



HAL
open science

**Grossesse, obésité et syndrome des apnées du sommeil :
état des connaissances et résultats de l'étude prospective
"GOS"**

Hélène Muszynski

► **To cite this version:**

Hélène Muszynski. Grossesse, obésité et syndrome des apnées du sommeil : état des connaissances et résultats de l'étude prospective "GOS". Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01220961

HAL Id: dumas-01220961

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01220961>

Submitted on 27 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2015

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

Hélène MUSZYNSKI

Née le 24 mars 1986 à CRETEIL

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2015

**Grossesse, Obésité et Syndrome des apnées du sommeil :
Etat des connaissances et résultats de l'étude prospective "GOS"**

Président du jury : Professeur Éric VERSPYCK

Directeur de thèse : Docteur Stéphane ODEN

Membres du jury : Professeur Loïc MARPEAU

Professeur Vincent COMPERE

Docteur Florence PORTIER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence

Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>seudonyme</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>seudonyme</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale

Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB la santé	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique

Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (2)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (2)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (2)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (2)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (2)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Verspyck,

Pour l'honneur que vous m'avez fait d'accepter la présidence de cette thèse.

Pour la qualité de votre enseignement et l'enthousiasme avec lequel vous nous le dispensez.

Pour ces visites en grossesses pathologiques toujours propices à l'apprentissage, quand on finit par vous trouver.

Pour votre humour pétillant, vos mîmes toujours très ressemblants en staff et votre passion pour l'obstétrique que vous m'avez transmise.

Pour la confiance que vous m'accordez pour les deux années à venir.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Marpeau,

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Pour votre enseignement toujours dispensé sans modération et avec plaisir.

Pour nous transmettre chaque jour votre passion.

Pour votre écoute lors de nos moments de doutes, vos conseils toujours précieux, votre bienveillance et votre humour pas toujours très politiquement correct.

Pour votre honnêteté et votre franc-parler.

Pour nos conversations musicales au bloc.

Pour votre confiance que vous m'accordez pour les deux années à venir.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Compère,

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Pour ton calme et ta sérénité même lors des urgences en garde.

Pour ton implication dans la formation des internes.

Pour tes questions à tes internes lorsqu'à 3 heures du matin pendant une césarienne, tu leur demandes la physiopathologie et la pharmacodynamie de cette drogue que vous venez d'injecter.

Trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Portier,

Pour avoir accepté de juger cette thèse.

Pour votre implication dans ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Oden,

Stéphane,

Merci d'avoir dirigé cette thèse avec tant d'enthousiasme (je sais, une phrase, une idée) ainsi que pour ta disponibilité.

Merci de m'avoir confié ce travail qui te tient à cœur je le sais.

Merci de ne pas t'être (trop) moqué de mon « Djohnny 2ème langue ».

Merci de ton amitié, de la confiance que tu m'accordes au bloc depuis toujours.

Merci pour ton enseignement, ta pédagogie à toute épreuve, ta rigueur, ton compagnonnage (je te l'ai piqué celui-là) et ton humour légendaire (heureusement que j'ai le même humour que toi, qui rigolerait à tes blagues sinon ?) et pour tous ces fou-rires partagés au bloc, en garde, en visite dont je me souviendrai... et koman...

Merci d'avoir été présent pour mon mariage cette année.

Merci pour tout...

Trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance, mon amitié et de mon profond respect.

Hystéroooo labb....

A Monsieur le Professeur Roman,

Merci pour cette formation chirurgicale exemplaire, j'admire à chaque bloc cette technique chirurgicale et chaque jour cette détermination universitaire.

A Monsieur le Docteur Diguet,

Merci pour la confiance que tu m'accordais lors de mon séjour à l'UGP, pendant les gardes et pour mes futures consultations d'échographie. Attends-toi à ce que je sois souvent derrière ta porte pour te demander des avis.

A Monsieur le Docteur Gromez,

Ou plutôt « rotator », celui qui tourne les enfants plus vite que son ombre, tu n'en rates jamais une... je sais pas comment tu fais. Merci pour tous les moments qu'on a partagés surtout en salle de naissance où tes yeux brillent lorsque ça commence à s'activer en salle.

A Madame le Docteur Clavier,

Merci pour ce petit pas que j'ai fait en AMP, ce n'est pas ce vers quoi je me destine, mais j'ai vraiment apprécié d'y passer et de découvrir cet aspect de la gynécologie.

A Madame le Docteur Chanavaz-Lacheray,

Nous n'avons pas eu l'occasion de beaucoup travailler ensemble, mais merci pour ces biblio en anglais mémorables avec nos supers accents qui je suis sûre te font bondir.

A Amélie, merci de me laisser ta place... mais surtout merci pour tout ce que tu m'as apporté, tu m'as beaucoup rassurée, quand j'ai commencé mes gardes de chef à Evreux. Merci pour la confiance que tu m'accordes dès que l'on travaille ensemble (bloc, garde, ma première césarienne en solo...). Tu es une super nana, toujours joyeuse, un rayon de soleil...

A Julie, quel courage... la route, les enfants, toujours fraîche et dispo, entre le chu, les couches, la prison, Bernay et le tire-lait... ça a été un plaisir de travailler avec toi et j'espère qu'on continuera en tant que co-chef !!

A Maria, ma co-vernonnaise, la chef toujours en manque de confiance en toi mais ô combien douée, rigoureuse, et passionnée. Tu es une très bonne chef n'en doute jamais !!! à très vite pour de nouvelles aventures ensemble à la mater... on se soutiendra !!!

A Basma, petite mais costaude, toute pleine de sérénité, de talent et d'humour... la reine de l'endométrieuse, ça avance bien tes cours de pâtisserie et de maquillage ?? Au fait, tu as déjà remarqué que tu disais tout le temps « en fait » ??

A Gauthier, mon gaugau !! Le seul mec du club des 5 chefs, tu pourrais apporter le manque de testostérone... mais non !!! On s'est bien marré en tant que co-internes, que chef-internes, j'espère que ça sera pareil en tant que co-chefs, malgré tes cotés ronchons, tu es toujours là pour me faire rire !!

A tous les chefs que j'ai eus qui ont accompagné mon internat et qui m'ont tout appris : Maud, la petite maudinettes toujours sérieuse, douée, forte ; Mathieu, le danseur qui ne connaît pas sa force ; les nico, l'intello et le caliméro ; Anne, petite mais costaude ; Benoît, je t'admire tant ; Cécile, la reine de l'obstétrique ; Sophie Sanguin, la classe picarde.

A tout ceux que m'ont fait faire mes premiers pas en obstétrique à LH : Alain Talbot, Fabienne Carré, Juliette Cariou, Sylvie Sotter, Laure Rey, Corinne Ricouard alias coco de l'écho... et tous ceux que j'ai oublié de citer (mais que je n'ai pas oubliés).

A l'équipe d'uro qui ont failli me faire faire un droit au remord ; l'équipe de Becquerel ; l'équipe de Vernon et d'Evreux, un grand merci à toi Elise qui m'a fait tant confiance et qui n'a jamais douté de moi, peut-être à bientôt...

A tous mes co-internes : Solène, Agathe, Kamélia, Salwa, Audrey, Carole, Clothilde, Cécile fois 2, Salma, Sarah, Estelle, Jenny, Noémie et les pioupious, à tous mes anciens co-internes : mon juju, Anne-cécile, Vici et vous qui êtes maintenant mes chefs à la mater.

A la super équipe d'anesth de la mater : Fabien le musicos, Romain le cadre de santé dans l'âme, Delphine l'hypnotiseuse, Marie-Laure et sa voix fluette, Mimiche, n'oublie pas de t'hydrater surtout !!! A bribri qui nous quitte quand j'arrive... c'est un vrai plaisir de travailler avec vous !!!

A toute l'équipe du bloc, panseuses, AS et garçons (et filles) de bloc !!

A toutes les Sages-femmes de la mater (Frank, Bertrand, Yoyo, Evelyne, Claire, toutes les Isa, Adé, Mèl, Maelle, Aurélie, Delphine, Charlotte, Mathieu, Sophie, Elodie, Anne-Laure, Charline, Hélène... etc etc)

A toutes les infirmières de gynéco et des urgences, l'équipe d'AS et d'ASH

A toutes les secrétaires, Mme Bouquerel (merci pour la clé !!) à Sonia, courageuse pour gérer l'agenda de Mr Verspyck) Patricia et celles d'en bas à qui je n'ai pas trop encore à faire mais rendez-vous en novembre !!

Un immense merci à Amélie Bréand et Hakim pour leur aide, et à Estelle Houvier sans qui cette thèse n'aurait pas de résultat...

A tous mes potes :

Mon ju, tu m'as accompagnée depuis mes premiers pas en tant qu'interne, d'abord au café puis en soirée, puis partout, tu as fait de cet internat un rêve que j'ai partagé avec un co-interne, puis un pote de soirée, puis un ami et enfin un meilleur ami... merci d'être là, d'avoir été là pour tous les moments importants de ma vie (ceux de cette année surtout), merci pour tout... et quand on s'la tient...

Mon beubeu, toi aussi tu as été là dès le début, on a finalement un peu grandi ensemble dans cette vie d'interne, mais qu'est-ce qu'on a perdu comme point de vie... merci de ta gentillesse, de ta fidélité et de ta loyauté, tu es un diamant brut, ne change jamais... ha si j'étais pas mariée... tu as trouvé la perle rare, Amandine, la petite infirmière et le médecin, quel cliché !!! j'te kiffe mon Beubeu !!

Ma Vaness, droit dans le mur, je sais pas ce qui m'arrive, j'ai envie de me battre !! trop fière de toi, de ton mariage avec cricri (que j'adore), la quatrième des 4 fantastiques... on faisait une belle brochette tous les quatre quand même !!! merci d'avoir été là pour moi. Toi aussi j'te kiffe !!

Ma soso, la courageuse sage-femme des dents, je t'admire pour le choix tu as fait. He he he on n'a pas trinqué bordel !!!

Mon Grognu ou l'art de kiffer les festoches électro tout en détestant la musique électro, la foule, la mauvaise bière, le bruit et la boue... le dandy en poncho camouflage !

Rocco, je sais pas ce qui me retient de te casser la gueule. Belle trouvaille surtout depuis notre petite semaine en Espagne il y a 2 ans toi et ta Femme Emilie.

Steph, la petit coccinelle étincillante et Arnaud qui a fait craquer la moitié de ma fratrie, 2 sur 4, beau gosse. A bientôt pour accueillir un nouveau dans la bande !!

Emilie Delasalle ou l'art d'avoir la classe dans n'importe quelle circonstance !! Berg le chien (en cuir) fou, toujours prêt, COME OOOOONNNN!! Marion, la sportive toujours chaude...pour tout !! Ma petite Maelle, petit chou à la crème toujours prête à rendre service et à mijoter des petits plats (les Malou Burger... hummmm)... Bobo, la classe à la Hellfest...

Et à tous ceux que j'ai oubliés... désolé (il est tard)

Et à tous mes autres potes :

Fabien et Marie les auvergnats vernonnais, toujours là quand on a besoin d'eux (comme ce soir, hein Fab... je rigole) merci pour tout à tous les deux, pour tout ce que vous avez fait pour nous.

Amandine et Mimile, toujours overbookés, pas possible de se voir si pas organisé plusieurs mois à l'avance... pourtant c'est qu'une soirée filles !! merci à vous aussi d'être là pour nous.

Emilie, alors fière d'avoir des amies si haut placées du bas de ton échelle !! ne doute jamais de ce que tu fais ni de ce que tu es !!!

Tony et Jean-Baptiste, mes jumeaux, amis d'enfance, loin des yeux mais jamais du cœur, merci pour votre fidélité.

Et surtout un immense merci à toute ma famille,

A ma maman, maman poule, toujours ses poussins à l'œil, merci d'avoir fait de moi ce que je suis maintenant, regarde, si je réussis c'est grâce à toi... tu nous as tout donné mais maintenant, c'est à nous de te rendre la pareille. Je suis fière d'être ta fille et toi tu peux être fière de moi. Ne doute pas de toi tu es quelqu'un de formidable, honnête, sincère, pas du tout rancunier... drôle, aimant (ça c'est clair) et je t'aime ma maman.

A mon papa, pas toujours facile d'exprimer ses sentiments envers toi qui est si secret, mais je sais tout l'amour que tu as pour nous et pour moi (parce que c'est de moi qu'il s'agit aujourd'hui), je sais que tu es fier de moi et moi aussi je suis fière de toi. Continue à être tel que tu es et de nous aimer, je le sais. Je t'aime papa.

A Sophie, merci pour tout ce que tu sacrifies pour nous, ce que tu fais pour nous, et surtout ce que tu as fait pour Paul. Tu es quelqu'un d'exceptionnel, de fort, de juste (sauf pour ce qui concerne les animaux). J'admire ce que tu accomplis à ton travail et je sais à quel point tu aimes ça. Merci beaucoup pour tout Sophie.

A Ma Sœur Cécile, la relectrice de ma thèse concernant les fautes d'orthographe et de grammaire (s'il en reste c'est de ta faute) et il y en avait un grand besoin non ? je suis très fière de la femme que tu es devenue avec ton petit Ant (bientôt Ant-man). Vous êtes de belles personnes tous les deux, je vous aime.

A Mon frère Paul, toi mon frère que je n'ai jamais eu...qui vient de prendre ton envol, tu as enfin quitté le nid maternel... je suis tellement fière de toi, reviens quand même vite mais grandis et mûris de cette super expérience. Je t'aime mon frère

A ma sœur Camille, le blini atrophique de la fin, celle qui est en train de faire le métier de ses rêves, je suis encore une fois très fière de toi, tu es douée, forte, belle, indépendante et en plus tu as des Louboutins... ne doute jamais de toi et ne laisse personne le faire. Je t'aime

A mémé, la mèm, qui retrouve une deuxième jeunesse depuis que tu as rencontré Philippe et Paolo ! Mords la vie à pleines dents tu le mérites bien. Je t'aime mémé.

A Grand-mère, pépé, tata Claude qui seraient tellement fiers de moi...

