obstruction complète des voies aériennes supérieures. Les valeurs sont des moyennes ± écart-type. *: $P < 0.05$.

3.4 Effets de la SMTr effectuée lors de l'expiration sur les propriétés mécaniques des VAS

Les propriétés mécaniques des VAS mesurées lors des stimulation effectuées à l'expiration sont présentées dans le Tableau 5. ΔV_{iPRE} , V_{iMAX} , V_{iMIN} , et ΔV_{iPOST} sont demeurés inchangés lorsque la SMTr a été prodiguée de façon simultanée à la SMP. $P_{ORO,PEAK}$ a vu sa valeur devenir 29% plus négative avec l'ajout de la SMTr alors que $P_{VELO,PEAK}$, $R_{VASLINÉAIRE}$ et $P_{FERMETURE}$ n'ont pas subi de changement.

Le débit inspiratoire à lequel les stimulations ont été prodiguées en fin d'expiration n'était pas significativement différent lorsque la SMTr était ajoutée ou non à la SMP (SMP: -0.15 ± 0.09 L/s; SMP+SMTr: -0.14 ± 0.06 L/s; $P=0.67$).

Tableau 5. Caractéristiques mécaniques des épisodes respiratoires avec limitation de débit inspiratoire induits par SMP et SMP+SMTr appliquées lors de l'expiration.

Variables	SMP	SMP+SMTr	<i>P</i>
ΔV_{iPRE} (L/s)	0.14 ± 0.15	0.09 ± 0.10	0.11
V_{iMAX} (L/s)	0.82 ± 0.46	0.71 ± 0.56	0.17
V_{iMIN} (L/s)	0.51 ± 0.32	0.38 ± 0.45	0.23
ΔV_{iPOST} (%)	0.33 ± 0.14	0.49 ± 0.29	0.19
$P_{ORO,PEAK}$ (cmH ₂ O)	-4.90 ± 1.11	-6.31 ± 1.89	0.02*
$P_{VELO,PEAK}$ (cmH ₂ O)	-4.30 ± 1.29	-6.46 ± 2.77	0.18
$R_{VASLINÉAIRE}$ (cmH ₂ O/L/s)	10.1 ± 9.3	12.9 ± 10.6	0.27
$P_{FERMETURE}$ (cmH ₂ O)	-4.31 ± 1.24	-4.73 ± 2.19	0.48

SMP: stimulation magnétique phrénique; SMP+SMTr: stimulation simultanée de SMP et stimulation magnétique transcrânienne répétitive; ΔV_{iPRE} : chute de débit lors de la période expiratoire pré-ascension; V_{iMAX} : débit inspiratoire maximal; V_{iMIN} : débit inspiratoire minimal; ΔV_{iPOST} : chute de débit $V_{iMAX}-V_{iMIN}$; $P_{ORO,PEAK}$: pression oropharyngée négative maximale; $P_{VELO,PEAK}$: pression vélopharyngée négative maximale; $R_{VASLINÉAIRE}$: résistance oropharyngée de la portion linéaire de la courbe débit-pression; $P_{FERMETURE}$: valeur théorique de pression oropharyngée à laquelle survient l'obstruction complète des voies aériennes supérieures. Les valeurs sont des moyennes \pm écart-type. *: $P < 0.05$.

3.5 Caractéristiques EMG du génioglosse

Aucun PEM au niveau du GG n'a été noté en réponse à la SMP seule. Les données n'ont pas pu être obtenues pour la première stimulation des trains de SMTr en raison d'un artéfact de stimulation phrénique. Pour ce qui est de la deuxième à la dernière stimulation des trains de SMTr appliquée lors de l'inspiration, autant GG_{AMP} (2ième: 0.46 ± 0.28 mV; 5ième: 0.52 ± 0.31 mV; $P = 0.23$; Figure 14A) que GG_{LAT} (2ième: 5.3 ± 0.4 ms; 5ième: 5.0 ± 0.5 ms; $P=0.42$; Figure 14A) sont demeurés inchangés. Toutefois, lorsque la SMTr a été ajoutée lors de l'expiration, GG_{AMP} s'est vu augmenté de façon significative (2ième: 0.38 ± 0.14 mV; 5ième: 0.49 ± 0.23 mV; $P = 0.03$; Figure 14B) mais GG_{LAT} est resté inchangé (2ième: 4.9 ± 0.4 ms; 5ième: 4.8 ± 0.3 ms; $P=0.89$; Figure 14B). GG_{RMS} est également resté inchangé lorsque le temps de stimulation a été comparé (inspi: 12.4 ± 1.7 μ V; expi: 12.7 ± 1.6 μ V; $P=0.33$).

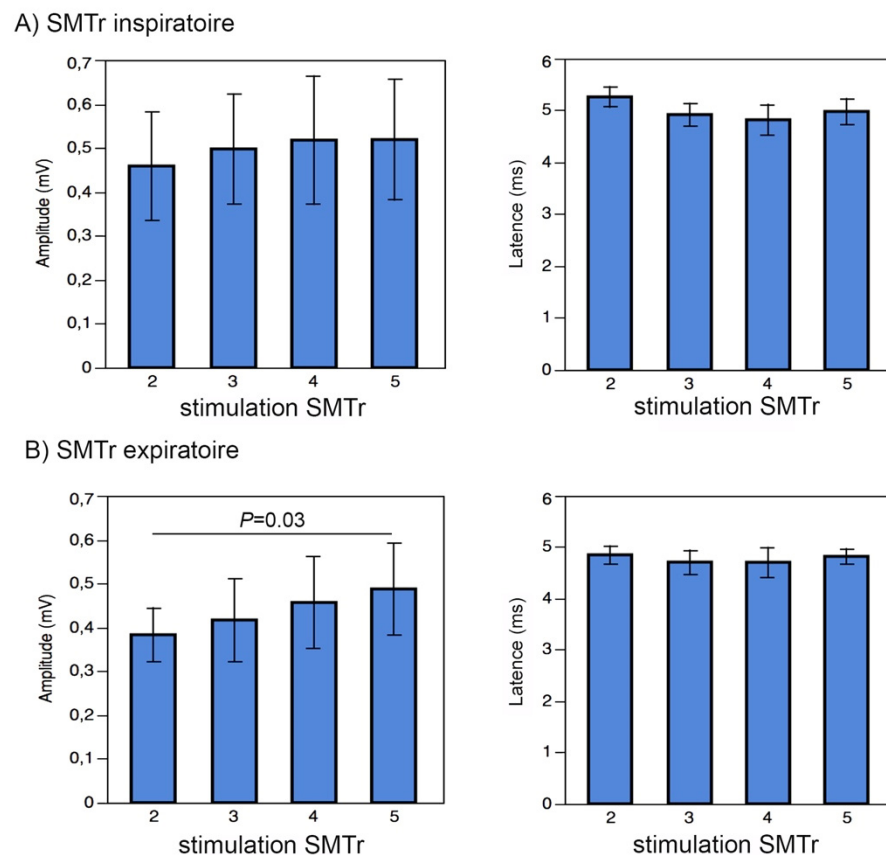


Figure 14. Moyenne \pm écart-type de l'amplitude et latence des potentiels évoqués moteurs du génioglosse, mesuré de la deuxième à la dernière (5^{ième}) stimulation des trains de SMTr. A) Train SMTr inspiratoire. B) Train SMTr expiratoire. Test de Student bilatéral païré. SMTr: stimulation magnétique transcrânienne répétitive.

3.6 Caractéristiques EMG du diaphragme

Les PEMs du diaphragme résultant de la SMP avec et sans SMTr ont été comparés et aucun changement n'a pu être observé (SMP: 0.80 ± 0.33 mV; SMP+SMTr: 0.78 ± 0.34 mV; $P=0.78$), tout comme lorsque le moment de stimulation quant à la phase respiratoire est retenu comme critère de comparaison (inspi: 0.78 ± 0.35 mV; expi: 0.79 ± 0.32 mV; $P=0.66$). Mise à part les PEMs du diaphragme en réponse à la SMP, aucun autre PEM n'a pu être observé en conséquence à l'ajout de la SMTr à la SMP (Figure 13). DIA_{LAT} n'a pu être calculé en raison d'un artéfact de stimulation présent dans la quasi-totalité des stimulations prodiguées. Pour ce qui est de DIA_{RMS} , il n'y a eu aucun changement lorsque nous comparions les différentes phases respiratoire en ce qui a trait au moment de stimulation (inspi: 13.3 ± 2.7 μ V; expi: 14.4 ± 5.5 μ V; $P=0.42$) ainsi que le paradigme de stimulation (SMP: 14.2 ± 5.2 μ V; SMP+SMTr: 13.7 ± 3.3 μ V; $P=0.59$).

4. Discussion

Cette étude a évalué l'influence de la SMTr effectuée au niveau de l'aire corticomotrice du GG sur les propriétés mécaniques des VAS de sujets SAHOS à l'éveil à l'aide de la SMPA. Les résultats suggèrent que la SMTr n'améliore pas les propriétés mécaniques des VAS chez les sujets SAHOS à l'éveil et que la SMTr à l'expiration induit une facilitation corticomotrice. Nous avons également pu observer que des comportements différents quant aux propriétés mécaniques des VAS sont induits par la SMTr selon qu'elle soit appliquée lors de l'inspiration ou de l'expiration. De telles différences ne peuvent pas être expliquées par un volume pulmonaire différent puisque les stimulations ont été délivrées en fin d'expiration et au début de l'inspiration alors que le débit inspiratoire absolu ciblé était similaire dans ces deux conditions.

4.1 Réponses EMG

Les réponses EMG du DIA et GG seront tout d'abord abordées puisque ces dernières pourront se montrer utiles dans la subséquente discussion au sujet de la réponse mécanique des VAS.

4.1.1 Activité EMG diaphragmatique

Des études antérieures ont démontré que la SMT de la représentation somatotopique du GG n'induit pas d'augmentation de l'activité EMG du DIA^{36,37}. Dans la présente étude, les paradigmes de SMTr n'ont pas contribué à l'observation de PEMS additionnels ni à l'augmentation de DIA_{RMS}. Toutefois, les mesures de DIA_{RMS} étaient limitées à 40 ms puisque les artéfacts de SMTr restreignaient la possibilité d'utiliser une durée plus longue (Figure 13). Quoiqu'il en soit, aucun accroissement de l'activité diaphragmatique n'a pu être mesurée par l'ajout de la SMTr à la SMP. Il sera important de garder ce détail en tête lorsque viendra le temps de discuter des effets mécaniques de la SMTr sur les VAS.

4.1.2 Activité EMG du GG avec la SMTr

Nous avons observé une augmentation significative de GG_{AMP} de la deuxième à la dernière stimulation des trains de SMTr prodiguées à la fin de l'expiration. Il est à noter que les données de la première stimulation du train ne sont pas disponibles en raison d'un artéfact de stimulation provenant de la SMP. L'augmentation progressive de GG_{AMP} pour chacune des stimulations consécutives, de la deuxième à la cinquième

stimulation, constituant les trains de SMTr est compatible avec une augmentation de l'excitabilité corticomotrice lorsque la SMTr est ajoutée lors de l'expiration (Figure 14B). Cette augmentation de l'excitabilité corticomotrice était en fait attendue puisque le protocole de haute fréquence de SMTr utilisé est connu pour généralement induire une facilitation corticomotrice²¹¹. D'ailleurs, une étude utilisant les mêmes paramètres d'intensité et de fréquence SMTr que nous avons utilisé a également démontré un effet facilitateur au niveau des muscles de la main²¹². Notons également que nos données ne rejoignent pas une récente étude qui suggère que les sujets SAOS n'obtiennent pas la même facilitation que les sujets normaux lors de la SMTr²¹³. La fréquence utilisée dans cette dernière étude était toutefois de 10 Hz et le muscle étudié était le premier interosseux dorsal, ce qui peut expliquer des résultats obtenus différents.

Puisque l'amplitude de la réponse EMG est fonction de l'activité musculaire sous-jacente^{214,215}, en comparaison aux stimulations effectuées en expiration, l'inspiration devrait faciliter la réponse EMG du GG en conséquence à la SMT/SMTr en raison de la contraction phasique des dilatateurs des VAS présente lors de l'inspiration. Toutefois, un plateau a pu être observé pour ce qui est de GG_{AMP} en réponse à la SMTr inspiratoire contrairement à l'augmentation significative qui a eu lieu lors des stimulations en expiration (Figure 14). Ceci peut être consécutif à une augmentation de l'activité corticomotrice du GG en inspiration, qui serait venue masquer l'effet de la SMTr. Quoique les mesures de GG_{RMS} n'ont pu permettre de confirmer une telle observation, cette augmentation de l'activité corticomotrice du GG en inspiration est pourtant bien connue pour être amplifiée chez les sujets SAHOS²¹⁶.

Par ailleurs, certains pourraient être tenté d'invalider l'effet facilitateur mentionné en rapportant qu'un train beaucoup plus long de stimulations peut être nécessaire afin d'obtenir une modification de l'excitabilité corticale. En effet, la valeur moyenne d'impulsions de SMTr à haute fréquence dans une revue de la littérature récente détaillant 20 études s'avère être de 998 ± 506 impulsions³⁸, contre seulement 5 pour les trains que nous avons effectué dans le cadre de la présente étude. Dans la même revue, la seule étude citée avec des paramètres identiques aux nôtres (intensité et fréquence) avait un total de 1500 stimulations délivrées. Toutefois, il faut comprendre que le phénomène facilitateur ici proposé est basé sur des données prises au moment même des stimulations et par conséquent n'implique pas nécessairement un maintien dans le temps de l'effet suite aux trains de SMTr. Par ailleurs, dans des circonstances spécifiques, il est en possible d'induire un effet facilitateur ou inhibiteur à court terme

avec seulement 2 impulsions²¹⁷. Plus spécifiquement, une facilitation avec 2 impulsions a été démontrée avec ce qui a été décrit comme une facilitation intracorticale à court intervalle²¹⁸ et long intervalle²¹⁹. Il est donc tout-à-fait concevable qu'un train de 200 ms puisse avoir causé une facilitation corticale, au moins temporaire.

Quoiqu'il en soit, qu'il y ait phénomène inhibiteur ou facilitateur au niveau cortical, une telle modulation ne peut pas expliquer la réponse mécanique des VAS telle que nous l'avons observée. En effet, que la réponse EMG du GG soit supérieure ou inférieure suite aux SMTr, les PEMs observés inscrivent quand même un ajout à l'activité électrique du GG et auraient donc dû contribuer à augmenter le niveau de contraction du muscle étudié et donc favoriser l'ouverture des VAS, et du fait même l'augmentation du V_{iMAX} , tel qu'observé avec la SMT. Visiblement, un autre mécanisme est donc en jeu pour expliquer une telle réponse mécanique.

4.2 Effets mécaniques de la SMTr sur les VAS

De toute évidence, les résultats, en particulier la baisse significative de V_{iMAX} et l'augmentation de ΔV_i lors de l'inspiration (Tableau 4), ainsi que les valeurs plus négatives de $P_{ORO,PEAK}$ (Tableau 4 & 5), vont à l'encontre de l'hypothèse stipulée initialement où un gain additionnel de la SMTr par rapport à la SMT était attendu quant aux données mécaniques des VAS.

L'hypothèse de l'avantage mécanique de la SMTr était en partie basée sur le fait que l'étude actuelle a tout simplement répété, dans une durée de 200 ms, 5 stimulations de SMT, cette dernière étant connue pour augmenter les débit et volume inspiratoires chez l'apnéique lors du sommeil, sans réveil autonome et/ou cortical pour expliquer les gains³⁶. De plus, la SMT de cycles respiratoires consécutifs s'est vu offrir un gain additionnel, toujours au niveau des débit et volume inspiratoires³⁷. Les paramètres sélectionnés dans le cadre de notre étude correspondaient à une fréquence de 25 Hz et il s'avère que les hautes fréquences de SMTr, c'est-à-dire supérieures à 5 Hz, sont généralement considérées facilitatrices quant à l'excitabilité corticale³⁸. Puisque le but de la SMTr telle qu'utilisée ici ne soit pas de modifier l'excitabilité corticale, cette propriété facilitatrice ne constitue donc pas une justification à l'utilisation de cette fréquence, mais il n'en demeure pas moins qu'il s'agit tout d'un même d'un argument favorable à son utilisation. De plus, avec une fréquence élevée de SMTr, le profil d'activation musculaire des VAS devrait être similaire à un patron d'activation physiologique. Par ailleurs, la fréquence utilisée de SMTr se rapproche d'une

stimulation continue et il est connu que la stimulation électrique continue du nerf hypoglosse procure une contraction des muscles des VAS avec amélioration des débits aériens et diminution de l'IAH chez les sujets SAHOS²²⁰. Ainsi, dans le contexte actuel, les données disponibles nous permettraient d'envisager un effet cumulatif de la SMTr. La stimulation magnétique répétitive à haute fréquence des nerfs phréniques a d'ailleurs été démontrée comme efficace afin d'induire une contraction soutenue et efficace du diaphragme⁶⁹.

4.2.1 État d'éveil et niveau d'activité musculaire

La raison pour laquelle la SMTr a eu ces effets sur les propriétés mécaniques des VAS à l'éveil reste hypothétique. On pourrait évoquer une hétérogénéité de l'état d'éveil entre les diverses études comme étant responsable d'une telle différence entre la SMT et la SMTr puisque les études disponibles pour le premier type de stimulation ont été effectuées lors du sommeil, contrairement à la SMTr qui a ici été réalisée lors de l'éveil. Il a en effet été démontré que le tonus des muscles dilatateurs des VAS est abaissé lors du sommeil, et tout particulièrement lors de la phase REM du sommeil⁴⁹. Par ailleurs, il est connu qu'un niveau d'activité musculaire supérieur se reflète généralement par une diminution du seuil moteur⁹⁰. Toutefois, les études de SMT lors du sommeil ont été effectuées lors de la phase NREM du sommeil^{36,37}. Quoique ce dernier point réduit la différence d'activité tonique des muscles des VAS entre les différentes études effectuées à l'éveil et au cours du sommeil, cela n'empêche pas qu'elle pourrait être suffisante pour avoir un impact considérable.

D'autre part, si le niveau d'activité musculaire des VAS précédant la stimulation était à considérer dans la variabilité de la réponse, il faudrait alors s'attendre à ce que les manœuvres effectuées lors de l'expiration se rapprochent davantage de celles effectuées lors du sommeil puisque l'activité phasique du GG n'est présente qu'à l'inspiration. Or, c'est exactement l'inverse que nous avons été en mesure d'observer dans la présente étude. Enfin, nous avons des données qui sont actuellement en processus de publication où la SMTr (fréquence: 25Hz; durée: 200-800 ms; intensité: 100-120% du seuil moteur des muscles sous-mentonniers) a été effectuée au début de l'inspiration de cycles respiratoires physiologiques lors du sommeil. Quoique les résultats soient non significatifs, plus de la moitié des sujets ont présenté une chute du débit suite aux stimulations, les autres n'ayant eu aucun changement. Les données disponibles ne permettent donc pas d'appuyer une modification du tonus musculaire comme cause quant aux effets obtenus suite à l'application de la SMTr.

4.2.2 Stimulation des muscles constricteurs des VAS

L'hypothèse qui semble la plus plausible pour expliquer la réponse mécanique obtenue avec la SMTr réside dans la stimulation des muscles constricteurs des VAS, en addition des muscles dilatateurs. Il faut réaliser que l'effet de la stimulation magnétique du GG n'est pas spécifique à ce dernier. Il a en effet été démontré que lors de la SMT de l'aire corticale du GG, la contraction de ce dernier est accompagnée d'une activité électrique au niveau des muscles des ailes du nez, du palatoglosse ainsi que de l'élévateur du voile du palais¹⁹¹. De plus, on ne peut pas exclure que d'autres muscles dont l'activité n'a pas été mesurée soient également recrutés. Puisqu'un tel effet préjudiciable sur la mécanique des VAS n'a pas été observé lors des stimulations isolées de SMT, il est possible que la répétition de stimulations ait induit une augmentation progressive d'une activité constrictrice non visible lors des stimulations isolées, augmentation progressive qui a d'ailleurs été observée suite à l'analyse des données EMG du génioglosse lors des SMTr expiratoires (Figure 14B).

De son côté, l'activité phasique des VAS survenant lors de l'inspiration peut avoir inhibé une réponse constrictrice suite à la SMTr, selon une étude vérifiant l'effet d'une contraction antagoniste lors de la SMTr à haute fréquence²²¹. Par ailleurs, la stimulation électrique du nerf hypoglosse peut induire une protraction ou une rétraction de la langue, selon l'endroit exact de la stimulation. En effet, la stimulation de la branche du nerf hypoglosse spécifique au GG induit une protraction linguale ipsilatérale, alors que la stimulation du tronc principal résulte pour sa part en une rétraction linguale ipsilatérale²²². Une certaine spécificité semble donc être nécessaire dans certaines conditions afin d'obtenir un accroissement du diamètre rétrolingual. Ceci ne pourrait cependant expliquer les différences obtenues entre la SMTr effectuée lors de l'inspiration en comparaison à la SMTr expiratoire. Toutefois, en absence de données dans la littérature au sujet de l'effet spécifique de la SMT sur les constricteurs des VAS, il n'est pas possible de tirer de conclusions fermes concernant cette hypothèse. À noter également qu'au meilleur de nos connaissances, une telle réaction paradoxale entre la SMT et la SMTr mettant en évidence un patron de contraction différent selon le mode de stimulation n'a jamais été démontrée et présente donc un intérêt scientifique indéniable.