Et enfin à toi mon amour, Namour, le soleil étoilé de mes nuits, ma bouteille d'oxygène et de gaz hilarant, je ne te dirai jamais assez merci pour tout ce que tu as fait pour moi (et c'est pas fini !!!), pour ton soutien sans faille, ta confiance en moi, ton amour... je suis si heureuse d'avoir sceller notre destin à jamais (de m'être mariée avec toi quoi), tu es ma vie et j'ai hâte de la vivre... je t'aime...xoxo

Sommaire

Liste des abréviations

Introduction

Première partie: Etat des connaissances sur l'obésité, la grossesse et les troubles du sommeil

I.	OBESITE DANS LA POPULATION GENERALE.....	29
A.	Définition	29
B.	Epidémiologie.....	30
C.	Facteurs de risque	34
1.	Déterminants génétiques et facteurs environnementaux de l'obésité	34
2.	Le sexe	34
3.	L'âge	34
4.	Ethnie	35
5.	Niveau socio-économique	35
D.	Conséquences physiopathologiques de l'obésité.....	36
E.	Complications.....	39
1.	Mortalité	39
2.	Complications cardiovasculaires	39
3.	Troubles métaboliques	40
4.	Autres pathologies associées	40
5.	Fonction respiratoire chez le sujet obèse	41
6.	Répercussion de l'obésité sur l'architecture du sommeil	43
F.	Prise en charge de l'obésité	43
G.	Obésité dans la population des femmes en âge de procréer	45
1.	Epidémiologie	45
2.	Conséquences physiopathologiques	45
II.	OBESITE ET GROSSESSE	48
A.	Complications maternelles de l'obésité	48
1.	Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie.....	48
2.	Diabète gestationnel	49
3.	Complications thromboemboliques.....	51

B.	Complications fœtales de l'obésité maternelle.....	51
1.	Malformations congénitales	51
2.	Mortalité périnatale	52
3.	Anomalies de la croissance fœtale.....	53
4.	Accouchement prématuré.....	54
5.	Dépassement de terme	55
6.	Traumatismes obstétricaux.....	55
7.	Autres souffrances néonatales.....	56
8.	Prise en charge en unité de néonatalogie.....	56
C.	Modalités d'accouchement en cas d'obésité maternelle	57
1.	Anesthésie	57
2.	Voie d'accouchement	59
D.	Complications du post-partum chez les patientes obèses.....	61
III.	SYNDROME DES APNEES DU SOMMEIL OU SAS.....	62
A.	Définition des événements respiratoires nocturnes	62
B.	Physiologie du sommeil.....	64
C.	Le syndrome d'apnée du sommeil	67
1.	Historique	67
2.	Physiopathologie	68
3.	Définition	74
4.	Epidémiologie	75
5.	Exploration.....	80
6.	Traitement	90
7.	Complications	99
IV.	TROUBLES RESPIRATOIRES DU SOMMEIL ET GROSSESSE.....	103
A.	Conséquences physiologiques de la grossesse sur le système respiratoire	103
B.	SAS et grossesse	105
1.	Prévalence.....	105
2.	Méthode diagnostique	106
3.	Complications attendues.....	107
4.	Traitement du SAS pendant la grossesse	111
C.	Autres troubles du sommeil et grossesse	112

Deuxième partie: Etude clinique

I.	MATERIELS ET METHODES	114
A.	Design de l'étude.....	114

B.	Objectifs	114
1.	Objectif principal	114
2.	Objectifs secondaires.....	114
C.	Inclusion de la population	115
D.	Critères de jugement	116
1.	Critère de jugement principal	116
2.	Critères de jugement secondaires.....	116
E.	Déroulement du suivi, de l'inclusion de la patiente au suivi 6 mois après l'accouchement.....	116
1.	Visite d'inclusion.....	117
2.	Suivi de la grossesse	118
3.	Issue de la grossesse	118
4.	Suivi à 6 mois du post-partum.....	119
F.	Traitement des patientes atteintes de SAS	119
G.	Analyse statistique	119
II.	RESULTATS	121
A.	Prévalence des apnées du sommeil en fin de grossesse	121
B.	Population étudiée.....	123
1.	Comparaison des deux groupes en début de grossesse.....	123
2.	Analyse de la population lors de la visite d'inclusion (30-36SA).....	126
3.	Analyse multivariée	132
C.	Description de la 1ère polygraphie ventilatoire nocturne réalisée entre 30 et 36 SA	133
D.	Comparaison des complications obstétricales entre le groupe SAS négatif et le groupe SAS positif	134
1.	Complications maternelles.....	134
2.	Complications fœtales.....	136
E.	Analyse de la deuxième polygraphie ventilatoire nocturne à 6 mois du post-partum.....	139
F.	Comparaison des patientes atteintes de SAS sévère traité et non traité	141
III.	DISCUSSION	143
A.	Prévalence et diagnostic du SAS	143
B.	Facteurs prédictifs.....	144
C.	Facteurs de risque du SAS.....	145
D.	Complications maternelles du SAS	146
E.	Complications fœtales du SAS	149

F. Comparaison en fonction de la gravité du SAS.....	151
G. Polygraphie à 6 mois du post-partum.....	151
H. Limites et forces de l'étude	152

Conclusion

BIBLIOGRAPHIE.....	154
--------------------	-----

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMP : assistance médicale à la procréation
AVC/AIT : accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire
CHU : centre hospitalo-universitaire
CNGOF : collège national des gynécologues obstétriciens français
cm : centimètres
CO₂ : dioxyde de carbone ou gaz carbonique
CPP : comité de protection des personnes
CRP : *C-reactive protein*
dB : décibel
DG : diabète gestationnel
EEG : électroencéphalogramme
FA : fibrillation auriculaire
GOS : grossesse obésité et syndrome des apnées du sommeil
HAS : haute autorité de santé
HELLP : *hemolysis elevated liver enzymes low platelet count*
HGPO : hyperglycémie provoquée orale
HHG : hypothalamo-hypophyso-gonadotrope
HTA : hypertension artérielle
HTAG : hypertension artérielle gravidique
Hz : hertz
IAH : index d'apnées-hypopnées
IC : intervalle de confiance
IMC : indice de masse corporelle (en kg/m²)
INSEE : institut national de la statistique et des études économiques
IRM : imagerie par résonance magnétique
kg : kilogrammes
LCC : longueur craniale-caudale
MFIU : mort foetale in utero
min : minutes
mmHg : millimètres de mercure
mL : millilitres
MTEV : maladie thromboembolique veineuse
NCEP-ATP III : *national cholesterol education program-adult treatment panel III*
OAM : orthèse d'avancée mandibulaire
OMS : organisation mondiale de la santé
OR : odds ratio
PA : pression artérielle
PAG : petit pour l'âge gestationnel
PaCO₂ : pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO₂ : pression artérielle en oxygène
PAI-1 : *plasminogen activator inhibitor 1*

PE : pré-éclampsie
PHRC : protocole hospitalier de recherche clinique
PPC/VPPC : pression positive continue/ventilation par pression positive continue
PSQI : *Pittsburgh sleep quality index*
RCF/ERCF : rythme cardiaque fœtal/enregistrement du rythme cardiaque fœtal
RCIU : retard de croissance intra-utérin
REM/non-REM : rapid eye movement/non-rapid eye movement
RR : risque relatif
SA : semaines d'aménorrhées
SAOS : syndrome des apnées obstructives du sommeil
SaO₂ : saturation artérielle en oxygène
SAS : syndrome des apnées du sommeil
SFD : société francophone du diabète
SHRVAS : syndrome de haute résistance des voies aérodigestives supérieures
SOPK : syndrome des ovaires micropolykystiques
STOP : *snoring, tiredness, observed apnea, blood pressure*
STOP-BANG : *snoring, tiredness, observed apnea, blood pressure, body mass index, age, neck, gender*
TAS/TAD : tension artérielle systolique/ tension artérielle diastolique
TNF- α : *tumor necrosis factor α*
VAS : voies aérodigestives supérieures
VEGF : *vascular endothelial growth factor*
VG : ventricule gauche
VLDL : *very low density lipoprotein*
VO₂ : Volume d'oxygène

Introduction

En 2012, 15 % de la population française et 600 millions de personnes dans le monde étaient obèses. Cette proportion augmente régulièrement, en 20 ans le nombre d'obèse en France a doublé. Cette augmentation de la prévalence de l'obésité concerne également les femmes en âge de procréer. L'obésité chez la femme enceinte augmente fortement le risque de complications maternelles : pendant la grossesse, au moment de l'accouchement et sur le plan anesthésique. Avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité, le syndrome des apnées du sommeil (SAS) est devenu un problème de santé publique à cause de ses complications cardiovasculaires et métaboliques ainsi que son retentissement sur la vigilance diurne. Le SAS est une pathologie relativement fréquente affectant 3 à 7 % des hommes et 2 à 5 % des femmes dans le monde. Il est caractérisé par la répétition durant le sommeil d'épisodes d'obstructions partielles ou complètes des voies aériennes supérieures, conduisant à une diminution de la saturation en oxygène et à une fragmentation du sommeil. Il est diagnostiqué suite à la réalisation d'un enregistrement du sommeil et traité par la mise en place d'une ventilation nocturne par pression positive continue.

Selon la définition utilisée, la prévalence du syndrome des apnées du sommeil parmi les femmes en âge de procréer a été estimée entre 0,7 et 7 %, mais le SAS est probablement sous-diagnostiqué et est peu étudié en cours de grossesse. Un certain nombre de travaux ont permis d'étudier les effets du SAS en cours de grossesse. Il apparaît que le SAS chez la femme enceinte au troisième trimestre serait un facteur de risque d'hypertension artérielle gravidique, de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de retard de croissance intra-utérin et de souffrance néonatale. Cependant ces études sont des études à faible niveau de preuve comme des case reports, des études rétrospectives ou avec de faibles effectifs et avec des méthodologies, des définitions différentes et sans ajustement avec l'indice de masse corporelle (IMC) Ainsi, si le rôle de l'obésité sur les complications materno-foetales a été clairement établi, l'indépendance du SAS sur ces complications reste à prouver.

Nous avons donc mis en place un protocole hospitalier de recherche clinique (PHRC) dont l'objectif principal était d'établir la prévalence du SAS en fin de grossesse dans une population de patientes obèses sévères. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs de risque de SAS en cours de grossesse, de comparer la morbidité périnatale entre les patientes obèses atteintes ou non d'un SAS en fin de grossesse et enfin d'évaluer l'évolution d'un SAS 6 mois après la grossesse.

Première partie: Généralités et revue de la littérature

I. Obésité dans la population générale

A. Définition

L'obésité est une maladie chronique définie par un excès de tissu adipeux. Elle est responsable de nombreuses complications somatiques, psychologiques et sociales et contribue à réduire l'espérance de vie des personnes qui en sont atteintes. Sa prévalence forte et son incidence en augmentation font qu'elle a été qualifiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de « pandémie du XXIème siècle ». L'excès de graisse est corrélé à la présence de complications.

L'évaluation de la masse grasse peut se faire par le calcul de l'Indice de Masse Corporelle ou indice de Quetelet. L'IMC est défini par le rapport entre le poids (en kilogramme) sur la taille au carré (en mètre).

$$\text{IMC} = \text{Poids (en kg)} / \text{taille}^2 \text{ (en m)}$$

Cet indice présente l'intérêt d'être fortement corrélé à la masse grasse et permet de comparer les individus de statures différentes. La masse grasse et la mortalité sont corrélées à l'augmentation de l'IMC avec un excès de risque très important dans les obésités massives.

L'OMS a classé l'obésité en trois grades selon la sévérité :

- Maigreur : $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Poids normal : $18,5 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$
- Surpoids : $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$
- Obésité modérée, grade 1 : $30 \leq \text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$
- Obésité sévère, grade 2 : $35 \leq \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$
- Obésité morbide, grade 3 : $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (4)

Une femme de 1m65 est en surpoids à partir de 68 kg, en obésité modérée à 82kg, sévère à 95 kg et morbide au-delà de 109 kg.

Récemment, deux grades supplémentaires d'obésité ont été décrits et correspondent à la « super-obésité » ($50 \leq \text{IMC} < 60 \text{ kg/m}^2$) et à la « super-super-obésité » ($\text{IMC} \geq 60 \text{ kg/m}^2$).

Parmi les obésités, on distingue l'obésité androïde (ou viscérale), de l'obésité gynoïde (fessio-crurale) (Figure 1). L'obésité androïde est de plus mauvais pronostic car les dépôts lipidiques abdominaux exposent à un risque cardiovasculaire et métabolique plus élevé. L'obésité androïde est plus importante chez l'homme tandis que l'obésité de type gynoïde est plus retrouvée chez la femme.

Patterns of Body Fat Distribution

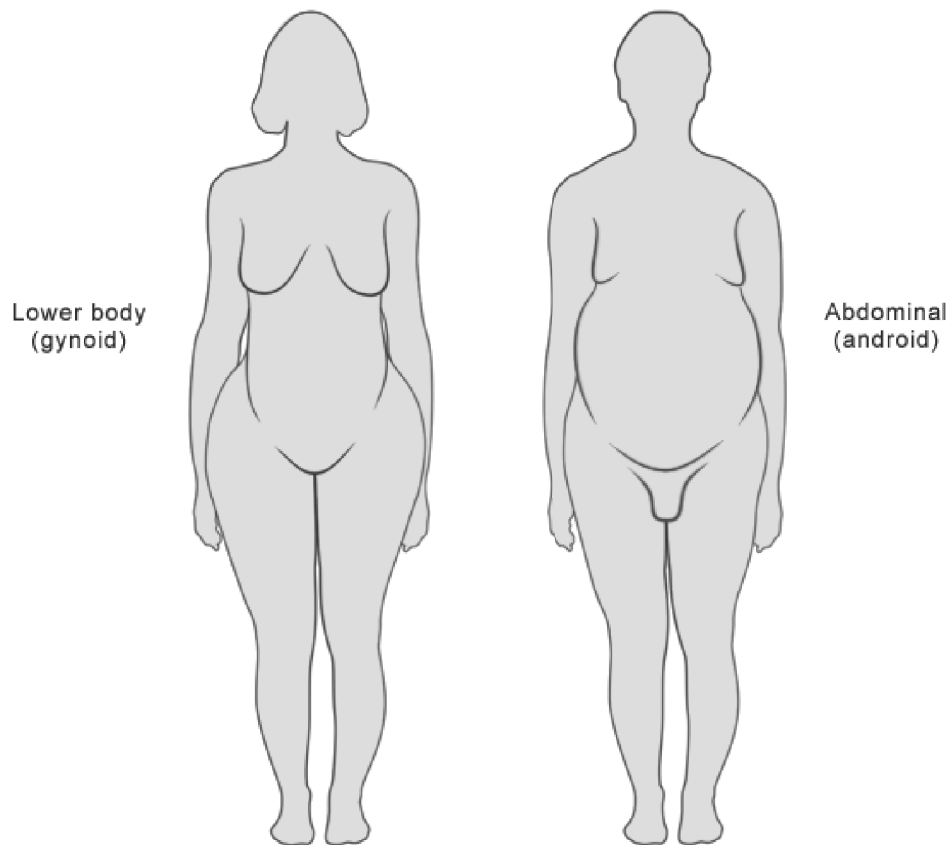


Figure 1 : modèles d'obésité en fonction de la répartition des graisses.

L'obésité androïde est caractérisée par une répartition viscérale des graisses dans la partie centrale ou supérieure du corps. Elle est définie par l'indice anthropométrique du rapport de la circonférence de la taille T (mesurée à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque) sur la circonférence des hanches H (au plus large entre les 2 trochanters) en centimètres :

- $T/H > 0,95$ chez l'homme ;
- $T/H > 0,80$ chez la femme (5).

B. Epidémiologie

Le surpoids et l'obésité sont un problème majeur de santé publique. Dans le monde, le nombre d'obèses a doublé depuis les années 1980. Selon l'OMS, en 2014, plus de 1,9 milliards d'adultes étaient en surpoids dont 600 millions d'obèses. Trente-neuf pourcent des adultes de plus de 20 ans étaient en surpoids et 13 % étaient obèses. Le surpoids et l'obésité concernaient en 2013 près de 42 millions d'enfants.

Parmi les 13 % d'obèses dans la population mondiale, les femmes sont plus atteintes. En effet, 15 % des femmes dans le monde sont obèses pour 11 % d'hommes.

Autrefois considérés comme des problèmes propres aux pays à haut revenu, le surpoids et l'obésité augmentent de façon spectaculaire dans les pays à faible ou moyen revenu, surtout en milieu urbain. A l'échelle mondiale, le surpoids et l'obésité sont liés à davantage de décès que l'insuffisance pondérale.

La cause fondamentale de l'obésité et du surpoids est un déséquilibre énergétique entre les calories consommées et dépensées. On a assisté à une plus grande consommation d'aliments très caloriques, riches en graisse, et à une augmentation du manque d'activité physique en raison de la nature de plus en plus sédentaire de nombreuses formes de travail, de l'évolution des modes de transport et de l'urbanisation.

Un américain boit en moyenne 170 litres de soda par an, soit 20 kg de sucre.

Aux Etats-Unis, l'obésité touche 72 millions d'adultes soit 35 % de la population (6). Cependant, il semblerait que cette prévalence ait atteint un plateau pendant la dernière décennie. Dans une revue de la littérature, Berghöfer *et al.* rapportent que certains pays d'Europe suivent le pas des Etats-Unis, avec par exemple, un taux d'obésité supérieur à 25 % en Espagne et en Italie en 2000. En effet, les pays méditerranéens et de l'Europe de l'Est ont une prévalence de l'obésité plus élevée par rapport aux pays nordiques et occidentaux. Des études menées ces trente dernières années montrent que le taux d'obésité entre pays européens varie entre 4 % et 28,3 % pour les hommes et entre 6,2 % et 36,5 % pour les femmes (Figure 2) (7).

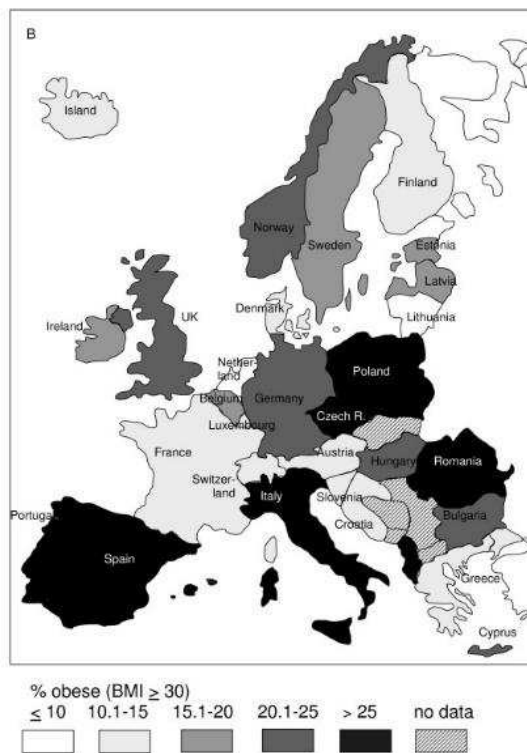


Figure 2: Prévalence de l'obésité en Europe chez la femme en 2008 (7).

En France, la prévalence de l'obésité fut d'abord évaluée par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), dont les deux dernières enquêtes datent de 1980 et 1991. Puis à partir de 1997, elle a été étudiée par les enquêtes Obépi dans le cadre d'une collaboration Inserm-Roche. Ces enquêtes Obépi sont réalisées tous les trois ans chez les adultes de plus de 18 ans, à l'exception des femmes enceintes, issus de la base permanente de TNS-Sofres.

Jusqu'au début des années 1990, les adultes français étaient relativement épargnés par l'obésité, avec une prévalence de 6,1 % en 1980 et 6,5 % en 1991 (8). Entre 1997 et 2012, les enquêtes Obépi rapportent une progression régulière de 0,5 % par an entre 1997 et 2009, avec une prévalence de l'obésité de 14,5 % en 2009 contre 8,5 % en 1997. Depuis 2009 cette augmentation n'est plus que de 0,15 % par an et n'est pas statistiquement significative contrairement à celle des précédentes enquêtes (Figure 3) (9).

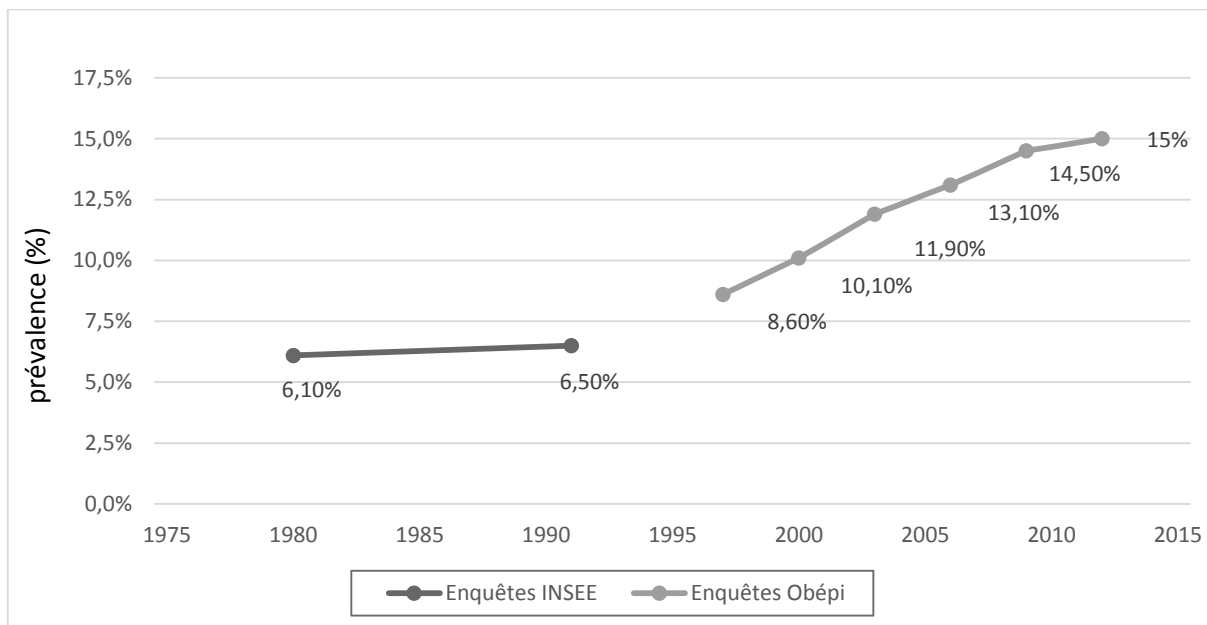


Figure 3 : évolution de la prévalence de l'obésité en France (9, 10).

L'IMC moyen est passé de 24,3 kg/m² en 1997 à 25,4 kg/m² en 2012 soit une augmentation de 1,1 kg/m² en 15 ans. En France l'obésité est également plus élevée chez les femmes (15,7 % versus 14,3 % pour l'homme ; $p < 0,01$). On observe un ralentissement de la progression chez les 2 sexes (9).

En 20 ans la prévalence de l'obésité a doublé en France.

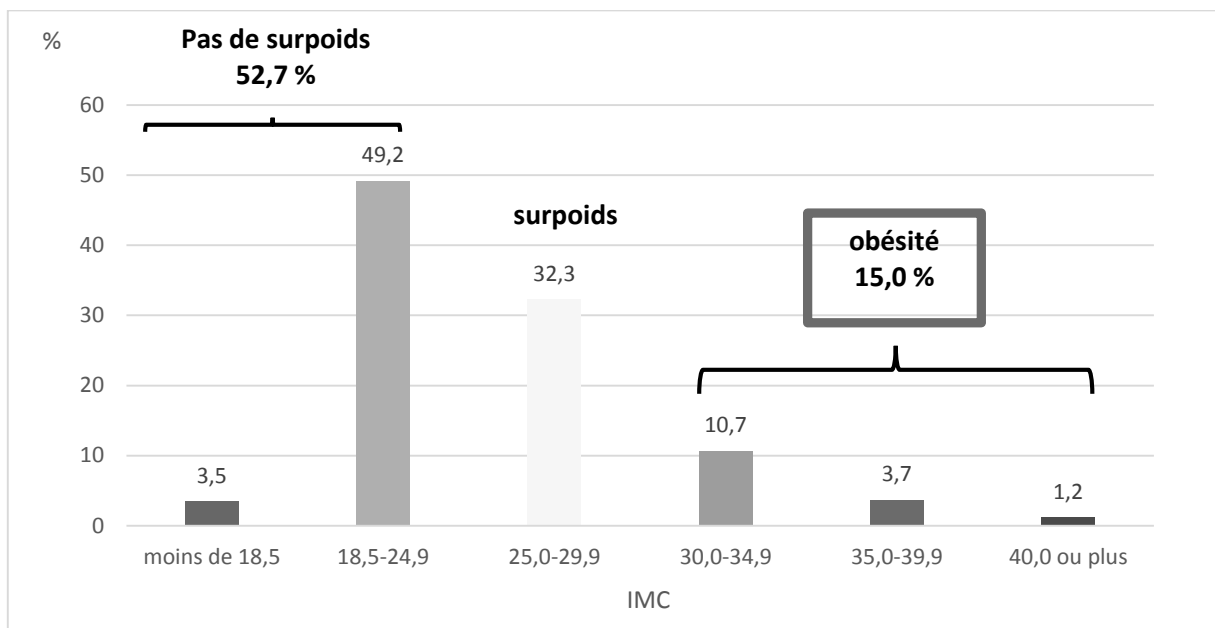


Figure 4: répartition de la population française en fonction de l'IMC en 2012 (9).

Les enquêtes Obépi sont réalisées à partir de larges échantillons et reposent sur des valeurs de poids et de taille rapportées par les individus et non mesurées. Il est donc possible que les résultats de ces enquêtes soient biaisés et donc sous-estiment la prévalence de l'obésité en France. D'après les résultats de l'étude Mona Lisa (MOnitoring NATional du rISque Artériel), menée de 2005 à 2007 dans le but d'évaluer les principaux facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'obésité, la prévalence de l'obésité en France pourrait être sous-estimée d'environ 30% (10).

Un français sur deux a un poids normal, l'autre moitié est au minimum en surpoids!

L'analyse régionale d'Obépi 2012 montrent que les régions les plus touchées par l'obésité sont le Nord avec 21,3 % d'obèses suivi du bassin parisien (comprenant la Basse et Haute-Normandie, la Picardie, le Centre, la Bourgogne et la Champagne-Ardenne) avec 17,8 % et l'Est qui comprend l'Alsace, la Lorraine et la Franche-Comté avec 17,1 %. Ces chiffres sont tous supérieurs à la moyenne nationale. Les cinq autres régions ont des prévalences inférieures à la moyenne nationale. En Haute-Normandie, la prévalence de l'obésité en 2012 était de 19,2 % (la 4^{ème} région la plus touchée) soit une augmentation de 79,8 % depuis 1997 (9).

C. Facteurs de risque

1. Déterminants génétiques et facteurs environnementaux de l'obésité

Après la découverte du syndrome de Prader-Willi en 1956, l'origine psychologique et psychosomatique de l'obésité a été remise en cause en faveur d'une origine génétique et héréditaire. A la fin des années 1980, des études familiales réalisées chez des jumeaux (mono et/ou dizygotes, élevés ensemble ou séparément) et chez des enfants adoptés ont été entreprises afin d'attester du déterminisme génétique de l'obésité. D'après ces études, 25 % à 80 % de la variation de poids seraient ainsi déterminés par des facteurs génétiques. Dans une étude ancienne, il avait été montré que suite à un excès alimentaire durable, la prise de poids qui s'ensuit varie fortement entre les individus mais est identique entre les jumeaux homozygotes.

La part génétique et héréditaire de l'obésité, très largement démontrée, est cependant insuffisante pour expliquer l'explosion de la prévalence de l'obésité observée durant ces vingt à trente dernières années. La principale cause de cette augmentation doit être recherchée dans les changements environnementaux qui touchent désormais une proportion importante de la population mondiale. Au cours des dernières décennies, l'industrialisation et l'essor des sociétés de consommation ont profondément modifié les modes de vie, augmentant d'une part, la disponibilité et l'abondance de nourriture et d'autre part, la sédentarité des populations.

La prédisposition à l'obésité est en partie déterminée par des facteurs génétiques mais son expression phénotypique n'est possible que dans un environnement « obésogène » caractérisé par une alimentation déséquilibrée et un manque d'activité physique.

2. Le sexe

En Europe comme aux Etats-Unis, la prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. En France, l'enquête Obépi 2012 recense 15,7 % de femmes obèses contre 14,3 % d'hommes obèses et rapporte une augmentation de la prévalence de l'obésité entre 1997 et 2012 de 89,2 % chez la femme et 62,5 % chez l'homme (9).

En 2012, les Etats-Unis comptaient 35,8 % de femmes obèses contre 35,5 % d'hommes obèses (6). Cependant, il est difficile de comparer l'IMC selon le sexe étant donné les différences de répartition des graisses et de pourcentage de masse grasse liées au sexe. En effet, le seuil du surpoids de 25 kg/m² est plus facilement atteint chez les hommes en raison d'une plus grande contribution de la masse non grasse au poids.

3. L'âge

En France, l'enquête Obépi 2012 révèle que, quel que soit le sexe, la prévalence de l'obésité augmente avec l'âge, passant de 5,4 % chez les 18-25 ans à 19,5 % chez les 55-64 ans. Par conséquent, l'IMC moyen

augmente avec l'âge passant de 22,4 kg/m² pour les 18-25 ans à 26,5 kg/m² chez les 55-64 ans (Figure 5) (9). Aux Etats-Unis, des résultats similaires ont été démontrés avec une prévalence de l'obésité passant de 31,9 % chez les femmes de 20 à 39 ans à 36 % chez les femmes de 40 à 59 ans, puis à 42,3 % chez les femmes de plus de 60 ans (6).

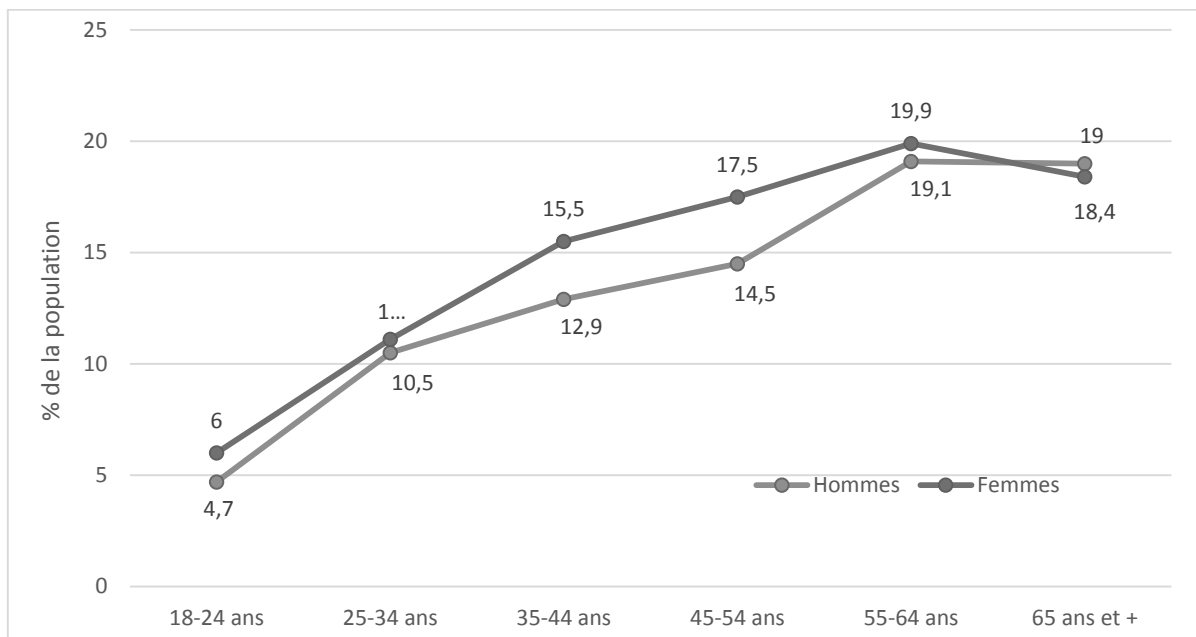


Figure 5 : répartition de la prévalence de l'obésité par sexe et par tranche d'âge (9).