4.2.3 Réponse dynamique des VAS

Il est également concevable que les VAS aient réagi différemment aux deux types de stimulations selon la séquence de contraction des différents muscles des VAS. En effet, il a précédemment été démontré que les différents muscles des VAS n'ont pas la même latence de PEM lorsque simultanément stimulés par SMT focale, allant de 5.2 ms pour les muscles des ailes du nez à 9.0 ms pour le palatoglosse, en passant par 5.5 ms pour le GG et 8.5 ms pour le levator palatini¹⁹¹. Ceci suggère qu'une séquence de contraction spécifique peut être nécessaire pour obtenir une dilatation efficace du pharynx. Ainsi, il est possible que la SMTr altère la séquence physiologique d'activation pharyngée. Toutefois, alors que GG_{LAT} est demeuré inchangé de la deuxième à la dernière stimulation des trains de SMTr (Figure 14), nous n'avons pas mesuré l'activité d'autres muscles des VAS, limitant notre capacité à confirmer une telle hypothèse. En fait, l'activité des muscles sous-mentonniers a été mesurée mais seulement dans l'objectif de valider le signal EMG du GG. Aussitôt qu'un signal adéquat en provenance du GG était obtenu, l'équipement pour l'acquisition de l'activité des muscles sous-mentonniers était retiré, en raison de la proximité de la SMPA, qui produisait un artéfact important et qui pouvait de surcroît présenter un risque de bris matériel quant au système d'amplification. Il est à noter que la latence du GG est très courte en raison de la proximité du GG par rapport au cortex stimulé, augmentant ainsi la variabilité des données, camouflant peut-être une différence marginale, en plus d'ajouter à la susceptibilité aux artéfacts de stimulation.

Les deux mécanismes mentionnés ci-haut peuvent avoir contribué à nos observations. L'effet délétère observé sur la chute de débit inspiratoire lorsque la SMTr est appliquée lors de l'inspiration peut être liée au fait que les pressions développées au niveau des VAS dans cette condition étaient près de la pression critique de fermeture, rendant susceptibles les VAS à une obstruction partielle advenant une baisse additionnelle de pression. Aucun changement de débit n'a été observé lors de la SMTr expiratoire puisque dans ces dernières conditions la pression pharyngée est restée sous le seuil de la pression de fermeture. En absence de changement dans la réponse neurophysiologique du DIA entre les conditions étudiées, nos résultats pourraient donc être en lien avec un débalancement des différents muscles des VAS ou d'une activation accrue des muscles constricteurs dans le processus d'activation dynamique des muscles dilatateurs des VAS.

4.2.4 Voies efférentes empruntées

Puisqu'un effet paradoxal entre SMT et SMTr ne semble pas avoir déjà été observé auparavant, un patron de contraction distinct en fonction du mode de stimulation pourrait s'expliquer par l'utilisation de voies efférentes différentes. Il faut tout d'abord réaliser que le GG n'est pas innervé par les voies corticospinales comme la plupart des muscles visés par les études utilisant la SMT/SMTr. En effet, il est innervé par la branche médiale du XII^{ième} nerf crânien, ou nerf hypoglosse, dont le noyau se situe dans la partie caudale du tronc cérébral, donc via des projections corticobulbaires²²³. Par ailleurs, les fonctions du noyau du nerf hypoglosse sont nombreuses, vitales et très variées. En effet, la respiration, la toux, la déglutition, la vocalisation et le vomissement, notamment, font du réseau neurologique entourant ce dernier un ensemble extrêmement complexe. Cette complexité n'est que partiellement élucidée mais il est connu que plusieurs noyaux pré-moteurs et interneurons sont impliqués, utilisant divers neurotransmetteurs, autant excitateurs qu'inhibiteurs²²⁴. À titre d'exemple, les neurones respiratoires bulbaires impliqués dans le contrôle automatique de la respiration, notamment par le biais de réponses chémoréflexes, sont regroupés en divers noyaux, dont le complexe Botzinger, le complexe pré-Botzinger, le noyau ambigu, le fuseau de Kolliker et le noyau prébrachial²²⁵.

De plus, le nerf hypoglosse présente une contribution spinale à son innervation, plus spécifiquement en provenance de rameaux ventraux de C1 et C2²²⁶, et il existe un groupe de neurones respiratoires dans la moelle épinière situé entre C1 et C3²²⁵. Ainsi, nous ne savons pas si les dépolarisations induites par la SMT/SMTr transitent par les neurones respiratoires bulbaires avant de parvenir aux muscles des VAS, ni quels noyaux pourraient être impliqués dans la séquence antérograde de dépolarisations ni comment chacun des noyaux des centres de contrôle respiratoire interagissent à ces stimulations.

Toutefois, il est connu qu'au moins deux voies existent selon que les centres respiratoires bulbaires soient sollicités ou non dans la circuiterie empruntée. En effet, ces deux voies ont été fonctionnellement démontrées chez des patients souffrant de lésions médullaires spécifiques touchant uniquement un type de respiration, plus précisément selon que la respiration soit volontaire ou autonome²²⁷. Ainsi, tel que précédemment mentionné, la circuiterie menant au GG est fort complexe et cette complexité procure le substrat nécessaire à l'utilisation d'une circuiterie différente selon le mode de stimulation. Il est en effet possible que la SMT et la SMTr ne

sollicitent pas les mêmes voies neurales, et il est également possible que les différents noyaux réagissent de façon différentielle à la SMT et SMTr, par le biais de mécanismes de facilitation ou d'inhibition, soit en réaction propre aux stimulations, ou via l'effet d'interneurones.

4.2.5 Absence de contribution des muscles intercostaux

Tel que mentionné, nous avons observé une petite période expiratoire suite à la SMP avant l'inspiration induite par cette dernière menant au V_{iMAX} . Cette période expiratoire semble reliée à une contraction des muscles intercostaux comme le suggère le déplacement interne du thorax que nous avons précédemment mesuré²²⁸. Une augmentation de cette contraction ne peut permettre d'expliquer les résultats obtenus ici car le $\Delta V_{iPRÉ}$ s'avère inchangé lorsque la SMTr est ajoutée, autant lors des stimulations induites à l'inspiration qu'à l'expiration. Enfin, dans le même ordre d'idées, pour l'obtention des données préliminaires de SMTr effectuées lors du sommeil, donc sans SMPA pour simuler un épisode d'apnée, le déplacement thoracique a été mesuré et ce dernier était nul, appuyant ainsi le fait que le SMTr de la zone corticomotrice correspondant au GG n'induit pas de contraction simultanée des muscles intercostaux et ne peut donc pas avoir influencé les résultats de la présente étude.

4.3 Considérations méthodologiques

Tout d'abord, il pourrait être argumenté que l'étude risque de subir un biais de sélection de convenance mais la procédure de sélection permettait en fait d'obtenir un échantillon de la population masculine symptomatique qui a pris l'initiative de consulter en pneumologie. En effet, quoique cette dernière puisse dans certains cas avoir consulté sous la pression de leur conjoint(e), par exemple en raison d'un ronflement important, la plupart des patients investigués à la clinique du sommeil sont symptomatiques, en comparaison à si nous avons recherché des apnéiques au sein d'une population aléatoire, puisqu'une personne peut avoir un IAH supérieur à 15 sans être symptomatique. Bref, la population représentée ici correspond donc à celle qui risque de consulter et éventuellement d'être traitée. On comprend que cela ne constitue pas un handicap, au contraire, particulièrement dans la mesure où la SMTr devient éventuellement un outil thérapeutique.

Tel que mentionné dans la section méthodologie, le capteur pour la pression nasopharyngée ne fonctionnait pas en raison d'un bris matériel ayant survécu tout

juste avant le début de l'étude. On pourrait être porté à croire que des limitations nasopharyngées ont pu être perçues comme étant des limitations vélopharyngées. Toutefois, sur 37 sujets apnéiques^{68,167} et 12 sujets sains²²⁸ antérieurement évalués avec la même méthodologie, et de surcroît avec le même cathéter mais dont le capteur nasopharyngé fonctionnait adéquatement, aucun n'a révélé de imitation de débit inspiratoire se situant au niveau nasopharyngé. Les études radiologiques démontrent également qu'en général le segment pharyngé le plus obstrué dans la pathophysiologie du SAHOS se situe au niveau du voile du palais inférieur²²⁹. Dans l'éventualité où un patient a été malencontreusement catégorisé comme ayant une limitation vélopharyngée alors qu'elle aurait dû en fait être nasopharyngée, les conséquences sont tout de même minimales puisque les calculs ($RVAS_{\text{LINÉAIRE}}$ et $P_{\text{FERMETURE}}$) utilisant les pressions pharyngées ont fait usage de la pression oropharyngée. Par ailleurs, c'est la pression au niveau du masque qui a été préalablement retenue comme pression différentielle dans le calcul de $RVAS_{\text{LINÉAIRE}}$. Nous avons donc décidé de procéder malgré le bris matériel, compte tenu du temps considérable ayant pu être nécessaire à la réparation du cathéter, et le manque de bénéfices à la dite réparation dans le cadre de la présente étude.

Par ailleurs, le signal EMG pour le DIA a été enregistré à l'aide d'électrodes de surface, rendant impossible d'exclure la possibilité d'interférences des muscles environnants. Il est possible que les PEMs aient été contaminés par des signaux en provenance des muscles intercostaux, du muscle dentelé antérieur, et/ou des muscles abdominaux. Toutefois, le positionnement était le même que celui décrit par Demoule²⁰⁷, ce dernier ayant été utilisé dans de nombreuses expériences étudiant les réponses diaphragmatiques à la TMS, autant par notre équipe que par d'autres groupes de chercheurs^{178,189,230}. Toutefois, puisque aucun changement des données EMG du DIA n'ont eu lieu lorsque la SMTr a été ajoutée à la SMP dans la présente étude, il n'y a pas lieu de s'interroger sur de tels interférences puisqu'elles ne modifieraient en rien l'analyse des résultats obtenus.