4. Ethnie

L'influence de l'origine ethnique sur l'obésité a été largement démontrée aux Etats-Unis, où les communautés ethniques sont nettement identifiées. Ainsi, des données récentes montrent que la prévalence de l'obésité est de 32,2 % chez les américaines de type caucasien, de 41,4 % chez les américaines hispaniques et de 58,5 % chez les afro-américaines (6). Néanmoins, le niveau socio-économique contribue très probablement aux différences observées puisque les afro-américaines et les hispaniques appartiennent aux catégories sociales les plus pauvres.

5. Niveau socio-économique

En 1989, Sobal et Stunkard ont démontré l'existence d'une relation directe entre l'obésité et le statut socio-économique dans les pays en voie de développement, un statut élevé favorisant la survenue de l'obésité (11). Aujourd'hui en France, l'obésité progresse dans toutes les catégories socioprofessionnelles, mais à une vitesse moindre dans les classes les plus aisées. La prévalence de l'obésité est inversement

L'obésité touche en priorité les pauvres des pays riches...

proportionnelle au niveau d'éducation et de revenu du foyer. En effet, elle est trois fois plus importante chez les personnes n'ayant fait aucune étude et vivant avec un faible revenu que chez celles ayant un niveau d'instruction et un revenu élevés (9).

D. Conséquences physiopathologiques de l'obésité

L'obésité résulte d'un déséquilibre de la balance énergétique, en faveur des apports d'énergie, conduisant à une augmentation des réserves stockées sous forme de triglycérides dans les adipocytes. Il en résulte une expansion du tissu adipeux, par augmentation de la taille des adipocytes mais également de leur nombre.

Le tissu adipeux blanc est un tissu très vascularisé, innervé et formé majoritairement d'adipocytes, groupés en petits lobules séparés par de fines cloisons conjonctives et contenant des fibroblastes, des macrophages, des mastocytes et des fibres de collagène (Figure 6). Il constitue la plus grande réserve énergétique de l'organisme et représente 15 à 20 % du poids de l'adulte. Il est constitué par des adipocytes blancs renfermant une volumineuse vacuole de triglycérides.

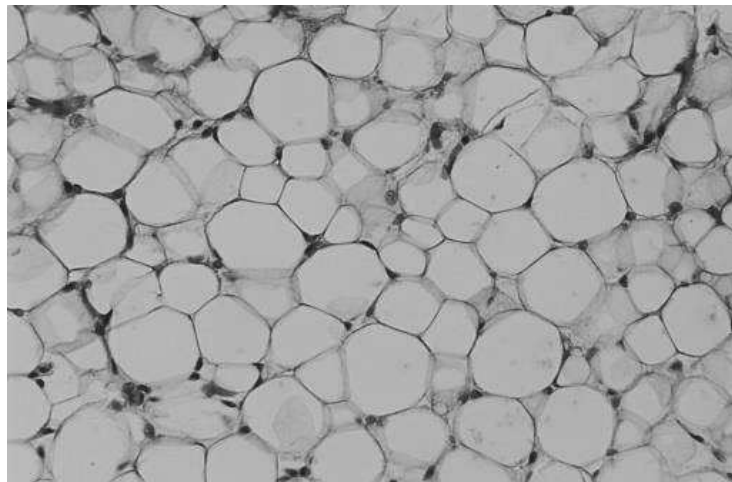


Figure 6 : tissu adipeux blanc formé d'adipocytes blancs comprenant une unique vacuole de triglycéride.

Ces adipocytes blancs peuvent être isolés au sein du tissu conjonctif lâche et dans la moelle osseuse ou être groupés pour constituer le tissu adipeux blanc. Il est principalement localisé dans :

- Le pannicule adipeux sous-cutané, diffus et régulier chez le fœtus et le nouveau-né, prédominant sur la nuque et les épaules chez l'homme et sur la poitrine, les hanches, les cuisses et les fesses chez la femme ;
- Les régions profondes, comme le mésentère, les épiploons, les régions rétro péritonéales ;
- Les orbites, les paumes et face palmaire des doigts, les plantes et face plantaire des orteils.

Les deux premières localisations correspondent à des réserves énergétiques qui fondent lors du jeûne, alors que le troisième joue un rôle de soutien et de protection mécanique et est peu sensible au jeûne.

Le tissu adipeux brun est la graisse source de chaleur. Elle est surtout abondante chez les mammifères hibernants mais est néanmoins présente dans l'espèce humaine, principalement au début de la vie. Chez le fœtus et le nouveau-né, elle se répartit dans la région interscapulaire, autour des gros vaisseaux (aisselles, cou), en péri-rénale et péricardique. Chez l'adulte, sa persistance est sujette à discussion. Contrairement aux adipocytes blancs, les adipocytes bruns ont un noyau central et un cytoplasme rempli de nombreuses petites vacuoles lipidiques (la cellule est dite multiloculaire) et de mitochondries (Figure 7).

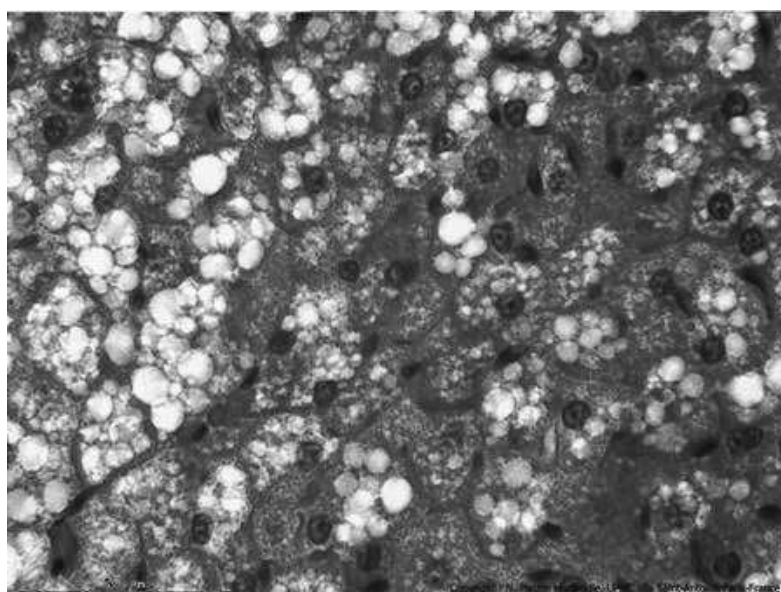


Figure 7 : tissu adipeux brun avec adipocytes comprenant de nombreuses petites vacuoles lipidiques.

Ces mitochondries contiennent une protéine, la thermogénine, qui permet de dissiper l'énergie des oxydations sous forme de chaleur. En effet, la graisse brune est impliquée dans la thermogénèse sans frisson et celle induite par l'alimentation. Sa localisation habituelle au contact des principaux vaisseaux sanguins facilite la diffusion de chaleur dans tout l'organisme.

Dans certaines situations, les capacités de stockage des graisses dans le tissu sous-cutané sont dépassées entraînant ainsi leur dépôt au niveau viscéral et de sites ectopiques (cœur, foie, muscle, vaisseaux). Contrairement au tissu sous-cutané, le tissu adipeux est associé à un métabolisme actif responsable d'un fort renouvellement lipidique et d'une sécrétion accrue d'acides gras libres à l'origine des perturbations métaboliques liées à l'obésité. L'afflux massif de graisses dans les tissus cardiaque, hépatique, musculaire et vasculaire a un effet délétère sur ces tissus dépourvus de capacité de stockage des lipides. La répartition des graisses apparaît donc comme un critère pertinent dans l'évaluation de l'obésité,

puisqu'une accumulation viscérale de graisse est impliquée dans le développement du syndrome métabolique, principale complication de l'obésité.

Le tissu adipeux est reconnu comme étant un véritable organe endocrine depuis 1994 avec la découverte de la leptine (12). Les molécules sécrétées par le tissu adipeux sont regroupées sous le terme d'adipokines, plus d'une centaine ont actuellement été dénombrées (Figure 8). Parmi elles, on retrouve la leptine, les acides gras, des enzymes métaboliques, des cytokines et des protéines de l'inflammation. Certaines exercent une action autocrine ou paracrine, tandis que d'autre agissent de façon endocrine sur des tissus cibles après libération dans la circulation sanguine.

Les adipokines, interviennent dans des processus physiologiques variés tels que la régulation de la balance énergétique (leptine), et de la pression artérielle (angiotensinogène), le métabolisme lipidique (Apolipoprotéine E) et glucidique (adiponectine et résistine), l'homéostasie (Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)), l'angiogenèse (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)) et l'immunité (protéines du complément). Elles sont également impliquées dans des phénomènes pathologiques puisque de nombreuses adipokines participent à l'inflammation. Paradoxalement, l'adiponectine a des propriétés anti-inflammatoires (12).

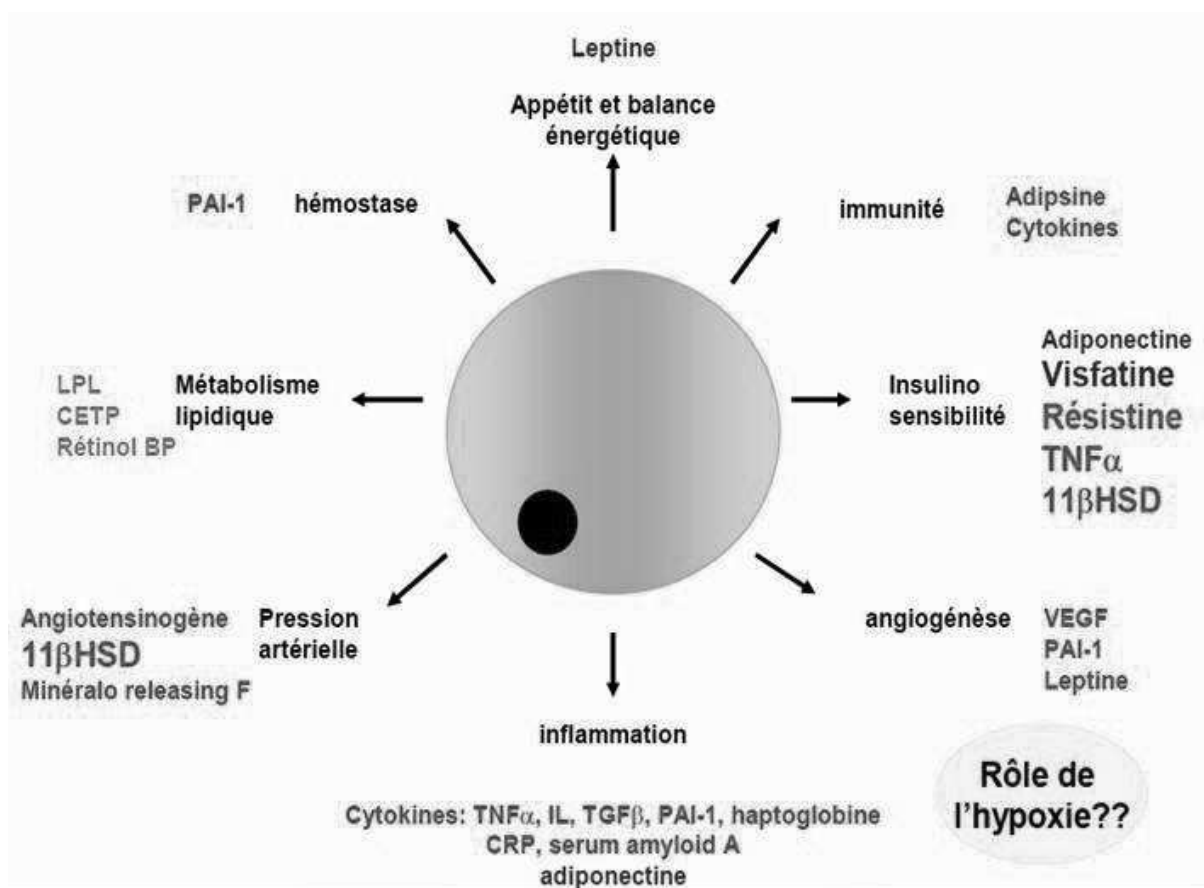


Figure 8 : adipokines sécrétées par le tissu adipeux blanc et leurs implications.

L'expansion du tissu adipeux est responsable d'une sécrétion augmentée d'adipokines associée à un état inflammatoire local et systémique (par augmentation des adipokines pro-inflammatoires et diminution

de l'adiponectine chez les obèses). Les adipokines sont le lien entre l'obésité et les pathologies qui lui sont associées telles que le diabète et l'athérosclérose.

L'adiponectine, adipokine ayant des propriétés anti-inflammatoires, est sécrétée par le tissu adipeux mais chez les obèses, son taux est diminué ; la perte de poids permet d'observer l'augmentation du taux d'adiponectine. Cette adipokine stimule l'utilisation du glucose présent dans le foie et le muscle et diminue la néoglucogenèse hépatique. En l'absence de l'adiponectine chez les obèses, le taux d'insulinémie augmente menant ainsi à l'hyperinsulinisme. La résistine, une autre adipokine augmente chez les obèses et entraîne une insulino-résistance.

L'état inflammatoire et certaines adipokines entraînent une infiltration et une accumulation de macrophages dans le tissu adipeux. Une fois infiltrés dans le tissu adipeux, les macrophages entretiennent le phénomène inflammatoire par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Il a été mis en évidence le rôle majeur de l'inflammation et de l'infiltration macrophagique du tissu adipeux dans le développement de l'insulino-résistance liée à l'obésité.

Les adipokines les plus abondamment sécrétées par le tissu adipeux sont les acides gras. Ils entraînent une hypertriglycéridémie par une synthèse accrue des VLDL (Very Low Density Lipoprotein) et une hyperglycémie par une néoglucogenèse favorisée. Il en résulte un hyperinsulinisme ainsi qu'une insulino-résistance du fait de l'utilisation préférentielle des lipides à la place du glucose.

E. Complications

1. Mortalité

Il est démontré qu'un IMC ≥ 25 kg/m² est associé à un risque de surmortalité lié au poids. Le risque croît de façon exponentielle et est superposable à la surmortalité liée au tabagisme. Peeters *et al.* estiment sur la cohorte Framingham qu'un homme obèse non-fumeur de 40 ans perd 5,8 années d'espérance de vie et une femme perd 7,1 ans (13).

Boire 2 canettes de Coca-Cola par jour équivaut à fumer 2 paquets de cigarette par jour en terme de diminution de l'espérance de vie.

2. Complications cardiovasculaires

L'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou l'obésité androïde sont considérées comme des facteurs de risque cardiovasculaire indépendants. La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) est multipliée par 4 chez les patients obèses (37,9 %) et les cardiopathies ischémiques par 4,5. Les thromboses veineuses profondes sont favorisées par le biais de l'insuffisance veineuse, par la diminution de la mobilisation et par l'état pro-inflammatoire résultant de l'obésité (multiplié par 1,5) (14).

Dans l'étude Obépi 2012, la prévalence de l'hypertension artérielle traitée est de 17,6 %. Chez les obèses, le risque d'être traité pour hypertension artérielle est multiplié par 3,6 par rapport aux sujets dont l'IMC est normal. La prévalence de l'HTA traitée augmente avec l'âge ; quasi absente chez les 18-24 ans (0,2%),

elle concerne 44,3 % des 65 ans et plus. Cette augmentation est identique dans les deux sexes. Les complications cardiovasculaires déclarées sont significativement plus fréquentes chez les individus dont l'IMC est $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (31,7 %) comparativement aux individus avec un IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$ (18 %) (9).

3. Troubles métaboliques

L'étude Obépi 2012 rapporte une prévalence des dyslipidémies traitées de 15,9 % de la population avec une fréquence plus abondante chez les hommes (17,2 %) que chez les femmes (14,7 %) de manière significative ($p < 0,01$). Chez les obèses, la prévalence des dyslipidémies traitées s'élève à 25,9 % soit un risque multiplié par 2,7. Concernant le diabète, sa prévalence chez les obèses s'élève à 16 % soit un risque multiplié par 7 par rapport aux personnes de corpulence normale. Parmi les diabétiques de type 2, 43,1% sont obèses. On observe un écart important de ce taux selon le sexe puisque 39,9 % des hommes diabétiques de type 2 sont obèses contre 47 % des femmes (9).

La prévalence du syndrome métabolique est multipliée par 2,47. Notons que ce dernier est aussi indépendamment responsable du doublement du risque cardiovasculaire et du diabète (15). Selon le NCEP-ATP III, il est défini par trois de ces critères :

- Tour de taille $> 88 \text{ cm}$ chez la femme et $> 102 \text{ cm}$ chez l'homme,
- Glycémie $> 1,1 \text{ g/L}$,
- HDL-cholestérol $< 0,4$ chez la femme et $0,5$ chez l'homme,
- Triglycéridémie $> 1,5 \text{ g/L}$
- Pression artérielle $> 130/85 \text{ mm Hg}$.

L'association des facteurs de risque traités augmente avec l'IMC. La probabilité d'avoir l'association de trois facteurs de risque cardio-vasculaires traités est 14 fois plus importante chez le sujet obèse que chez les individus à corpulence normale. La prévalence de l'association de deux facteurs de risque traités est près de 4 fois plus importante que chez les sujets normaux.

4. Autres pathologies associées

Il existe une association positive entre l'obésité et les cancers hormono-dépendants ou les cancers gastro-intestinaux (œsophagien, cardiaque et colique) (16). Les pathologies vésiculaires sont multipliées par 2,5, les stéatoses hépatiques non alcooliques, les cirrhoses hépatiques et le reflux gastro-œsophagien sont plus fréquents.

Au-delà d'un IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ le risque de survenue d'arthrose est augmenté et favorise à son tour la sédentarité. Le syndrome dépressif et l'isolement social secondaire sont 4 fois plus fréquents que dans la population générale (17).

Dans l'étude Obépi 2012, les individus obèses présentent 2,4 fois plus de complications que les individus non obèses (19,7 % contre 8,1 %). En particulier, l'apnée du sommeil touche 7,5 fois plus d'individus obèses (6,0 % contre 0,8 %). De la même façon, les complications articulaires et notamment l'arthrose de la hanche et du genou sont retrouvées chez 8,8 % des obèses contre 3,3 % des non obèses (9).

5. Fonction respiratoire chez le sujet obèse

La mécanique ventilatoire résulte des forces qui mobilisent le thorax et des résistances qui s'y opposent. Chez le patient obèse il existe une diminution de la compliance respiratoire et une augmentation des résistances qui sont responsables d'une augmentation du travail respiratoire. Cela est associé à une altération de la force musculaire et à des conséquences sur la fonction circulatoire et les rapports ventilation/perfusion.

La compliance thoracique totale est la capacité de l'appareil respiratoire à se distendre. Elle dépend de la compliance de la paroi thoracique et de la compliance pulmonaire. Chez les patients obèses, la compliance thoracique totale est diminuée d'un tiers, il en résulte une diminution des volumes pulmonaires (Figure 9) par :

- La diminution de la compliance de la paroi thoracique : l'infiltration graisseuse de la paroi thoracique est responsable d'une perte d'élasticité tissulaire.
- La diminution de la compliance pulmonaire : elle est secondaire à l'engorgement vasculaire résultant de l'altération de la fonction cardiaque gauche, de l'augmentation du volume sanguin et d'anomalies ventilation-perfusion responsables d'une redistribution pulmonaire.
- L'augmentation des pressions mécaniques intra-abdominales.

Les résistances des voies aériennes sont augmentées chez le patient obèse. Cette augmentation est secondaire à une :

- Infiltration graisseuse des voies aériennes supérieures dans l'obésité (principalement androïde),
- Diminution des volumes pulmonaires,
- Réduction du calibre des bronchioles.

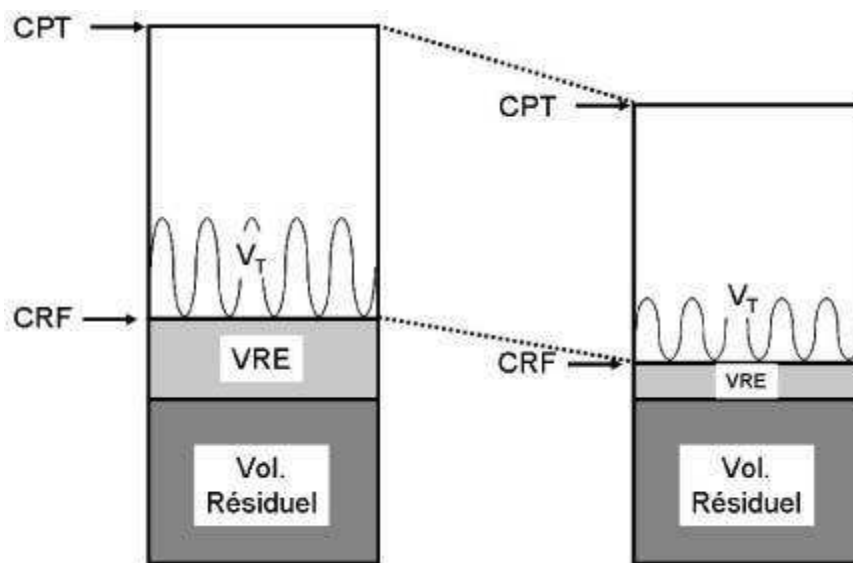


Figure 9 : Altérations des volumes pulmonaires associées à l'obésité, CPT : capacité pulmonaire totale ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; VRE : volume de réserve expiratoire ; VR : volume résiduel ; VT : volume courant.

Le travail musculaire ventilatoire est augmenté chez l'obèse. Le coût énergétique de fonctionnement du diaphragme est augmenté par les troubles de la mécanique ventilatoire, l'hyperventilation et le poids abdominal qui empêchent le muscle diaphragmatique de se placer dans de bonnes conditions mécaniques. La consommation respiratoire d'oxygène mesurée au repos augmente de 3 % à 16 % de la VO_2 totale en cas d'obésité. Cette majoration de consommation d'oxygène et de production de CO_2 a pour conséquence une augmentation de la ventilation minute responsable d'une hyperventilation.

La force des muscles respiratoires est diminuée du fait de l'infiltration graisseuse des muscles squelettiques, y compris du diaphragme et des muscles intercostaux, qui est décrite sur des biopsies musculaires des patients obèses et sur les examens scannographiques.

Les rapports ventilation/perfusion sont altérés. La diminution des volumes pulmonaires et en particulier du volume de réserve expiratoire est responsable de la formation de micro-atélectasies aux bases. L'obésité morbide est associée à une réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle, du volume de réserve expiratoire et de la capacité pulmonaire totale. Ces anomalies sont fréquemment à l'origine d'une hypoxémie modérée de repos en cas d'obésité massive.

Les conséquences circulatoires de l'obésité sont l'augmentation du volume sanguin et du débit cardiaque à l'origine d'une augmentation du travail du ventricule gauche (VG). Ce trouble de la fonction diastolique du VG apparaît précocement, il est à l'origine d'une hyperpression dans le système pulmonaire mais il est réversible avec la perte de poids.

6. Répercussion de l'obésité sur l'architecture du sommeil

Soixante-quinze pourcent des patients obèses morbides se plaignent d'une hypersomnolence diurne, d'une asthénie matinale, d'insomnies et d'un sommeil non réparateur sans événements respiratoires objectifs en polygraphie ventilatoire nocturne.

L'étude polysomnographique du sommeil des patients obèses morbides met en évidence une fragmentation de leur sommeil, une latence d'endormissement plus importante, moins de périodes de sommeil paradoxal et moins de sommeil profond récupérateur (18). Un an après une chirurgie bariatrique, l'architecture du sommeil s'améliore.

F. Prise en charge de l'obésité

Au vu des nombreuses complications qu'elle induit, l'obésité nécessite une prise en charge globale et pluridisciplinaire. Les dernières recommandations françaises de l'HAS datent de 2009. L'objectif est la prise en charge en parallèle de l'excès de poids et des complications secondaires de l'obésité. La réduction pondérale est aussi associée à l'amélioration de la morbidité ainsi que de la mortalité.

Le traitement de l'excès de poids repose sur la prise en charge nutritionnelle ainsi que du comportement alimentaire et sur l'activité physique. Un traitement médicamenteux ne sera indiqué qu'en cas d'IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec des facteurs de risques associés. L'Orlistat[®] est le seul traitement autorisé et ayant prouvé une efficacité sur la réduction pondérale (5,8 kg versus 3 kg avec le placebo) et sur l'incidence de diabète de type 2 (9 % versus 6,2 %) (19). L'Orlistat[®] est un produit dérivé de la lipstatine (tétrahydrolipstatine), bloqueur naturel des lipases pancréatiques qui permet de diminuer l'absorption des graisses de l'alimentation mais aussi la glycémie post-prandiale.

La réduction pondérale obtenue par les régimes et les programmes d'exercice physique n'offrent en moyenne qu'une réduction pondérale de 8 à 10 % et la fluctuation pondérale due aux régimes répétés est responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire.

Compte tenu des limites des pertes de poids obtenues par la prise en charge médicale et nutritionnelle, notamment dans les situations d'obésité sévères (définie par un IMC > 35 kg/m²), la chirurgie bariatrique devient une pratique fréquente. La prise en charge chirurgicale des patients obèses doit être réalisée dans le cadre pluridisciplinaire.

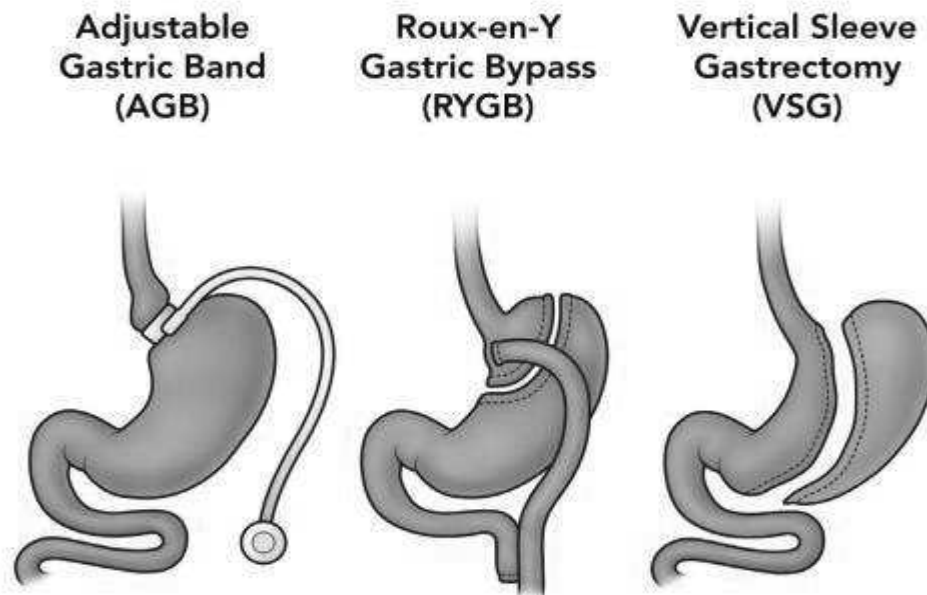
La chirurgie bariatrique peut être envisagée chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- IMC ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie,
- En deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois,
- En l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids,

- Patients bien informés au préalable, ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoire pluridisciplinaires,
- Acceptation de la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme,
- Risque opératoire acceptable.

On estime que plus de 200 000 personnes ont été opérées d'une chirurgie bariatrique en France, dont 80 % de femmes, la moitié en âge de procréer (20). La chirurgie de l'obésité comprend trois types d'intervention (Figure 10) :

- L'anneau gastrique,
- Le court-circuit de Roux en Y (*gastric by pass*) et une variante dite en omega,
- La gastrectomie en manchon (*sleeve gastrectomy*).



Adapted from an illustration by Walter Pories, MD, FACS

Figure 10 : les trois types de chirurgie bariatrique.

Si les bénéfices de cette chirurgie en termes de bien-être et d'amélioration des comorbidités liées à l'obésité sont indiscutables, des effets secondaires en rapport avec le montage chirurgical ou l'impact nutritionnel de l'intervention ne sont pas rares.

G. Obésité dans la population des femmes en âge de procréer

L'obésité chez la femme en âge de procréer peut entraîner, outre les complications générales liées à l'obésité, des anomalies sur la fonction reproductive. L'obésité est ainsi associée à des troubles anovulatoires, des irrégularités des cycles menstruels, des difficultés à concevoir, des problèmes d'infertilité, des difficultés dans la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP), des fausses-couches et des complications obstétricales.

1. Epidémiologie

Nous avons vu précédemment que l'obésité avait une prévalence plus importante chez la femme que chez l'homme. Cette différence de prévalence est liée à la différence entre les hommes et les femmes avant 55 ans puisqu'à partir de là, cette tendance s'estompe, les courbes des 2 sexes se superposent après la ménopause. La différence de prévalence la plus importante est dans la fourchette des 45-54 ans : dans cette intervalle, 17,5 % des femmes sont obèses contre 14,5 % des hommes (9).

Concernant les femmes en âge de procréer, la prévalence de l'obésité va de 6 % entre 18 et 24 ans, 11,1% entre 25 et 34 ans et jusqu'à 15,5 % entre 35 et 44 ans. L'âge du premier enfant en France augmentant progressivement du fait de l'évolution des conditions sociales et professionnelles, cela entraîne donc des difficultés dans la conception puis dans la prise en charge de la grossesse jusqu'à l'accouchement.

2. Conséquences physiopathologiques

Plusieurs études ont montré que l'obésité était associée à une augmentation d'irrégularités des cycles menstruels et des troubles de l'ovulation, responsables d'un allongement du délai de conception (21). De plus, chez les femmes obèses recevant une assistance médicale à la procréation (induction de l'ovulation, insémination ou fécondation in vitro), le recueil d'ovocytes est moins important et de moins bonne qualité, conduisant à un taux d'échec plus élevé (22, 23).