Enfin, la position semi-assise utilisée dans le cadre de notre étude peut être un facteur ayant influencé les propriétés mécanique des VAS. En effet, il est bien connu qu'une modification de la position de sommeil influence la sévérité du SAHOS²³¹ ainsi que le niveau pharyngé où survient l'obstruction²³². De plus, une récente étude a démontré que le diamètre pharyngé diminue considérablement en position de décubitus dorsal en comparaison à une position orthostatique²³³. Toutefois, malgré une possible influence

de la position semi-assise, l'impact sur les données observées semble n'avoir été que marginal puisque nous avons également des données en cours de publication qui démontrent le même effet délétère de la SMTr sur les propriétés mécaniques des VAS lorsqu'appliquée lors du sommeil sur la zone corticomotrice des muscles sous-mentonniers de sujets apnéiques. Puisque ces dernières stimulations ont été effectuées sur des cycles respiratoires avec diminution du débit inspiratoire en conséquence au SAHOS (aucune utilisation de SMP), ceci élimine la possibilité d'un effet pervers de la SMPA comme étant en partie responsable des effets mécaniques délétères observés. Par ailleurs, il n'y a pas de raison de croire que les changements d'excitabilité corticomotrice observés aient pu être modifiés par la position semi-assise.

4.4 Perspectives

Les données suggèrent une facilitation corticale qui ne peut pas expliquer les résultats délétères sur la mécanique des VAS lors de la SMTr de l'aire corticomotrice du GG chez des sujets SAHOS à l'éveil à l'aide de la SMPA. Toutefois, même si cette étude s'avère une investigation ponctuelle des effets aigus de la SMTr, il n'est pas possible d'exclure la possibilité d'un effet durable, notamment dans l'éventualité où le nombre de trains est augmenté afin de s'approcher de la quantité de stimulations généralement prodiguées dans les études de SMTr. Pour la suite des choses, il serait ainsi approprié de faire une nouvelle étude de SMTr, immédiatement avant le sommeil et préférentiellement à l'expiration, afin d'en vérifier les effets sur les différents paramètres polysomnographiques, notamment l'IAH, ainsi que les changements d'excitabilité corticomotrice et leur maintien dans le temps. Il serait également approprié de refaire de la SMTr à l'éveil de façon identique à la présente étude, mais en monitorant l'activité EMG des muscles constricteurs ainsi que des autres muscles dilatateurs des VAS. Le but d'une telle étude serait de valider les hypothèses que nous avons avancées comme mécanisme plausible afin d'expliquer les effets mécaniques observés.

5. Conclusion

Nous avons réalisé la présente étude afin de documenter l'effet de la SMTr de la représentation corticomotrice du GG sur les propriétés mécaniques des VAS lors de l'inspiration et de l'expiration chez le sujet apnéique, à l'éveil. Nos résultats suggèrent que 1) la SMTr n'améliore pas les propriétés mécaniques des VAS chez les sujets SAHOS lors de l'éveil, 2) le patron d'activation des muscles des VAS diffère suivant des stimulations corticomotrices isolées et répétitives du génioglosse, et 3) la SMTr appliquée lors de l'expiration induit une facilitation corticomotrice. Ceci met en évidence une réponse paradoxale entre les propriétés mécaniques des muscles des VAS par rapport à l'excitabilité corticomotrice. Les données disponibles suggèrent que la réponse mécanique paradoxale observée ne semble pas être influencée par le niveau basal d'activité du GG, du DIA et des muscles intercostaux, ni par l'état d'éveil ou encore le volume pulmonaire préalable aux stimulations. Les hypothèses retenues sont d'une part une stimulation préférentielle des constricteurs par rapport aux dilatateurs des VAS, et en d'autre part une altération de la coordination des différents muscles impliqués dans la physiologie dilatatrice des VAS. L'effet délétère observé sur la chute de débit inspiratoire lorsque la SMTr est appliquée lors de l'inspiration peut également être liée au fait que les pressions développées au niveau des VAS dans cette condition étaient près de la pression critique de fermeture, rendant susceptibles les VAS à une obstruction partielle advenant une baisse additionnelle de pression. Aucun changement de débit n'a été observé lors de la SMTr expiratoire puisque dans ces dernières conditions la pression pharyngée est restée sous le seuil de la pression de fermeture.

Quoiqu'il en soit, nous pouvons affirmer qu'une réponse différentielle du patron d'activation de la musculature des VAS a lieu selon le mode de stimulation utilisé. Il s'agit en fait, selon nos connaissances, de la première démonstration d'une telle réponse paradoxale entre les deux modes de stimulation, d'où un intérêt scientifique indéniable. L'augmentation de l'excitabilité corticomotrice du GG lors de la SMTr expiratoire représente également une observation intéressante puisqu'elle permet d'ouvrir la porte à la possibilité d'un effet durable avec la SMTr des muscles des VAS. Enfin, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer de façon plus spécifique la nature anatophysologique de cette réponse et décrire l'influence des différents paramètres de SMTr sur les propriétés mécaniques des VAS, autant chez les sujets normaux que SAHOS.

Références

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976;27:465–484. doi:10.1146/annurev.me.27.020176.002341.
2. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 2000;342(19):1378–1384. doi:10.1056/NEJM200005113421901.
3. Thorpy MJ. *Handbook of sleep disorders.* CRC Press; 1990.
4. Berry DTR, Phillips BA. Sleep disordered breathing in the elderly: Review and methodological comment. *Clinical Psychology Review.* 1988;8(1):101–120. doi:10.1016/0272-7358(88)90051-7.
5. Weitzenblum E, Racineux JL. *Syndrome d'apnées obstructives du sommeil.* 2nd ed. Paris: Éditions Masson; 2004.
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230–1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704.
7. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care.* 2008;31(Supp 2):S303–S309. doi:10.2337/dc08-s272.
8. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136–143. doi:10.1513/pats.200709-155MG.
9. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3):608–613.
10. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1217–1239.
11. Morrell MJ, Finn L, McMillan A, Peppard PE. The impact of ageing and sex on the association between sleepiness and sleep disordered breathing. *Eur Respir J.* 2012;40(2):386–393. doi:10.1183/09031936.00177411.
12. Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):18–22. doi:10.1164/ajrccm.158.1.9709135.
13. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):337–340.
14. Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, Gugger M, Mathis J. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep.* 2000;23(3):383–389.
15. Maltais F, Carrier G, Cormier Y, Sériès F. Cephalometric measurements in snorers, non-snorers, and patients with sleep apnoea. *Thorax.* 1991;46(6):419–423.

16. Pankow W, Nabe B, Lies A, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest*. 1997;112(5):1253–1258.
17. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol*. 2014;(1):3–8. doi:10.1016/j.jjcc.2013.08.009.
18. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94(1):9–14.
19. Lee J-E, Lee CH, Lee SJ, et al. Mortality of patients with obstructive sleep apnea in Korea. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(10):997–1002. doi:10.5664/jcsm.3068.
20. Tasali E, Ip MS. Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):207–217.
21. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The Metabolic Consequences of Sleep Deprivation. *Sleep medicine reviews*. 2007;11(3):163. doi:10.1016/j.smrv.2007.01.002.
22. da Silva Alves E, Ackel-D'Elia C, Luz GP, et al. Does physical exercise reduce excessive daytime sleepiness by improving inflammatory profiles in obstructive sleep apnea patients? *Sleep Breath*. 2013;17(2):505–510. doi:10.1007/s11325-012-0729-8.
23. Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep*. 1999;22(6):749–755.
24. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax*. 2011;66(7):560–566. doi:10.1136/thx.2010.143958.
25. Selim BJ, Junna MR, Morgenthaler TI. Therapy for sleep hypoventilation and central apnea syndromes. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(5):427–437. doi:10.1007/s11940-012-0188-3.
26. Weaver TE, Sawyer AM. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: implications for future interventions. *Indian J Med Res*. 2010;131:245–258.
27. Marklund M, Verbraecken J, Randerath W. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1241–1247. doi:10.1183/09031936.00144711.
28. Doff MHJ, Hoekema A, Wijkstra PJ, et al. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up. *Sleep*. 2013;36(9):1289–1296. doi:10.5665/sleep.2948.
29. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):879–887. doi:10.1164/rccm.201212-2223OC.
30. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. *CORD Conference Proceedings*. 2012;9(4):710–716. doi:10.1007/s13311-012-0141-x.
31. Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep*. 2011;34(11):1479–1486. doi:10.5665/sleep.1380.

32. Horner RL. Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;164(1-2):18–18. doi:10.1016/j.resp.2008.06.012.
33. Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, et al. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(10):1216–1223.
34. Winfried JR, Sanner BM, Somers VK. *Sleep Apnea: Current Diagnosis and Treatment.* Switzerland: Karger. 2007.
35. Pack AI. *Sleep apnea: pathogenesis, diagnosis and treatment.* 2nd Edition. Informa Healthcare. 2011.
36. Melo-Silva CA, Borel J-C, Gakwaya S, Sériès F. Acute upper airway muscle and inspiratory flow responses to transcranial magnetic stimulation during sleep in apnoeic patients. *Exp Physiol.* 2013;98(4):946–956. doi:10.1113/expphysiol.2012.070359.
37. Melo-Silva CA, Gakwaya S, Rousseau E, Sériès F. Consecutive transcranial magnetic stimulation twitches reduce flow limitation during sleep in apnoeic patients. *Exp Physiol.* 2013;98(9):1366–1375. doi:10.1113/expphysiol.2013.073072.
38. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, et al. Unilateral suppression of pharyngeal motor cortex to repetitive transcranial magnetic stimulation reveals functional asymmetry in the hemispheric projections to human swallowing. *J Appl Physiol.* 2006;102(3 Pt 1):841–849.e1. doi:10.1053/smr.2001.0163.
39. Sériès F, Simoneau SA, St Pierre S, Marc I. Characteristics of the genioglossus and musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(6 Pt 1):1870–1874. doi:10.1164/ajrccm.153.6.8665048.
40. Strohl KP, Hensley MJ, Hallett M, Saunders NA, Ingram RH. Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1980;49(4):638–642.
41. Sériès F, Ethier G. Assessment of upper airway stabilizing forces with the use of phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol.* 2003;94(6):2289–2295. doi:10.1152/jappphysiol.00924.2002.
42. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking Genioglossal Electromyogram In Sleep Apnea Patients Versus Normal Controls (A Neuromuscular Compensatory Mechanism). *J Clin Invest.* 1992;89(5):1571–1579.
43. McGinley BM, Schwartz AR, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL, Patil SP. Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2008;105(1):197–205. doi:10.1152/jappphysiol.01214.2007.
44. Sforza E, Petiau C, Weiss T, Thibault A, Krieger J. Pharyngeal critical pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):149–157.
45. Aihara K, Oga T, Harada Y, et al. Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2011;16(2):473–481. doi:10.1007/s11325-011-0528-7.

46. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiological Reviews*. 2010;90(1):47–112. doi:10.1152/physrev.00043.2008.
47. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(5):909–939.
48. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Spencer GT. Respiratory involvement in primary muscle disorders: assessment and management. *Q J Med*. 1993;86(3):175–189.
49. Phillipson EA, Bowes G. *Control of Breathing During Sleep*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons; 2011. doi:10.1002/cphy.cp030219.
50. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol*. 1998;84(3):1055–1062.
51. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103(6):1763–1768.
52. Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK. *Sleep Apnea*. Karger Medical and Scientific Publishers; 2006.
53. Saboisky JP, Stashuk DW, Hamilton-Wright A, et al. Neurogenic changes in the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):322–329. doi:10.1164/rccm.201106-1058OC.
54. Chesson AL, Ferber RA, Fry JM, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep*. 1997;20(6):406–422.
55. Panossian L, Daley J. Sleep-disordered breathing. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013;19(1):86–103. doi:10.1212/01.CON.0000427211.98305.c6.
56. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993;103(1):30–36.
57. Schechter DC. Application of electrotherapy to noncardiac thoracic disorders. *Bull N Y Acad Med*. 1970;46(11):932–951.
58. Sarnoff SJ, Hardenbergh E, Whittenberger JL. Electrophrenic Respiration. *Science*. 1948;108(2809):482. doi:10.1126/science.108.2809.482.
59. Whittenberger JL, Sarnoff SJ, Hardenbergh E. Electrophrenic Respiration. II. It's use in man. *J Clin Invest*. 1949;28(1):124–128. doi:10.1172/JCI102040.
60. Van Heeckeren DW, Glenn WW. Electrophrenic respiration by radiofrequency induction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1966;52(5):655–665.
61. Glenn WW, Hageman JH, Mauro A, Eisenberg L, Flanigan S, Harvard M. Electrical Stimulation Of Excitable Tissue By Radio-Frequency Transmission. *Ann Surg*. 1964;160(3):338–350.
62. Duong Quy S, Perez T, Similowski T, Decavèle M. Stimulation phrénique implantée. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2012;4(3):216–219. doi:10.1016/S1877-1203(12)70231-8.

63. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Salachas F, et al. Diaphragm pacing improves sleep in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012;13(1):44–54. doi:10.3109/17482968.2011.597862.
64. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. [Cervical magnetic stimulation. A new method of bilateral phrenic nerve stimulation for use in clinical practice]. *Rev Mal Respir.* 1988;5(6):609–614.
65. Wragg S, Aquilina R, Moran J, et al. Comparison of cervical magnetic stimulation and bilateral percutaneous electrical stimulation of the phrenic nerves in normal subjects. *Eur Respir J.* 1994;7(10):1788–1792.
66. Mills GH, Kyroussis D, Hamnegard CH, Polkey MI, Green M, Moxham J. Bilateral magnetic stimulation of the phrenic nerves from an anterolateral approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):1099–1105. doi:10.1164/ajrccm.154.4.8887614.
67. Polkey MI, Duguet A, Luo Y, et al. Anterior magnetic phrenic nerve stimulation: laboratory and clinical evaluation. *Intensive Care Med.* 2000;26(8):1065–1075.
68. Melo-Silva CA, Borel J-C, Gakwaya S, Sériès F. Assessment of upper airway dynamics by anterior magnetic phrenic stimulation in conscious sleep apnea patients. *J Appl Physiol.* 2012;112(8):1345–1352. doi:10.1152/jappphysiol.01542.2011.
69. Adler D, Gottfried SB, Bautin N, et al. Repetitive magnetic stimulation of the phrenic nerves for diaphragm conditioning: a normative study of feasibility and optimal settings. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36(6):1001–1008. doi:10.1139/h11-095.
70. Hagner M. The electrical excitability of the brain: toward the emergence of an experiment. *J Hist Neurosci.* 2012;21(3):237–249. doi:10.1080/0964704X.2011.595634.
71. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature.* 1980;285(5762):227–227. doi:10.1038/285227a0.
72. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(2):255–266. doi:10.1016/j.clinph.2003.10.009.
73. d'Arsonval JA. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *CR Soc Biol.* 1896;(2):450–451.
74. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;1(8437):1106–1107. doi:10.1016/S0140-6736(85)92413-4.
75. Hallett M, Chokroverty S. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology.* Elsevier Health Sciences; 2005.
76. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature.* 2000;406(6792):147–150. doi:10.1038/35018000.
77. Patton HD, Amassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol.* 1954;17(4):345–363.

78. Abbruzzese G, Trompetto C. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol.* 2002;19(4):307–321.
79. Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JM, et al. A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(3):251–257.
80. Day BL, Dressler D, de Noordhout AM, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol.* 1989;412:449–473.
81. Harding GW. A method for eliminating the stimulus artifact from digital recordings of the direct cortical response. *Comput Biomed Res.* 1991;24(2):183–195.
82. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery.* 1987;20(1):74–93.
83. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, et al. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res.* 1998;119(2):265–268. doi:10.1007/s002210050341.
84. Wilbourn AJ. Nerve conduction studies. Types, components, abnormalities, and value in localization. *Neurol Clin.* 2002;20(2):305–338.
85. Lavoie BA, Cody FW, Capaday C. Cortical control of human soleus muscle during volitional and postural activities studied using focal magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* 1995;103(1):97–107.
86. Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res.* 1997;114(2):329–338.
87. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91(2):79–92.
88. Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M. Latency of motor evoked potentials to focal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;81(2):81–89.
89. Bucy PC, Keplinger JE, Siqueira EB. Destruction of the “Pyramidal Tract” In Man. *J Neurosurg.* 1964;21:285–298.
90. Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Dressler D, de Noordhout AM, Marsden CD. Further observations on the facilitation of muscle responses to cortical stimulation by voluntary contraction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;81(5):397–402.
91. Calvin WH, Sybert GW. Fast and slow pyramidal tract neurons: an intracellular analysis of their contrasting repetitive firing properties in the cat. *J Neurophysiol.* 1976;39(2):420–434.
92. Theys PA, Peeters E, Robberecht W. Evolution of motor and sensory deficits in amyotrophic lateral sclerosis estimated by neurophysiological techniques. *J Neurol.* 1999;246(6):438–442.
93. Freedman M, Helber G, Pothast J, Shahwan TG, Simon J, Sher L. Electrodiagnostic evaluation of compressive nerve injuries of the upper extremities. *Orthop Clin North Am.* 2012;43(4):409–416.

doi:10.1016/j.ocl.2012.07.010.

94. Alagona G, Delvaux V, Gérard P, et al. Ipsilateral motor responses to focal transcranial magnetic stimulation in healthy subjects and acute-stroke patients. *Stroke*. 2001;32(6):1304–1309.
95. Priori A, Bertolasi L, Dressler D, et al. Transcranial electric and magnetic stimulation of the leg area of the human motor cortex: single motor unit and surface EMG responses in the tibialis anterior muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;89(2):131–137.
96. Fukuda TY, Echeimberg JO, Pompeu JE, Lucareli P. Root mean square value of the electromyographic signal in the isometric torque of the quadriceps, hamstrings and brachial biceps muscles in female subjects. *J Appl Res*. 2010;10(1):32–39.
97. Duvernoy HM. *The Human Brain*. Springer; 1999.
98. Penfield W, Rasmussen T. *The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function*. The Macmillan Company; 1950.
99. Jasper H. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1958;10:371–375.
100. Klem GH, Lüders HO, Jasper H, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:3–6.
101. Sharbrough F, Chatrian G-E, Lesser RP, Lüders H, Nuwer M, Picton TW. American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol*. 1991;8(2):200–202.
102. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, et al. Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(1):114–119.
103. Ueno S, Tashiro T, Harada K. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *Journal of Applied Physics*. 1988;64(10):5862–5864. doi:10.1063/1.342181.
104. Ilmoniemi RJ, Ruohonen J, Spiegel K. Transcranial magnetic stimulation - A new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng*. 1999;27(3-5):241–284.
105. Kraus KH, Gugino LD, Levy WJ, Cadwell J, Roth BJ. The use of a cap-shaped coil for transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *J Clin Neurophysiol*. 1993;10(3):353–362.
106. Levkovitz Y, Roth Y, Harel EV, Braw Y, Sheer A, Zangen A. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(12):2730–2744. doi:10.1016/j.clinph.2007.09.061.
107. Mennemeier MS, Triggs WJ, Chelette KC, Woods AJ, Kimbrell TA, Dornhoffer JL. Sham transcranial magnetic stimulation using electrical stimulation of the scalp. *Brain Stimul*. 2009;2(3):168–173. doi:10.1016/j.brs.2009.02.002.
108. Hoeft F, Wu D-A, Hernandez A, Glover GH, Shimojo S. Electronically switchable sham transcranial

- magnetic stimulation (TMS) system. *PLoS One*. 2008;3(4):e1923–e1923. doi:10.1371/journal.pone.0001923.
109. Hosono Y, Urushihara R, Harada M, et al. Comparison of monophasic versus biphasic stimulation in rTMS over premotor cortex: SEP and SPECT studies. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(11):2538–2545. doi:10.1016/j.clinph.2008.07.279.
 110. Sommer M, Alfaro A, Rummel M, et al. Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(4):838–844. doi:10.1016/j.clinph.2005.10.029.
 111. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, et al. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2001;138(2):268–273. doi:10.1007/s002210100722.
 112. Richter L, Neumann G, Oung S, Schweikard A, Trillenber P. Optimal coil orientation for transcranial magnetic stimulation. *PLoS One*. 2013;8(4):e60358–e60358. doi:10.1371/journal.pone.0060358.
 113. Civardi C, Collini A, Monaco F, Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in sleep medicine. *Sleep medicine reviews*. 2009;13(1):35–46. doi:10.1016/j.smrv.2008.04.001.
 114. Bijsterbosch JD, Barker AT, Lee K-H, Woodruff PWR. Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Med Biol Eng Comput*. 2012;50(7):671–681. doi:10.1007/s11517-012-0922-8.
 115. Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW, Rawlinson SR, Lewis HS, Anissimova NP. Variability in the amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;109(2):104–113.
 116. Livingstone SC, Ingersoll CD. Intra-rater reliability of a transcranial magnetic stimulation technique to obtain motor evoked potentials. *Int J Neurosci*. 2008;118(2):239–256. doi:10.1080/00207450701668020.
 117. Doeltgen SH, Ridding MC, O'Beirne GA, Dalrymple-Alford J, Huckabee M-L. Test-retest reliability of motor evoked potentials (MEPs) at the submental muscle group during volitional swallowing. *J Neurosci Methods*. 2009;178(1):134–137. doi:10.1016/j.jneumeth.2008.12.005.
 118. Gagné M, Héту S, T Reilly K, Mercier C. The map is not the territory: motor system reorganization in upper limb amputees. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(4):509–519. doi:10.1002/hbm.21038.
 119. Freund P, Rothwell J, Craggs M, Thompson AJ, Bestmann S. Corticomotor representation to a human forearm muscle changes following cervical spinal cord injury. *Eur J Neurosci*. 2011;34(11):1839–1846. doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07895.x.
 120. Wolf SL, Butler AJ, Campana GI, et al. Intra-subject reliability of parameters contributing to maps generated by transcranial magnetic stimulation in able-bodied adults. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(8):1740–1747. doi:10.1016/j.clinph.2004.02.027.
 121. Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve*. 2000;23(S9):S26–S32.
 122. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(8):1717–1729.

doi:10.1016/j.clinph.2004.03.006.

123. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996;40(3):367–378. doi:10.1002/ana.410400306.
124. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol.* 2003;547(Pt 2):485–496. doi:10.1113/jphysiol.2002.030486.
125. Carroll TJ, Riek S, Carson RG. Reliability of the input-output properties of the cortico-spinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Neurosci Methods.* 2001;112(2):193–202. doi:10.1016/S0165-0270(01)00468-X.
126. de Noordhout AM, Pepin JL, Gérard P, Delwaide PJ. Facilitation of responses to motor cortex stimulation: effects of isometric voluntary contraction. *Ann Neurol.* 1992;32(3):365–370. doi:10.1002/ana.410320310.
127. Möller C, Arai N, Lücke J, Ziemann U. Hysteresis effects on the input-output curve of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(5):1003–1008. doi:10.1016/j.clinph.2009.03.001.
128. Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:97–103.
129. Trompetto C, Assini A, Buccolieri A, Marchese R, Abbruzzese G. Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(10):1860–1867. doi:10.1016/S1388-2457(00)00419-3.
130. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group TSOTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):32–32. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016.
131. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;108(1):1–16.
132. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2006;6(4):575–589. doi:10.1586/14737175.6.4.575.
133. Roth BJ, Pascual-Leone A, Cohen LG, Hallett M. The heating of metal electrodes during rapid-rate magnetic stimulation: a possible safety hazard. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;85(2):116–123.
134. Kumar R, Chen R, Ashby P. Safety of transcranial magnetic stimulation in patients with implanted deep brain stimulators. *Mov Disord.* 1999;14(1):157–158.
135. Holtzheimer PE, McDonald W. *A Clinical Guide to Transcranial Magnetic Stimulation.* Oxford University Press, USA; 2014.
136. Matsumi N, Matsumoto K, Mishima N, et al. Thermal damage threshold of brain tissue - Histological study of heated normal monkey brains. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1994;34(4):209–215.

137. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(2):17–17. doi:10.1016/j.clinph.2005.10.014.
138. Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, et al. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1992;42(3 Pt 1):647–651.
139. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2001;49(7):615–623. doi:10.1016/S0006-3223(00)00996-3.
140. Counter SA, Borg E. Analysis of the coil generated impulse noise in extracranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85(4):280–288.
141. Jung SH, Shin JE, Jeong Y-S, Shin H-I. Changes in motor cortical excitability induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of different stimulation durations. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(1):71–79. doi:10.1016/j.clinph.2007.09.124.
142. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(7):559–567. doi:10.1038/nrn2169.
143. Butler AJ, Wolf SL. Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement. *Phys Ther*. 2007;87(6):719–736. doi:10.2522/ptj.20060274.
144. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci*. 2006;13(9):885–897. doi:10.1016/j.jocn.2005.11.045.
145. Cooke SF, Bliss TVP. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006;129(Pt 7):1659–1673. doi:10.1093/brain/awl082.
146. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*. 2004;44(1):5–21. doi:10.1016/j.neuron.2004.09.012.
147. Taylor JL, Loo CK. Stimulus waveform influences the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord*. 2007;97(1-3):271–276. doi:10.1016/j.jad.2006.06.027.
148. Arai N, Okabe S, Furubayashi T, Terao Y, Yuasa K, Ugawa Y. Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(3):605–613. doi:10.1016/j.clinph.2004.09.020.
149. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;48(12):1133–1141. doi:10.1016/S0006-3223(00)01065-9.
150. Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*. 2008;187(2):207–217. doi:10.1007/s00221-008-1294-z.
151. Robertson EM, Théoret H, Pascual-Leone A. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci*. 2003;15(7):948–960.

doi:10.1162/089892903770007344.

152. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol Clin.* 2011;41(5-6):221–295. doi:10.1016/j.neucli.2011.10.062.
153. Horvath JC, Mathews J, Demitrack MA, Pascual-Leone A. The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression. *J Vis Exp.* 2010;(45):2345. doi:10.3791/2345.
154. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(1):131–147. doi:10.1017/S1461145707007717.
155. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;105(6):415–421.
156. Stemmer EA, Crawford DW, List JW. Diaphragmatic pacing in the treatment of hypoventilation syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54(5):649–657.
157. Cross KW, Roberts DR. Asphyxia neonatorum treated by electrical stimulation of the phrenic nerve. *BMJ.* 1951;1(4714):1043–1048.
158. Fodstad H, Blom S, Linderholm H. Artificial respiration by phrenic nerve stimulation (diaphragm pacing) in patients with cervical cord and brain stem lesions. *Scand J Rehabil Med.* 1983;15(4):173–181.
159. Sériès F, Demoule A, Marc I, Sanfaçon C, Derenne JP, Similowski T. Inspiratory flow dynamics during phrenic nerve stimulation in awake normals during nasal breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):614–620.
160. Sériès F, Éthier G. Site of phrenic nerve stimulation-induced upper airway collapse: influence of expiratory time. *J Appl Physiol.* 2002;92(2):665–671. doi:10.1152/jappphysiol.00582.2001.
161. Vérin E, Similowski T, Sériès F. Effects of continuous positive airway pressure on upper airway inspiratory dynamics in awake patients with sleep-disordered breathing. *J Physiol.* 2003;546(Pt 1):279–287. doi:10.1113/jphysiol.2002.029215.
162. Sanfaçon C, Vérin E, Marc I, Sériès F. Usefulness of phrenic nerve stimulation to measure upper airway collapsibility in normal awake subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002;130(1):57–67. doi:10.1016/S0034-5687(01)00339-5.
163. Verin E, Sériès F, Locher C, et al. Effects of neck flexion and mouth opening on inspiratory flow dynamics in awake humans. *J Appl Physiol.* 2002;92(1):84–92.
164. Sériès F, Marc I. Influence of genioglossus tonic activity on upper airway dynamics assessed by phrenic nerve stimulation. *J Appl Physiol.* 2002;92(1):418–423.
165. Borel J-C, Melo-Silva CA, Gakwaya S, Sériès F. Influence of CO₂ on upper airway muscles and chest wall/diaphragm corticomotor responses assessed by transcranial magnetic stimulation in

- awake healthy subjects. *J Appl Physiol*. 2012;112(5):798–805. doi:10.1152/jappphysiol.00713.2011.
166. Wang W, Verin E, Sériès F. Influences of the breathing route on upper airway dynamics properties in normal awake subjects with constant mouth opening. *Clin Sci (Lond)*. 2006;111(5):349–355. doi:10.1042/CS20060038.
167. Gakwaya S, Melo-Silva CA, Borel J-C, Rousseau E, Masse J-F, Sériès F. Impact of stepwise mandibular advancement on upper airway mechanics in obstructive sleep apnea using phrenic nerve magnetic stimulation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;190C:131–136. doi:10.1016/j.resp.2013.10.004.
168. Gakwaya S, Ethier G, Sériès F. Influence of negative airway pressure on upper airway dynamic and impact on night-time apnea worsening. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;181(1):88–94. doi:10.1016/j.resp.2012.01.014.
169. Borel J-C, Gakwaya S, Masse J-F, Melo-Silva CA, Sériès F. Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(2):170–176. doi:10.1016/j.resp.2012.06.018.
170. Verin E, Similowski T, Teixeira A, Sériès F. Discriminative power of phrenic twitch-induced dynamic response for diagnosis of sleep apnea during wakefulness. *J Appl Physiol*. 2003;94(1):31–37. doi:10.1152/jappphysiol.00216.2002.
171. Sériès F, Simoneau J, St-Pierre S, Marc I. Characteristics of the genioglossus and musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996:1–5.
172. Isono S, Morrison DL, Launois SH, Feroah TR, Whitelaw WA, Remmers JE. Static mechanics of the velopharynx of patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1993;75(1):148–154.
173. Schwartz A, Smith P, Wise R, Gold A, Permutt S. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol*. 1988:1–9.
174. Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57(2):520–527.
175. Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in snorers. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57(2):528–535.
176. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(6):1300–1303. doi:10.1164/ajrccm/143.6.1300.
177. Sériès F, Verin E, Similowski T. Impediment in upper airway stabilizing forces assessed by phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir Res*. 2005;6:99. doi:10.1186/1465-9921-6-99.
178. Sharshar T, Ross E, Hopkinson NS, et al. Effect of voluntary facilitation on the diaphragmatic response to transcranial magnetic stimulation. *J Appl Physiol*. 2003;95(1):26–34. doi:10.1152/jappphysiol.00918.2002.
179. Voorhees CR, Voorhees WD, Geddes LA, Bourland JD, Hinds M. The chronaxie for myocardium and motor nerve in the dog with chest-surface electrodes. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1992;39(6):624–

628. doi:10.1109/10.141200.