La relation entre l'obésité et la perturbation des fonctions de reproduction est connue depuis de nombreuses années avec Rogers en 1952, et est encore en cours d'exploration. Les mécanismes responsables des anomalies du système reproductif et de la fertilité sont complexes et multifactoriels. La fonction ovarienne et l'endomètre sont altérés chez les femmes obèses participant à cette détérioration de la fonction reproductive (24). Chez la femme obèse, la sécrétion gonadotrope est affectée du fait de l'augmentation périphérique de l'aromatisation des androgènes en œstrogènes. L'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie chez les femmes obèses entraîne une hyperandrogénie. Ainsi, la neurorégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonodotrope (HHG) est détériorée (21). Ces anomalies pourraient expliquer la diminution de la fonction ovulatoire et donc des altérations du système reproductif.

Le tissu adipeux blanc est un organe endocrine important du fait de la sécrétion d'adipokines (cytokines sécrétées par les adipocytes). Ces adipokines ont un rôle important dans la régulation de nombreux processus physiologiques comme la reproduction, la réponse immunitaire ou encore le métabolisme lipidique et du glucose. Il est bien établi qu'un excès ou un déficit de tissu adipeux entraîne des troubles du cycle menstruel, pubertaires et de la fertilité (25).

Un excès de tissu adipeux peut aggraver un syndrome des ovaires micro-polykystiques (SOPK) et une anovulation et peut entraîner un hypogonadisme hypothalamique. Chez les patientes atteintes d'un SOPK, il a été montré que certaines adipokines comme le *Tumor Necrosis factor-alfa (TNF- α)* sont augmentées tandis que certaines sont diminuées du fait de la dysfonction du tissu adipeux. Un niveau anormal d'adipokines est associé à l'insulinorésistance et au diabète de type 2.

Les études ont montré que dès que l'IMC augmente, le taux de leptine augmente dans le sang et dans le liquide folliculaire. La leptine est une adipokine qui a un effet stimulant sur l'axe HHG. Elle inhibe la stéroïdogenèse ovarienne induite par l'insuline en agissant sur les récepteurs des cellules de la thèque et de la granulosa. Elle inhibe également la production d'œstradiol par les cellules de la granulosa. La leptine participe également à la régulation du clivage embryonnaire précoce et de son développement. Chez les obèses, il existe une hyperleptinémie et une résistance à la leptine entraînant des retentissements majeurs sur la fonction reproductive.

Le tissu adipeux affecte également le développement folliculaire du fait de l'inhibition de la sécrétion de gonadotrope par la transformation des androgènes en œstrogènes dans le tissu adipeux. Toutes les adipokines semblent ainsi avoir un effet sur la reproduction via l'insulinorésistance qu'elles causent.

L'insulinorésistance et l'hyperandrogénie sont plus fréquentes chez les obèses. L'hyperandrogénie due à l'hyperinsulinisme entraîne l'apoptose des cellules de la granulosa et ainsi affecte les fonctions ovariennes.

Le risque de fausse-couches au premier trimestre est multiplié par deux chez les patientes obèses, que ce soit pour les grossesses spontanées ou après une assistance médicale à la procréation. Dans une étude de 2003, le risque de fausse-couches a été évalué à 38,1 % chez les femmes obèses contre 13,3 % chez des patientes avec un IMC normal (24). Metally *et al.* ont mis en évidence un risque plus élevé chez les obèses de fausse-couches précoces, tardives et récidivantes (26). Certains désordres hormonaux comme le syndrome des ovaires micro-polykystiques, l'hypothyroïdie et l'insulinorésistance sont fréquents chez les femmes en surpoids ou obèses et il est connu que ces troubles hormonaux augmentent de façon indépendante le taux de fausse-couches précoce. De plus, il apparaît que l'obésité est un facteur indépendant de fausse-couches. En effet, Landres *et al.*, ont trouvé une augmentation de fausse-couches euploïdes chez les obèses indépendamment des autres perturbations hormonales (27). Ainsi, l'obésité entraîne des perturbations endocriniennes, des altérations de la qualité des embryons et une diminution du taux d'implantation utérine faisant augmenter la fréquence des fausse-couches précoces.

La probabilité de grossesse spontanée diminue de 5 % par unité d'IMC à partir de 29 kg/m² (1)

Bien que la plupart des femmes obèses n'ait pas de problème d'infertilité, on retrouve une large proportion de femmes obèses ayant recouru à l'AMP. Le délai de conception spontané chez les obèses est plus long et le taux de grossesse diminue y compris chez les obèses qui ont une fonction ovulatoire normale. Le risque d'infertilité est trois fois plus important chez les obèses que chez les femmes de poids normal.

Il a été prouvé que la perte de poids chez ces femmes est un traitement efficace pour améliorer la fertilité et le devenir de la grossesse. Ainsi ce traitement devrait être le premier proposé chez une femme obèse avec des troubles de l'ovulation. De plus, le fait d'avoir un partenaire obèse allonge encore plus le délai de conception car les fonctions endocrines et la spermatogenèse chez l'homme obèse sont également altérées. Une information en pré-conceptionnel chez tous ces couples devrait être prodiguée afin d'encourager la perte de poids pour favoriser une conception optimale et par la suite, réduire les risques de pathologies obstétricales dues à l'obésité.

II. Obésité et grossesse

Parallèlement à la progression générale de l'obésité, le nombre de femmes enceintes obèses augmente. Aux Etats-Unis, une étude révèle qu'en moyenne une femme enceinte sur cinq est obèse voire une sur trois dans certains états et selon l'origine ethnique (28). Les données françaises varient entre 7,5 % et 12% (2, 29).

L'obésité maternelle pendant la grossesse est associée à un risque accru de pathologies hypertensives de la grossesse, de diabète gestationnel, de prématurité, de macrosomie, de césarienne, d'infection, de malformations et de mortalité périnatale (30). Il est généralement recommandé aux femmes obèses de perdre du poids si elles ont un projet de grossesse pour leur santé personnelle et pour le pronostic de la grossesse et celui de l'enfant (31).

Pendant la grossesse, la prise de poids observée chez la femme est liée à la constitution des réserves maternelles et fœtales ainsi qu'au développement des tissus de la sphère utéro-placentaire. Ces modifications physiologiques inhérentes à la grossesse invalident l'interprétation de l'IMC chez les femmes enceintes. Le statut pondéral des femmes enceintes est donc défini avec les paramètres pré-conceptionnels. En 1990, l'Institut de Médecine a établi des recommandations concernant la prise de poids pendant la grossesse en fonction de l'IMC pré-conceptionnel (32).

Dans les recommandations canadiennes et américaines, la prise de poids recommandée chez les patientes de poids normal est de 11,5 à 16 kg pour des grossesses uniques ; si la patiente est en surpoids, la prise de poids recommandée est de 7 à 11,5 kg. Chez les patientes obèses, la prise de poids doit être inférieure à 7 kg (32, 33).

A. Complications maternelles de l'obésité

1. Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie

En dehors de la grossesse, l'hypertension artérielle fait partie des complications rencontrées habituellement chez le sujet obèse. Au cours de la grossesse, il a été clairement démontré que l'obésité est un facteur de risque indépendant de complications hypertensives comme l'hypertension artérielle gravidique (HTAG) et la pré-éclampsie (PE) avec des risques relatifs allant respectivement de 1,2 à 4,5 et de 1,2 à 3,3 selon les études et les groupes de population étudiés.

L'hypertension artérielle gravidique est définie par une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg au-delà de 20 semaines d'aménorrhées. La pré-éclampsie se définit par une hypertension artérielle gravidique associée à une protéinurie supérieure ou égale à 0,3 gramme par 24 heures. L'HTAG atteint 6 à 17% des femmes enceintes, et la pré-éclampsie, 2 à 7% supplémentaires.

Une étude de cohorte prospective multicentrique de plus de 16000 patientes a comparé les patientes de poids normal et en surpoids (IMC < 30 kg/m² constituant le groupe contrôle) aux patientes en obésité modérée et obésité sévère (IMC ≥ 35 kg/m²) (34). Concernant l'HTAG, le risque relatif était de 2,5 ; IC95%

(2,1-3,0) pour les obèses modérées, et de 3,2 ; IC 95 % (2,6-4,0) pour les obèses sévères. Pour la PE, le risque relatif était de 1,6 ; IC 95 % (1,1-2,25) pour les obèses modérées et de 3,3 ; IC 95 % (2,4-4,5) pour les femmes en obésité sévère.

Joy *et al.*, en 2009 ont comparé les complications obstétricales de 9171 patientes avec un IMC normal à 3744 patientes obèses (IMC entre 30 et 34,9 kg/m², n=2106 ; IMC entre 35 et 39,9 kg/m², n=953 et IMC ≥ 40 kg/m², n=685) (35). L'incidence de l'HTAG était de 30,9 % versus 9,0 % avec un odds ratio à 4,5 (IC 95 % (4,1-5) ; $p < 0,001$). Ils ont montré par ailleurs que l'incidence de l'HTAG augmente avec l'IMC (IMC normal : 9 % ; obèses modérées : 25,5 % ; obèses sévères : 33,7 % ; Obèses morbides : 42,4 % ; $p < 0,05$).

Marshall *et al.*, en 2012, ont étudié une cohorte de plus de 60 000 patientes avec un IMC supérieur à 30 kg/m² (36). Les taux de PE étaient de respectivement de 7,2%, 9,8% et 10,9% pour les obèses modérées à sévère (IMC de 30 à 40), les obèses morbides (IMC de 40 à 50) et les "super obèses" (IMC >50). Ainsi le risque relatif d'avoir une pré-éclampsie était de 1,4 ; IC 95 % (1,3- 1,5) ; $p < 0,0001$) en comparant les obèses modérées aux obèses morbides, et de 1,7 ; IC 95 % (1,4-2,1) ; $p < 0,0001$) en comparant les patientes obèses aux « super-obèses » (IMC ≥ 50 kg/m²). Le résultat n'était plus significatif en comparant les obèses morbides et les « super-obèses » (RR = 1,2 ; IC 95 % (1,0-1,4) ; $p=0,11$).

Crane *et al.* en 2013 et Alanis *et al.*, en 2010, se sont intéressés au sous-groupe des patientes « super-obèses » (IMC ≥ 50 kg/m²). Ils ont montré que les « super-obèses » étaient plus atteintes d'HTAG que les patientes avec un IMC normal (19,7 % versus 4,8 % ; RR = 1,56 ; IC 95 % (1,33-1,82)) et de pré-éclampsie que les obèses (17,4 % versus 8,5 %, RR = 2,14 ; IC 95 % (1,64-2,80)) (37, 38).

Enfin, une revue de la littérature récente a montré, en colligeant huit études, que le risque de pré-éclampsie était de 2 ; IC 95 % (1,63-2,45) entre les patientes obèses morbides et les obèses modérées tandis qu'en comparant les obèses morbides et les femmes normo-pondérales, le risque était de 4,69 ; IC 95 % (3,01-7,28) sur dix études (39).

Une dysfonction endothéliale due à l'insulinorésistance et un effet direct de l'obésité sur l'implantation pourraient expliquer la survenue de ces complications traduisant un phénomène d'insuffisance placentaire (34). Les transaminases chez les patientes obèses peuvent être élevées en dehors de toute pré-éclampsie du fait de l'action de certaines adipokines sur le métabolisme hépatique. Cette cytolyse est donc sans lien avec la pré-éclampsie et n'a donc pas le caractère péjoratif du HELLP syndrome. Néanmoins, du fait de l'incidence augmentée de la pré-éclampsie chez ces patientes qui peuvent déjà avoir une cytolyse hépatique, il convient de surveiller régulièrement au cours de la grossesse le bilan hépatique afin de ne pas s'inquiéter devant une cytolyse modérée isolée, ou risquer de méconnaître un HELLP syndrome débutant.

2. Diabète gestationnel

La prévalence du diabète gestationnel est très variable selon la population étudiée, reflétant en partie la prévalence du diabète non insulino-dépendant. C'est cependant une pathologie fréquente: dans les populations européennes, la prévalence du diabète gestationnel est de l'ordre de 3 à 6% de toutes les grossesses.

Physiologiquement, la femme enceinte a une tendance à l'insulinorésistance à partir du deuxième trimestre de la grossesse. En fin de grossesse, la perte de la sensibilité à l'insuline est estimée à environ 50 %. L'existence d'un hyperinsulinisme associé à une insulinorésistance en cas d'obésité favorise l'apparition d'un diabète gestationnel (DG). Les deux phénomènes cumulés, on observe un risque relatif de DG multiplié par 4 chez les femmes obèses.

Il existe deux méthodes de dépistage du diabète gestationnel :

- La réalisation d'une glycémie à jeun au premier trimestre de la grossesse : le seuil de normalité de la glycémie a été défini par une glycémie à jeun $< 0,92$ g/L ;
- L'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) à réaliser entre 24 et 28 semaines d'aménorrhées en mesurant la glycémie à jeun, puis une et deux heures après l'ingestion de 75 grammes de glucose. Les normes sont :
 - o $H0 < 0,92$ g/L
 - o $H1 < 1,82$ g/L
 - o $H2 < 1,50$ g/L

Les recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) et la Société Francophone du Diabète (SFD) de 2010 suggèrent un dépistage ciblé sur une population à risque définie par (40) :

- Femme de plus de 35 ans ;
- $IMC \geq 25$ kg/m² ;
- Antécédent personnel de macrosomie ou de diabète gestationnel ;
- Antécédent familial au premier degré de diabète.

L'intérêt de ce dépistage ciblé permet d'identifier les femmes à haut risque d'événements pathologiques les plus susceptibles de bénéficier d'une prise en charge intensive, et de préserver les autres d'une intervention excessive.

Le dépistage précoce par la glycémie à jeun permet également de dépister les diabètes de type 2 souvent méconnus car asymptomatiques en dehors de la grossesse et au début de son évolution. Cependant la présence d'un diabète de type 2 entraîne une morbidité et une mortalité néonatale plus importante avec une mortalité périnatale multipliée par 6. Environ 15 % des diabètes gestationnels diagnostiqués pendant la grossesse sont en fait des diabètes de type 2, d'où l'intérêt du diagnostic le plus précoce possible, l'idéal étant en pré-conceptionnel.

Les études comparant les patientes obèses en les séparant par classes d'IMC montrent une relation linéaire entre l'IMC et le diabète gestationnel. Le risque relatif de DG comparé à la femme normo-pondérale est de 1,7 pour les femmes en surpoids, entre 2,6 et 3,6 pour les femmes obèses et entre 4 et 5,2 pour les obèses morbides (34, 35, 37, 39, 41, 42).

Il a par ailleurs été montré qu'un bon équilibre glycémique chez les obèses diabétiques permettait de réduire le risque de pré-éclampsie (12 % au lieu de 18 %) (43).

3. Complications thromboemboliques

La grossesse est caractérisée par une diminution de la fibrinolyse et d'une augmentation des facteurs de coagulation à l'origine d'un état procoagulant.

Il a été montré dans une étude de 2005 que l'obésité augmentait le risque de présenter une complication thromboembolique veineuse par 2 à 5. En effet, l'obésité favoriserait la stase veineuse en augmentant la viscosité sanguine et l'activation de la coagulation et générant un état pro-inflammatoire source de dysfonction endothéliale (44).

Dans la récente méta-analyse de Lutsiv *et al.*, il n'a pas été montré de différence quant au risque de maladies thromboemboliques veineuses entre l'obésité morbide et l'obésité modérée-sévère (39).

Si l'état procoagulant est présent pendant la grossesse, il se poursuit après l'accouchement et peut entraîner des complications thromboemboliques du post-partum.