180. Mouchawar GA, Bourland JD, Nyenhuis JA, et al. Closed-chest cardiac stimulation with a pulsed magnetic field. *Med Biol Eng Comput.* 1992;30(2):162–168.
181. Bourland JD, Mouchawar GA, Nyenhuis JA, et al. Transchest magnetic (eddy-current) stimulation of the dog heart. *Med Biol Eng Comput.* 1990;28(2):196–198.
182. Murphy K, Mier A, Adams L, Guz A. Putative cerebral cortical involvement in the ventilatory response to inhaled CO₂ in conscious man. *J Physiol.* 1990;420:1–18.
183. Wang W, Similowski T, Sériès F. Interaction between genioglossus and diaphragm responses to transcranial magnetic stimulation in awake humans. *Exp Physiol.* 2007;92(4):739–747. doi:10.1113/expphysiol.2007.037572.
184. Rödel RMW, Laskawi R, Markus H. Tongue representation in the lateral cortical motor region of the human brain as assessed by transcranial magnetic stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(1):71–76.
185. Meyer BU, Liebsch R, Rörich S. Tongue motor responses following transcranial magnetic stimulation of the motor cortex and proximal hypoglossal nerve in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;105(1):15–23. doi:10.1016/S0924-980X(96)96598-4.
186. Similowski T, Duguet A, Straus C, Attali V, Boisteanu D, Derenne JP. Assessment of the voluntary activation of the diaphragm using cervical and cortical magnetic stimulation. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1224–1231.
187. Lissens MA. Motor evoked potentials of the human diaphragm elicited through magnetic transcranial brain stimulation. *J Neurol Sci.* 1994;124(2):204–207.
188. Davey NJ, Murphy K, Maskill DW, Guz A, Ellaway PH. Site of facilitation of diaphragm EMG to corticospinal stimulation during inspiration. *Respir Physiol.* 1996;106(2):127–135.
189. Mehiri S, Straus C, Arnulf I, et al. Responses of the diaphragm to transcranial magnetic stimulation during wake and sleep in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;154(3):406–418. doi:10.1016/j.resp.2005.12.003.
190. Straus C, Locher C, Zelter M, Derenne JP, Similowski T. Facilitation of the diaphragm response to transcranial magnetic stimulation by increases in human respiratory drive. 2004;97(3):902–912.
191. Sériès F, Wang W, Mélot C, Similowski T. Concomitant responses of upper airway stabilizing muscles to transcranial magnetic stimulation in normal men. *Exp Physiol.* 2008;93(4):496–502. doi:10.1113/expphysiol.2007.039610.
192. Sériès F, Wang W, Similowski T. Corticomotor control of the genioglossus in awake OSAS patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Respir Res.* 2009;10:74. doi:10.1186/1465-9921-10-74.
193. Joo EY, Kim H-J, Lim Y-H, Koo D-L, Hong SB. Altered cortical excitability in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2010;11(9):5–5. doi:10.1016/j.sleep.2010.02.015.
194. Grippo A, Carrai R, Romagnoli I, Lanini B. Cortical excitability in obstructive sleep apnea syndrome: transcranial magnetic stimulation study. *Sleep.* 2005;28(12):1547–1553.

195. Civardi C, Naldi P, Cantello R. Cortico-motoneurone excitability in patients with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2004;13(2):159–163. doi:10.1111/j.1365-2869.2004.00391.x.
196. Cegla UH, Fröde G. [Transcranial motor stimulation of patients with obstructive sleep apnea]. *Pneumologie.* 1993;47(Suppl 1):160–161.
197. Nardone R, Höller Y, Brigo F, Tezzon F, Golaszewski S, Trinka E. Transcranial magnetic stimulation and sleep disorders: pathophysiologic insights. *Sleep Med.* 2013;14(11):1047–1058. doi:10.1016/j.sleep.2013.04.025.
198. Barwood CHS, Murdoch BE. rTMS as a treatment for neurogenic communication and swallowing disorders. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(2):77–91. doi:10.1111/j.1600-0404.2012.01710.x.
199. Driver HS, McLean H, Kumar DV, Farr N, Day AG, Fitzpatrick MF. The influence of the menstrual cycle on upper airway resistance and breathing during sleep. *Sleep.* 2005;28(4):449–456.
200. Tamay Z, Akcay A, Kilic G, Suleyman A, Ones U, Guler N. Are physicians aware of obstructive sleep apnea in children? *Sleep Med.* 2006;7(7):580–584. doi:10.1016/j.sleep.2006.04.004.
201. Todd G, Kimber TE, Ridding MC, Semmler JG. Reduced motor cortex plasticity following inhibitory rTMS in older adults. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(3):441–447. doi:10.1016/j.clinph.2009.11.089.
202. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):280–283. doi:10.1164/ajrccm.157.1.9703018.
203. Fischer MK, Martinez D, Cassol CM, Rahmeier L, Vieira LR. Immediate and overnight recumbence-dependent changes of neck circumference: relationship with OSA severity in obese and nonobese subjects. *Sleep Med.* 2012;13(6):650–655. doi:10.1016/j.sleep.2012.02.007.
204. Kaminska M, Jobin V, Mayer P, Amyot R, Perraton-Brillon M, Bellemare F. The Epworth Sleepiness Scale: self-administration versus administration by the physician, and validation of a French version. *Can Respir J.* 2010;17(2):e27–e34.
205. Doble EA, Leiter JC, Knuth SL, Daubenspeck JA, Bartlett D. A noninvasive intraoral electromyographic electrode for genioglossus muscle. *J Appl Physiol.* 1985;58(4):1378–1382.
206. Borel JC, Melo-Silva CA, Gakwaya S, Sériès F. Influence of CO₂ on upper airway muscles and chest wall/diaphragm corticomotor responses assessed by transcranial magnetic stimulation in awake healthy subjects. *J Appl Physiol.* 2012;112(5):798–805. doi:10.1152/jappphysiol.00713.2011.
207. Demoule A, Verin E, Locher C, Derenne J-P, Similowski T. Validation of surface recordings of the diaphragm response to transcranial magnetic stimulation in humans. *J Appl Physiol.* 2003;94(2):453–461. doi:10.1152/jappphysiol.00581.2002.
208. Petruson B. The importance of improved nasal breathing: a review of the Nozovent nostril dilator. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(4):418–423. doi:10.1080/00016480500417106.
209. Muspratt S. A simple pneumotachograph for qualitative monitoring of respiration and detection of apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1981;124(5):650–651.
210. Mansour K, Badr MS, Shkoukani MA, Rowley JA. Mathematical determination of inspiratory upper

- airway resistance using a polynomial equation. *Sleep Breath*. 2003;7(4):151–158.
doi:10.1007/s11325-003-0151-3.
211. Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, Dileone M, Oliviero A, Ziemann U. The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(4):464–473.
doi:10.1016/j.clinph.2009.11.007.
212. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, Shawky OA, Farouk M. Modulation of motor cortical excitability following rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(1):140–145.
doi:10.1016/j.clinph.2006.09.006.
213. Das A, Anupa AV, Radhakrishnan A. Reduced plastic brain responses to repetitive transcranial magnetic stimulation in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2013;14(7):636–640.
doi:10.1016/j.sleep.2013.04.008.
214. Di Lazzaro V, Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits*. 2013;7:18–18.
doi:10.3389/fncir.2013.00018.
215. Remaud A, Bilodeau M, Tremblay F. Age and Muscle-Dependent Variations in Corticospinal Excitability during Standing Tasks. *PLoS One*. 2014;9(10):e110004–e110004.
doi:10.1371/journal.pone.0110004.
216. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2025–2030. doi:10.1164/ajrccm.164.11.2102048.
217. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol*. 1997;498(Pt 3):817–823.
218. Delvendahl I, Lindemann H, Jung NH, Pechmann A, Siebner HR, Mall V. Influence of waveform and current direction on short-interval intracortical facilitation: a paired-pulse TMS study. *Brain Stimul*. 2014;7(1):49–58. doi:10.1016/j.brs.2013.08.002.
219. Vallence A-M, Schneider LA, Pitcher JB, Ridding MC. Long-interval facilitation and inhibition are differentially affected by conditioning stimulus intensity over different time courses. *Neurosci Lett*. 2014;570:114–118. doi:10.1016/j.neulet.2014.03.060.
220. Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(2):139–149. doi:10.1056/NEJMoa1308659.
221. Fujiwara T, Rothwell JC. The after effects of motor cortex rTMS depend on the state of contraction when rTMS is applied. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(7):1514–1518. doi:10.1016/j.clinph.2004.01.021.
222. Eisele DW, Smith PL, Alam DS, Schwartz AR. Direct hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(1):57–61.
doi:10.1001/archotol.1997.01900010067009.
223. Gestreau C, Dutschmann M, Obled S, Bianchi AL. Activation of XII motoneurons and premotor neurons during various oropharyngeal behaviors. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;147(2-3):159–176.
doi:10.1016/j.resp.2005.03.015.

224. Bianchi AL, Gestreau C. The brainstem respiratory network: An overview of a half century of research. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;168(1):4–12. doi:10.1016/j.resp.2009.04.019.
225. Mason RJ, Murray JF, V Courtney Broaddus MD, Nadel JA. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. W B Saunders Company; 2010.
226. Norton NS. *Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry*. Elsevier Health Sciences; 2011.
227. Shea SA. Behavioural and arousal-related influences on breathing in humans. *Exp Physiol*. 1996;81(1):1–26.
228. Borel J-C, Melo-Silva CA, Gakwaya S, Sériès F. Assessment of upper airway dynamic properties using sternal phrenic nerve magnetic stimulation in awake subjects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;178(2):218–222. doi:10.1016/j.resp.2011.06.008.
229. de Mello Junior CF, Filho HAG, de Brito Gomes CA, de Amorim Paiva CC. Radiological findings in patients with obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol*. 2013;39(1):98–101.
230. Chien M-Y, Wu Y-T, Lee P-L, Chang Y-J, Yang P-C. Inspiratory muscle dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35(2):373–380. doi:10.1183/09031936.00190208.
231. Joosten SA, O'Donoghue FJ, Rochford PD, et al. Night-to-night repeatability of supine-related obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(5):761–769. doi:10.1513/AnnalsATS.201309-306OC.
232. Lee CH, Kim DK, Kim SY, Rhee C-S, Won T-B. Changes in site of obstruction in obstructive sleep apnea patients according to sleep position: A DISE study. *Laryngoscope*. 2015;125(1):248–254. doi:10.1002/lary.24825.
233. Camacho M, Capasso R, Schendel S. Airway changes in obstructive sleep apnoea patients associated with a supine versus an upright position examined using cone beam computed tomography. *J Laryngol Otol*. 2014;128(9):824–830. doi:10.1017/S0022215114001686.

Appendice A
Formulaire d'information et de
consentement



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT (VOLET DE JOUR)

**PROGRAMME DE SUBVENTION : APPORT DE LA STIMULATION CORTICALE
DANS L'ÉTUDE DU RÔLE DES MUSCLES DILATATEURS DANS LA
STABILISATION DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES**
**Étude : INFLUENCE DES ANOMALIES RESPIRATOIRES NOCTURNES SUR LES
CARACTÉRISTIQUES DE L'ACTIVATION MUSCULAIRE PENDANT LE
SOMMEIL.**

Chercheur principal local : Dr Frédéric Sériès, pneumologue
Organisme subventionnaire : IRSC (Instituts de recherche en santé du Canada)

Le présent document d'information peut contenir certains mots ou expressions que vous ne connaissez pas. Veuillez demander au médecin responsable de l'étude ou au personnel de l'étude de vous expliquer les termes ou l'information que vous ne comprenez pas. Ne signez ce formulaire de consentement que si l'on a répondu de façon satisfaisante à toutes vos questions.

INTRODUCTION

Vous êtes invité(e) à participer à une étude évaluant les effets de la stimulation magnétique du cerveau sur les réponses des muscles respiratoires au cours du sommeil. Il est possible de reproduire à l'éveil l'obstruction des tissus de votre gorge qui se produit quand vous dormez en utilisant une stimulation magnétique appliquée sur le thorax. Cette méthode de stimulation utilisée simultanément avec la stimulation magnétique du cerveau pourrait permettre de prédire les effets de la stimulation appliquée au cours du sommeil.

BUT

Le but du présent volet de l'étude est d'évaluer les caractéristiques des voies aériennes supérieures à l'aide de la stimulation magnétique du cerveau à l'éveil en même temps qu'une autre stimulation au thorax, afin de comparer les effets avec ceux obtenus au cours du sommeil. Environ 10 sujets apnéiques participeront à cette étude qui sera réalisée à l'Institut Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Québec (IUCPQ). Le présent formulaire concerne exclusivement le volet de jour de l'étude et peut être effectué de façon indépendante au volet de nuit si vous le désirez.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

L'étude sera faite au Centre de recherche de l'IUCPQ. L'enregistrement de jour durera environ 2 heures. L'installation des différents capteurs et les mesures seront effectuées en position semi-assise dans une chaise semblable à celle que l'on retrouve chez le dentiste.

À l'aide de différents types d'électrodes, nous enregistrerons l'activité électrique de différents muscles dont nous mesurerons la réponse à une stimulation magnétique du cerveau.

- L'activité électrique du **diaphragme** (muscle important dans la respiration) sera mesurée par une paire d'électrodes collées à la surface de la peau et placées à la base du thorax.
- L'activité de la **langue** sera mesurée par 2 électrodes installées sous le menton.
- L'activité d'un autre muscle précis de la langue (**généioglosse**) sera mesurée à l'aide de deux électrodes insérées sur une orthèse buccale conçue sur mesure par un dentiste spécialisé.

Nous mesurerons également la pression dans votre gorge à l'aide d'un cathéter (2 mm de diamètre) qui sera introduit dans une narine après l'application d'un anesthésique local dans les deux narines et d'un décongestionnant nasal et descendu dans la gorge. Un masque sera placé de manière étanche sur votre nez pour enregistrer votre respiration.

En préparation à la prise de mesures pour l'étude, des stimulations magnétiques seront tout d'abord appliquées à différents endroits sur le côté de la tête pour déterminer le meilleur endroit de stimulation. Celui-ci sera marqué d'un point sur la peau à l'aide d'un marqueur. Par la suite, des stimulations seront effectuées au niveau du sternum afin d'identifier l'endroit exact et l'intensité nécessaire afin d'obtenir la meilleure contraction possible du diaphragme.

Pour l'orthèse buccale, vous aurez à rencontrer un dentiste (Centre dentaire Jean-François Masse) qui procédera à la prise d'une empreinte (environ 30 minutes). L'orthèse sera par la suite fabriquée à partir de l'empreinte. Vous n'avez pas à déboursier pour cette visite et nous prenons en charge la livraison de l'orthèse afin qu'elle soit disponible lors de vos visites au Centre de Recherche.

PROCÉDURES DES MESURES SOUS STIMULATION MAGNÉTIQUE

Les enregistrements seront effectués au cours de stimulations très brèves (un dixième de milliseconde) des nerfs contrôlant le diaphragme à l'aide d'un stimulateur magnétique relié à une bobine placée sur le thorax. Les stimulations seront appliquées soit isolément soit en même temps que la stimulation magnétique du cerveau. Dix (10) mesures seront effectuées à l'éveil dans chaque condition. Vous devrez respirer seulement par le nez pendant toutes les mesures.

AVANTAGES

Vous n'aurez aucun avantage personnel à participer à cette étude. Les renseignements obtenus nous permettront cependant d'obtenir de nouvelles connaissances sur l'influence des anomalies respiratoires du sommeil sur le contrôle de l'activité des muscles respiratoires et des voies aériennes supérieures. Les résultats de cette étude permettront de démontrer si les mesures faites à l'éveil permettent de prédire les effets de la stimulation du cerveau au cours du sommeil.

L'orthèse buccale sera conservée ici au Centre de Recherche de l'IUCPQ. Ce n'est pas un type d'orthèse qui peut servir au traitement du syndrome d'apnées du sommeil.

COMPENSATION FINANCIÈRE

Un montant forfaitaire sera alloué pour votre participation à l'étude. Les frais de stationnement seront remboursés.

RISQUES ET EFFETS SECONDAIRES

Cathéter

La mise en place du cathéter peut être désagréable lors du passage dans le nez et la gorge et peut occasionner des nausées et/ou une irritation locale passagère mais ce risque est très limité par l'anesthésie locale.

Anesthésie locale

L'emploi de la xylocaïne (produit anesthésiant) peut produire chez certaines personnes des réactions allergiques, telles que des lésions cutanées, de l'urticaire ou de l'œdème. Cependant, les réactions allergiques aux anesthésiques locaux sont très rares.

Produit décongestionnant

L'emploi de la xylométazoline comme décongestionnant nasal peut produire chez certaines personnes des éternuements, une légère irritation ou des picotements à l'intérieur du nez.

Stimulations

Les stimulations magnétiques phréniques peuvent entraîner des contractions involontaires très brèves ou des picotements des épaules, des bras et des mains. Au moment des stimulations, vous pourriez avoir une sensation allant du picotement à une tension de la région où est posée la bobine de stimulation ou ressentir une secousse au niveau du haut du thorax, des épaules, des bras ainsi que du diaphragme (sensation de hoquet). Ces sensations font suite immédiatement à la stimulation et sont sans danger. Les stimulations peuvent être interrompues à n'importe quel moment sur simple demande.

INDEMNITÉ EN CAS DE LÉSION

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part. En acceptant de participer à ce projet, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, l'organisme subventionnaire ou l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE SE RETIRER DE L'ÉTUDE

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affecté au projet.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

Le chercheur responsable du projet de recherche, le Comité d'éthique de la recherche de l'IUCPQ, l'organisme subventionnaire ou le commanditaire peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer votre sécurité et aussi celles des autres sujets de recherche et rencontrer les exigences réglementaires. Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement. Ces données seront conservées pendant 10 ans par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux, s'il y a lieu, pourront être consultés par le personnel de l'étude, une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche de l'IUCPQ ou par l'établissement. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable ou par l'établissement.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis, et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois votre participation terminée.

SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUE DU PROJET DE RECHERCHE

Le Comité d'éthique de la recherche de l'IUCPQ a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche. Si vous avez des questions, en tant que sujet participant à une étude, vous pouvez rejoindre le président du Comité d'éthique de la recherche de l'IUCPQ, docteur Franck Molin, au numéro (418) 656-8711.

PERSONNES RESSOURCES

Pour toute information complémentaire, vous pouvez joindre :

Dr Frédéric Sériès au Centre de Pneumologie de l'IUCPQ : (418) 656-4747 poste 5513

Dr César Silva au Centre de Recherche Clinique : (418) 656-8711 poste 5915

Monsieur Simon Gakwaya au Centre de Recherche Clinique : (418) 656-8711 poste 5387

Monsieur Éric Rousseau au Centre de Recherche Clinique : (418) 656-8711 poste 3919

COMMISSAIRE AUX PLAINTES

Si vous avez une plainte à formuler, en tant que participant à une étude, vous pouvez rejoindre :

Commissaire locale aux plaintes et à la qualité des services

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

2725, Chemin Sainte-Foy

Québec (Québec)

G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4945



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

**PROGRAMME DE SUBVENTION : APPORT DE LA STIMULATION CORTICALE DANS
L'ÉTUDE DU RÔLE DES MUSCLES DILATATEURS DANS LA STABILISATION DES VOIES
AÉRIENNES SUPÉRIEURES**

**Étude : INFLUENCE DES ANOMALIES RESPIRATOIRES NOCTURNES SUR LES
CARACTÉRISTIQUES DE L'ACTIVATION MUSCULAIRE PENDANT LE SOMMEIL.**

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT (VOLET DE JOUR)

- J'autorise le chercheur à informer mon médecin traitant de ma participation à ce projet et à lui transmettre les informations pertinentes si ces informations peuvent avoir une utilité clinique :
Oui Non
- Une copie du formulaire d'information et de consentement sera déposée dans mon dossier médical. En conséquence, je comprends que cette information sera disponible à toute personne ou compagnie à laquelle je donnerai accès à mon dossier médical. J'autorise les personnes citées à la section «Confidentialité» à consulter mes dossiers médicaux aux fins de la présente étude. Ce consentement a une durée de 10 ans.
- J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.
- Je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées. Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise.

Nom et signature du participant de recherche

Date

J'ai expliqué au participant de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

Date

Je certifie qu'on a expliqué au participant de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le participant de recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au participant de recherche.

Nom et signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date

Influence des anomalies respiratoires nocturnes – Volet de JOUR
Version datée du 18 avril 2013
CER : 20478

Initiales du participant : _____

Page 6 sur 6

Appendice B
Échelle de somnolence de Epworth



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

AFILIÉ À L'UNIVERSITÉ
LAVAL

TEST DE SOMNOLENCE

Échelle Epworth

Date : ____ / ____ / ____

Nom : _____

Quel risque avez-vous de vous assoupir ou de vous endormir dans les circonstances suivantes, sans considérer les moments où vous vous sentez seulement fatigué? Ces questions s'appliquent à vos habitudes de vie actuelles dans des conditions habituelles. Si vous n'avez pas effectué récemment certaines de ces activités, essayez d'imaginer comment vous auriez réagi. Utilisez l'échelle ci-dessous en choisissant le numéro le plus approprié pour chaque situation :

- 0 Aucun risque de m'assoupir ou de m'endormir**
- 1 Faible risque de m'assoupir ou de m'endormir**
- 2 Risque modéré de m'assoupir ou de m'endormir**
- 3 Risque élevé de m'assoupir ou de m'endormir**

Situation	Risque (entourez)			
Étant assis en train de lire	0	1	2	3
Regardant la télévision	0	1	2	3
Étant assis inactif dans un lieu public (théâtre, réunion)	0	1	2	3
Étant passager dans une voiture pour un voyage d'une heure sans arrêt	0	1	2	3
Étant allongé pour vous reposer dans l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Étant assis et parlant avec quelqu'un	0	1	2	3
Étant assis tranquille après un dîner sans boisson alcoolisée	0	1	2	3
Dans une voiture au cours d'un arrêt de la circulation de quelques minutes	0	1	2	3