B. Complications fœtales de l'obésité maternelle

1. Malformations congénitales

L'obésité est un facteur de risque maintenant bien connu de malformations congénitales et particulièrement d'anomalies de fermeture du tube neural (spina-bifida) (45). Cet excès de risque est indépendant des facteurs nutritionnels et notamment de l'apport en folates et, dans cette population particulière, l'intérêt d'une supplémentation en folates est moins importante que pour les femmes normo-pondérales. La prévalence des anomalies du tube neural dans la population générale est de l'ordre de 1 pour 1000 naissance. Une étude de 2008 a montré que le risque relatif est de 1,70 ; IC 95 % (1,34-2,15) pour les obèses modérées-sévères et de 3,11 ; IC 95 % (1,75-5,46) pour les obèses morbides par rapport aux femmes normo-pondérales (46).

L'obésité maternelle expose également au risque d'autres malformations congénitales comme les malformations cardiaques, les omphalocèles ou les syndromes polymalformatifs (45, 47, 48). Waller *et al.*, en 2007, ont montré que l'obésité maternelle était un facteur de risque de nombreuses malformations congénitales :

- Spina bifida : OR = 2,1 ; IC 95 % (1,63-2,71)
- Malformations cardiaques : OR = 1,4 ; IC 95 % (1,24-1,59)
- Malformations anorectales : OR = 1,46 ; IC 95 % (1,10-1,95)
- Hypospade : OR = 1,33 ; IC 95 % (1,03-1,72)
- Hernie diaphragmatique : OR = 1,42 ; IC 95 % (1,03-1,98)
- Omphalocèle : OR = 1,63 ; IC 95 % (1,07-2,47)

En revanche, il a montré que l'obésité était plutôt un facteur protecteur de laparoschisis (OR=0,19 ; IC 95 % (0,10-0,34)) (49). La raison est encore inconnue à l'heure actuelle.

Cet excès de risque pourrait être lié à la plus forte incidence de diabète gestationnel dans cette population étant donné que le DG est reconnu comme étant un facteur de risque indépendant de malformations congénitales (47). Cependant, lorsque l'on compare les patientes ayant un diabète pré-existant, il existe un risque de malformation trois fois plus important chez les patientes en surpoids par rapport aux patientes ayant un poids normal (50).

En plus du risque accru de malformations congénitales chez les femmes obèses, se pose le problème du dépistage et diagnostic échographique rendu difficile par la diminution de la visibilité du fait de l'épaisseur de la paroi. En effet, la visibilité est diminuée de 30 à 50 % du fait de la profondeur à atteindre et l'atténuation des ultrasons par le tissu adipeux. Le dépistage est également rendu difficile par la moins bonne sensibilité des marqueurs sériques au premier trimestre chez les patientes obèses. En effet, le taux de faux positif est majoré de 0,5 % en absence d'ajustement sur le poids maternel. La nouvelle méthode encore en cours d'évaluation de dépistage de la trisomie 21 sur l'ADN fœtal retrouvé sur le sang maternel est également rendue difficile par l'obésité. Cette méthode repose sur l'analyse de l'ADN fœtal retrouvé lors d'une prise de sang maternel. Cependant il a été étudié lors de plusieurs travaux que l'obésité maternelle était un facteur de risque de moins bonne extraction d'ADN fœtal et donc d'échec de la procédure mais aussi responsable de nombreux faux négatifs (51). Lorsque le dépistage a été réalisé, les gestes techniques de diagnostics anténataux (amniocentèse, biopsie de trophoblaste, ponction de sang fœtal...) sont également rendus difficiles par le pannicule adipeux abdominal de la patiente et donc source de plus d'échecs.

2. Mortalité périnatale

La fréquence de MFIU (Mort fœtale in utero) dans la population générale est de 2 à 7 / 1000 naissances, et chez les obèses, elle est de 4 à 19 / 1000 (52).

L'obésité maternelle est un facteur de risque indépendant de mortalité périnatale et de MFIU. Le risque relatif de MFIU chez les femmes obèses va de 1,5 à 5 selon les études. Les mécanismes ne sont pas encore clairement élucidés, d'autant plus que selon les études, certains auteurs parmi les MFIU et la mortalité périnatale retrouvent plus de macrosomes et d'autres plus de restrictions de croissance (38, 39, 53, 54).

Cnattingius *et al.*, en 1998, en étudiant le registre suédois, ont retrouvé un risque de MFIU croissant avec l'âge gestationnel. Pour les termes inférieurs à 36 SA, le risque était de 2,1, entre 37 et 39 SA, il était de 3,5 et à 4,6 pour les grossesses dont le terme dépassait 40 SA. Cette observation persistait en excluant les pathologies gestationnelles (pré-éclampsie et DG) (55).

L'explication de cette mortalité n'est pas clairement établie, elle pourrait mettre en jeu plusieurs éléments : l'augmentation des complications vasculaires maternelles avec dysfonction endothéliale et anomalies de placentation, ou une inadéquation des besoins fœtaux aux apports maternels en cas de macrosomie et augmentation du taux de malformation congénitale. Il est également possible qu'une moins bonne perception des

mouvements fœtaux et les difficultés échographiques et de surveillance du rythme cardiaque fœtal entraîne de plus grandes difficultés de surveillance (22).

3. Anomalies de la croissance fœtale

a) Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Les résultats concernant le risque de retard de croissance intra-utérin chez la femme obèse sont discordants. Il apparaît néanmoins que les femmes obèses auraient tendance à avoir moins d'enfant en retard de croissance que les femmes normo-pondérales. Le facteur de risque principal de RCIU est le même pour toutes les femmes enceintes, c'est le tabagisme, et ce quel que soit l'IMC (56).

Les obèses, obèses morbides et « super-obèses » ont une incidence de PAG (petit poids pour l'âge gestationnel) entre 2 et 2,6 % (36, 42, 57). Le risque relatif de PAG, RCIU et < 2500 gr chez les femmes obèses morbides et « super-obèses » est entre 0,47 et 0,89. Ce risque diminué est néanmoins non significatif après ajustement (39).

L'obésité maternelle n'apparaît pas être un facteur de risque de retard de croissance, au contraire, elle serait plutôt protectrice. C'est en revanche un facteur de risque indépendant de macrosomie fœtale avec toutes les complications que cela implique.

b) Macrosomie

La macrosomie fœtale est une des principales complications de la grossesse de la femme obèse, et ce indépendamment de l'existence d'un diabète gestationnel (29). Chez les nouveau-nés de mères diabétiques, la macrosomie résulte d'une hyperglycémie et d'un hyperinsulinisme fœtaux causés par l'hyperglycémie maternelle (2), entraînant une augmentation de la masse grasse du fœtus. On peut alors supposer que même en absence de diabète gestationnel, l'obésité serait responsable d'une hyperglycémie et d'un hyperinsulinisme fœtal à l'origine de la macrosomie. Il existe de nombreux déterminants au poids de naissance d'un fœtus. Parmi eux se trouve l'ethnie, l'âge maternel, la parité, le sexe de l'enfant, la présence ou non d'un diabète, la prise de poids maternelle pendant la grossesse, les caractéristiques du père, mais le déterminant principal est le poids de la mère avant la grossesse (58).

Les taux de macrosomies varient selon les études de 12 % à 40 %, et les classes d'obésité, mais selon les auteurs, les définitions diffèrent. En effet, la macrosomie peut être définie de plusieurs façons :

- Soit par le poids de naissance en valeur absolue : ≥ 4000 grammes ou ≥ 4500 grammes ;
- Soit en percentile par rapport à un terme donné : $> 90^{\text{ème}}$ ou $97^{\text{ème}}$;
- Soit par le percentile du poids de naissance ajusté aux paramètres maternels, calculé par une équation selon Audipog dépendant du terme, du sexe de l'enfant, de son rang de naissance et du poids et de la taille de la mère : $> 90^{\text{ème}}$ percentile ou $> 97^{\text{ème}}$ percentile.

Une petite fille de 4200g et 48cm née à 41SA, 3^{ème} enfant d'une mère de 35 ans mesurant 1m65 pour 100 kg (IMC à 36,7) sera donc définie:

- Macrosome si on la considère $>4000g$. Non macrosome si on la considère $<4500g$
- Macrosome car $>90^{\text{ème}}$ percentile selon Fessard, mais pas si on prend la borne $97^{\text{ème}}$ percentile
- Non macrosome car au $86^{\text{ème}}$ percentile selon Audipog...

Le risque relatif de macrosomie chez la femme obèse varie entre 2 et 4 selon la définition utilisée. Il existe une relation linéaire entre l'IMC de la mère et la macrosomie (35, 38, 39, 54, 59).

Même après exclusion des femmes ayant une HTA chronique ou un diabète préexistant à la grossesse, le taux de macrosome ($> 90^{\text{ème}}$ percentile) chez l'obèse morbide reste très élevé (39,1 % versus 10,2 % ; $p < 0,01$) (42).

La macrosomie fœtale expose à plusieurs complications notamment néonatales comme la dystocie des épaules avec ses complications propres, l'hypoglycémie néonatale et des complications du travail avec une augmentation du temps du travail et une augmentation du taux de césariennes. Il est donc nécessaire de l'avoir dépistée avant pour anticiper les différentes complications. Cependant, le diagnostic anténatal de macrosomie est souvent difficile à cause de la mauvaise qualité de l'équation permettant d'estimer le poids fœtal intra-utérin chez les macrosomes et de la difficulté des échographies elles-mêmes chez les patientes obèses.

4. Accouchement prématuré

L'obésité n'a pas été reconnue comme étant un facteur de risque indépendant de prématurité. Chez les primipares, le taux de prématurité est plus élevé significativement chez les obèses mais cette corrélation IMC/prématurité peut s'expliquer par la prématurité induite (par des pathologies maternelles et/ou fœtales).

Dans une méta-analyse regroupant 84 études, soit plus d'un million de patientes, il a été décrit une augmentation chez les femmes en surpoids et obèses du risque de prématurité avant 37

SA (RR = 1,24 ; IC 95 % (1,13-1,37)) et notamment avant 33 SA (RR = 1,26 ; IC 95 % (1,14-1,39)), toute causes confondues (60). Ce sur-risque n'est plus observé lorsque l'on prend en compte uniquement les prématurités spontanées (en excluant les prématurités induites). Cependant, le risque d'accouchement prématuré par rupture prématurée des membranes est significativement plus élevé chez les femmes obèses morbides que chez les femmes normo-pondérales (RR = 1,62 ; IC 95 % (1,41-1,86)) (39).

Il semblerait que ces discordances soient liées à l'hétérogénéité des limites définissant l'obésité et le terme de la prématurité selon les études mais aussi le manque de distinction entre les causes d'accouchement notamment pour les prématurités induites.

5. Dépassement de terme

Les données concernant la responsabilité de l'obésité sur le dépassement de terme sont divergentes. D'autant plus que les termes sont plus souvent imprécis chez la femme obèse du fait de :

- L'irrégularité des cycles menstruels,
- La difficulté technique échographique pouvant entraîner des erreurs de terme,
- La découverte plus souvent tardive des grossesses que chez les femmes normo-pondérales.

Denison *et al.*, ont montré que la durée de la grossesse s'allonge proportionnellement à l'IMC pré-conceptionnel (61). De même, l'étude du registre suédois a montré une augmentation du risque d'accouchement post-terme en fonction du grade de l'obésité avec un risque de 1,4, 1,5 et 1,8 en cas d'obésité modérée, sévère et morbide, respectivement (54).

Chez les femmes obèses, la probabilité d'une mise en travail spontanée est divisée par 2 par rapport aux femmes de poids normal (61). L'une des hypothèses avancées afin d'expliquer ces perturbations est l'absence ou l'irrégularité des contractions utérines observées chez les femmes enceintes obèses. L'étude *in vitro* de Zhang *et al.* réalisée sur des biopsies de myomètre, montre une réduction de l'amplitude et de la fréquence des contractions myométriales chez la femme obèse par rapport aux femmes normo-pondérales. Ainsi l'obésité diminuerait la capacité de l'utérus à se contracter spontanément en fin de grossesse, d'où l'absence de mise en travail et la prolongation de la grossesse, et le recours plus fréquent au déclenchement artificiel du travail (62).

6. Traumatismes obstétricaux

Le risque de traumatismes obstétricaux est principalement celui de la dystocie des épaules, qui est multipliée par 2 à 3 chez l'obèse, due à l'augmentation de la macrosomie fœtale (44, 54). Une dystocie des épaules peut entraîner des traumatismes néonataux tels que des

fractures des membres supérieurs (clavicule, humérus) ou des lésions du plexus brachial (temporaires ou définitives selon l'atteinte). Il s'associe un risque d'anoxie néonatale lors des manœuvres obstétricales pratiquées.

Crane *et al.* en 2013, lors de leur étude comparant les femmes « super-obèses » aux femmes de poids normales ont montré un risque augmenté de dystocie des épaules chez ces femmes avec un IMC ≥ 50 kg/m² : 7,1 % versus 1,4 % (38). La méta-analyse de 2015 a montré un sur-risque de traumatisme obstétrical multiplié par 2 pour les obèses morbides comparé aux obèses modérées et un risque de dystocie des épaules chez les obèses morbides comparé aux femmes normo-pondérales multiplié par 4 à 5 (39).

7. Autres souffrances néonatales

L'anoxie néonatale peut être évaluée dès la naissance avec le calcul de l'Apgar à une, cinq et dix minutes de vie et par la mesure du pH et des lactates au cordon dès la naissance. Les signes de souffrance et d'anoxie néonatale les plus utilisés et les plus représentatifs sont un Apgar inférieur à 7 à cinq minutes et le pH inférieur à 7,20 au cordon ombilical témoin d'une pré-acidose néonatale. Le sur-risque de souffrance néonatale avec signes d'anoxie néonatale chez la femme obèse va de 1,2 à 11 (36, 38, 54).

Une souffrance aiguë périnatale peut entraîner l'émission par le fœtus de son méconium in utero avec le risque d'inhalation méconiale, qui est une urgence néonatale. Ce risque est multiplié par 2,85 à partir du moment où l'IMC maternel dépasse 35 (54).

Un des risques importants dans cette population de femmes obèses souvent diabétiques et avec des enfants macrosomes, est l'hypoglycémie néonatale dû à l'hyperinsulinisme fœtal réactionnel à l'obésité maternelle et au diabète. Le risque d'hypoglycémie est d'autant plus élevé que l'IMC est important avec un risque allant de 1,4 à 2 selon les études (36, 39).

8. Prise en charge en unité de néonatalogie

L'analyse de la prise en charge néonatale des enfants est très utilisée dans les études scientifiques pour évaluer l'état global de l'enfant à la naissance. La prise en charge en unité de soins intensifs de néonatalogie voire même en réanimation néonatale est multiplié par 1,2 à 2 en comparant les femmes normopondérales aux femmes obèses. Le risque est multiplié par 1,2 à 5 si l'on compare les femmes de poids normal aux femmes en obésité morbide (39, 63).

Dans une autre étude, les taux de prise en charge de plus de cinq jours étaient respectivement de 3,1 %, 3,8 % et 4,5 % chez les femmes obèses modérées-sévères, morbides et « super-obèses » ($p < 0,0001$) (36).

Cette augmentation des hospitalisations néo-natales s'explique par l'augmentation de la fréquence des enfants macrosomes et/ou de mère diabétiques, des difficultés d'alimentation plus importantes, du recours à l'incubateur, de l'existence de traumatismes obstétricaux et du transfert systématique pour surveillance en cas de diabète maternel.

C. Modalités d'accouchement en cas d'obésité maternelle

1. Anesthésie

Les patientes obèses posent également des problèmes sur le plan anesthésique, et en particulier en cas d'obésité morbide (22). Ces difficultés sont essentiellement des difficultés techniques inhérentes à l'augmentation de la masse grasseuse. Les obèses posent des problèmes de pose de voie d'abord, de pose d'analgésie loco-régionale et d'intubation en cas d'anesthésie générale (64). Les facteurs prédictifs d'intubation difficile sont évalués en consultation d'anesthésie : antécédents d'intubation difficile, classe de Mallampati > 2, distance thyro-mentonnaire < 6 cm et ouverture de bouche <35mm. L'évaluation de la mobilité mandibulaire et cervicale est également conseillée.

La classe de Mallampati est déterminée par l'observation de l'anatomie de la cavité orale. Cette classification est réalisée sur un sujet éveillé, assis ou debout lors d'une ouverture de bouche langue tirée. Sa corrélation avec les grades de Cormack et Lehane (visibilité de l'épiglotte et des cordes vocales lors de la pose du laryngoscope au moment de l'intubation) est peu fiable pour les classes 2 et 3. Les classes 1 et 4 de Mallampati sont, en revanche bien corrélées avec les grades 1 et 4 de Cormack et Lehane (Figure 11). Un score de Mallampati supérieur à 3 est un facteur indépendant d'intubation difficile et est associé au risque de syndrome d'apnée du sommeil. Il existe donc des situations cliniques augmentant le risque d'intubation difficile :

- Un IMC > 35 kg/m²,
- Une circonférence cervicale supérieure à 46,5 cm,
- Une pathologie cervico-faciale
- Un état pré-éclamptique,
- Un SAS.

Cette association est corrélée à un grade 3 de Cormack et Lehane. La probabilité de l'intubation difficile serait de 35 % si le diamètre cervical est supérieur à 60 cm.

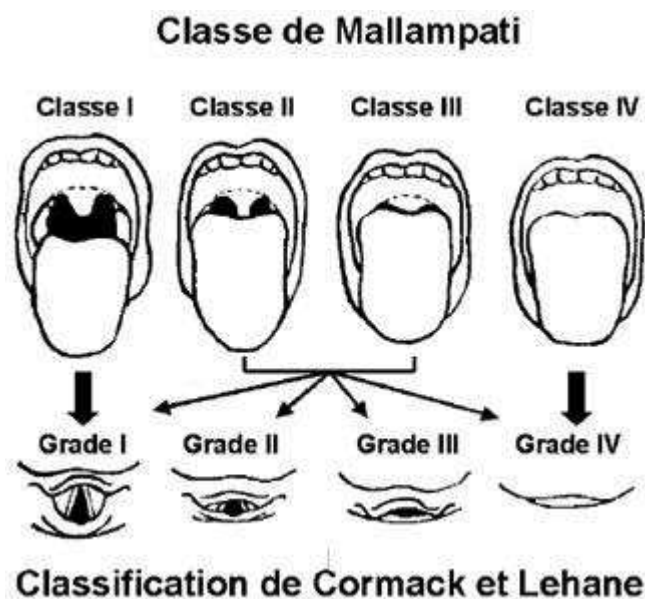


Figure 11 : corrélation entre les classes de Mallampati et la classification de Cormack et Lehane.

Une étude cas-témoin comparant 134 patientes non obèses à 134 patientes obèses morbides appariées à l'âge et à la parité a montré que le taux d'analgésie péridurale entre les deux groupes était comparable mais la réalisation de celle-ci était plus difficile avec un plus grand nombre de ponctions (1,17 +/- 0,55 versus 1,51 +/- 1,0 ; $p < 0,05$) et un plus grand nombre d'échecs (0 % versus 7 % ; $p < 0,05$) (65).

L'indication médicale de mise en place précoce d'une analgésie péridurale est judicieuse compte tenu du risque augmenté de répétition du geste anesthésique, de la difficulté prévisible du geste et des difficultés de l'intubation en cas d'anesthésie générale.

Les césariennes chez les patientes obèses sont des gestes plus compliqués techniquement entraînant de ce fait une augmentation du risque opératoire en allongeant le temps opératoire et les pertes sanguines.

L'anesthésie générale chez l'obèse doit au maximum être évitée à cause du risque de complications notamment du fait de difficultés plus importantes à l'intubation, et du risque d'insuffisance respiratoire sévère chez les patientes obèses morbides sous l'effet des produits anesthésiques. En effet, l'obésité entraîne des perturbations du volume de distribution, de la fixation protéique et de l'élimination de nombreux médicaments. La résultante est parfois difficile à prédire et nécessite un monitoring des effets pharmacodynamiques.

La position en proclive est préférable afin d'éviter l'altération de la ventilation en décubitus dorsal strict par l'ascension du diaphragme sous le poids des viscères abdominaux et la compression de la veine cave inférieure.

Le matériel d'intubation difficile doit être à disposition lors de l'induction en raison du risque de désaturation rapide et du risque important d'intubation difficile (évalué à 13 %). Les

difficultés de ventilation au masque et d'intubation trachéale sont plus importantes. Ces difficultés d'intubation proviennent de la graisse faciale, de l'augmentation des seins, d'un cou court, d'une grosse langue, de l'hypertrophie du palais et de la muqueuse pharyngée, d'un larynx haut situé, d'une limitation de l'ouverture de bouche et d'une limitation de la mobilité du rachis cervical.

La tolérance à l'hypoxie étant réduite chez ces sujets, la préoxygénation doit être soigneuse.

Le réveil des sujets obèses est marqué par une augmentation de la consommation en oxygène, de la ventilation et du débit cardiaque. Les capacités d'adaptation à l'effort du sujet obèse étant limitées et l'insuffisance coronarienne fréquente, il faut s'efforcer de minimiser l'augmentation de la consommation d'oxygène au moment du réveil : normothermie, analgésie suffisante, décurarisation complète et installation en position demi-assise, sont de rigueur avant l'extubation. Par ailleurs la présence d'un SAS appareillé indique théoriquement une surveillance continue après une anesthésie générale.

2. Voie d'accouchement

a) Voie basse

Chez les femmes obèses, la probabilité d'une mise en travail spontanée est divisée par deux par rapport aux femmes de poids normal (61). Du fait de la réduction de l'amplitude et de la fréquence des contractions utérines observées chez les femmes obèses, la capacité de l'utérus à se contracter spontanément en fin de grossesse pour la mise en travail spontanée est diminuée expliquant un recours plus fréquent au déclenchement artificiel du travail (2, 29, 62, 66, 67). Le taux de déclenchement chez les patientes obèses est 2 à 2,5 fois plus important que chez les femmes normo-pondérales (39, 41, 54). De plus, Hamon *et al.*, ont montré que lors d'un déclenchement une quantité plus importante d'ocytocine était nécessaire chez ces patientes (29).

Les taux d'accouchement voie basse diminuent avec l'augmentation de l'IMC (obèses modérées-sévères 59,5 % versus obèses morbides 50,3 % versus « super-obèses » 43,6 % ; $p < 0,0001$) (36). Le taux d'extraction instrumentale en revanche n'est pas significativement différent entre les différentes classes d'obésité avec même une tendance à la diminution avec l'augmentation de l'IMC mais les résultats sont contradictoires (54). Plus proche de notre population et de nos pratiques, l'étude normande comparant les femmes normo-pondérales aux obèses morbides, retrouve un taux d'accouchement voie basse augmenté chez les femmes de poids normal, (68,3% versus 43,5%), avec un taux d'extraction instrumentale sans différence significative (42).

L'obésité n'a pas été reconnue comme étant un facteur de risque de déchirures périnéales graves (68). La méta-analyse de Iutsiv *et al.*, a montré que les taux de déchirures périnéales graves n'étaient pas différents entre les obèses morbides et les obèses modérées-sévères

mais en revanche, elle a montré que le taux de déchirures était plus important chez les femmes normo-pondérales que chez les obèses morbides (39).

b) Césarienne

Dans la plupart des études sur le mode d'accouchement des femmes obèses, le taux de césariennes est généralement très élevé avec un risque relatif allant de 1,6 à 3 par rapport aux femmes de poids normal (2, 29, 34, 66). Pour une maternité effectuant 20 % de césariennes chez les primipares ayant un IMC < 30 kg/m², les taux de césariennes chez les primipares ayant un IMC entre 30 et 35, et entre 35 et 40 sont respectivement de 33 % et 47 % (58).

Les causes de césariennes chez les obèses sont nombreuses : les pathologies vasculaires ou métaboliques associées, la macrosomie, les échecs de déclenchement, les disproportions fœto-pelviennes et la souffrance fœtale. Mais l'obésité est également un facteur de risque indépendant de césarienne. L'analyse du registre de Caroline du Sud sur une population à bas risque montre qu'un IMC supérieur à 30 en fin de grossesse est un facteur de risque indépendant de césarienne pour anomalie de la dilatation, au même titre que le déclenchement, la nulliparité ou l'âge maternel (69). La même tendance est retrouvée en cas d'utérus monocatriciel où le taux d'échec des tentatives de voie basse est multiplié par 2 et celui de la morbidité de la césarienne pratiquée en cours de travail multiplié par 3 (59).

L'étude normande retrouvait un taux très supérieur de césarienne dans le groupe des obèses morbides (47,8 % versus 15,4 % ; $p < 0,001$) (42). Le risque de césariennes est de 1,76 chez la femme en surpoids, de 2,32 chez l'obèses et de 2,69 chez la femme obèse morbide (54). Chez les patientes « super-obèses », le taux de césariennes atteint 60 % des accouchements (37, 38). Dans l'étude de Marshall *et al.* (36), comparant les femmes obèses modérées-sévères, morbides et « super-obèses », le taux de césarienne augmente significativement avec l'IMC (33,3 % versus 42,8 % versus 49,1 % ; $p < 0,0001$). Cette augmentation concerne les césariennes programmées (8,4 % versus 9,9 % versus 12,4 % ; $p < 0,0001$) et les césariennes en urgences (8,6 % versus 10,6 % versus 10,7 % ; $p < 0,0001$).

Une prise de poids excessive durant la grossesse augmente encore ce risque de césarienne. En effet, il a été démontré que le taux de césariennes était multiplié par 2 chez les obèses avec une prise de poids excessive comparée à celles qui avaient une prise de poids considérée comme normale (22).

Les césariennes chez les patientes obèses sont de réalisation plus difficile. Le type d'incision pour les patientes avec un volumineux tablier adipeux sus-pubien est médiane, sus ou sous-ombilicale, ou transversale péri-ombilicale. Ces incisions facilitent l'abord de l'utérus, diminuent le temps opératoire et améliorent la cicatrisation post-opératoire avec une diminution des complications infectieuses notamment. Néanmoins, il a été démontré que le délai incision-naissance, ainsi que la durée opératoire étaient allongés. Les pertes sanguines supérieures à 1000 mL peropératoires sont plus fréquentes (41).

D. Complications du post-partum chez les patientes obèses

Que la naissance ait eu lieu par voie vaginale ou par césarienne, le taux de complications du post-partum chez la femme obèses est plus important.

La fréquence des hémorragies du post-partum est augmentée, contribuant, avec l'augmentation du taux de césariennes, à un risque d'anémie plus important (41). Il a été montré que le risque d'hémorragie du post-partum était augmenté en cas d'obésité avec un risque relatif de 1,36 en cas d'obésité et de 1,70 en cas d'obésité morbide (54). Ducarme *et al.*, en 2007 mettaient en évidence que la nécessité de pratiquer une délivrance artificielle était plus fréquente avec l'élévation de l'IMC, jusqu'à atteindre 4,7 % chez les patientes obèses ($p < 0,01$) (2). Dans la récente méta-analyse de Lutsiv *et al.*, on note que le risque d'hémorragie du post-partum est multiplié par 3 chez l'obèse morbide comparé aux femmes normo-pondérales (39).

Chez les femmes obèses, le risque de maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) est multiplié par 2 à 5 (44). Cette augmentation du risque s'explique par le fort taux de césariennes dans cette population qui est un facteur de risque indépendant de MTEV et du fait que l'obésité soit également un facteur de risque à part entière de MTEV. Il est donc important de réaliser une anticoagulation préventive, avec une posologie adaptée à la corpulence de la patiente, surtout en cas d'accouchement par césarienne.

Chez ces patientes, le risque infectieux est également plus important que chez une femme normo-pondérale. Les obèses sont particulièrement exposées aux risques d'endométrites, d'infections de cicatrices, d'infections d'épisiotomie et d'abcès ou d'hématome de paroi après césarienne (41). Ces infections sont dues aux conditions locales de l'endroit de la cicatrice, souvent dans un pli cutané (macération), et les éventuelles difficultés de cicatrisation chez les diabétiques. Grossetti *et al.*, ont retrouvé un taux d'infection de cicatrice de césarienne de 30,8 % versus 0,3 % chez l'obèse morbide ($p < 0,001$) et un taux augmenté d'infection de cicatrice d'épisiotomie (25 % versus 1,1 % ; $p < 0,01$) (42).

III. **Syndrome des apnées du sommeil ou SAS**

Le SAS est une pathologie fréquente, affectant 2 à 4 % de la population générale avec une prépondérance masculine et chez les obèses. Le SAS consiste en un collapsus des voies aériennes supérieures entraînant un arrêt respiratoire nocturne transitoire et une désaturation. Le maître symptôme du SAS est la somnolence diurne excessive entraînant des altérations de la vie quotidienne. Il est actuellement connu que le SAS est un facteur de risque de mortalité et de pathologie cardiovasculaire.

A. **Définition des événements respiratoires nocturnes**

Apnée

L'apnée du sommeil est une interruption du flux aérien naso-buccal d'au moins 10 secondes. On peut différencier différentes sortes d'apnées :

- Obstructives : c'est une interruption du flux aérien naso-buccal mais avec conservation des mouvements thoraco-abdominaux. Elle traduit l'occlusion totale des voies aérodigestives supérieures (VAS).
- Centrales : c'est une interruption du flux aérien associé à une disparition des mouvements thoraco-abdominaux.
- Mixtes : c'est une apnée comportant une première phase d'apnée centrale se poursuivant par une apnée obstructive.

Hypopnée

Plusieurs définitions de l'hypopnée ont été proposées. Aujourd'hui, l'hypopnée est définie selon les critères de l'*American Academy of Sleep Medicine* de 2007, une hypopnée est donc définie par :

- Une diminution de 30 % du flux nasal, avec une désaturation supérieure ou égale à 4% pendant plus de 10 secondes ;

Ou

- Une diminution de 50 % du flux nasal avec une désaturation supérieure ou égale à 3 % pendant plus de 10 secondes, et/ou un micro-éveil cortical.

Index d'Apnées-Hypopnées

L'index d'apnées-hypopnées ne peut être calculé qu'après un enregistrement ventilatoire nocturne et est défini par le nombre d'apnées et/ou d'hypopnées par heure de sommeil.

Il est pathologique s'il est supérieur à 5/heure et c'est cet index qui définit la présence ou non d'un SAS.

Micro-éveil

Il s'agit d'un éveil de plus de 3 secondes non ressenti. Il a également été défini comme étant une modification de l'électroencéphalogramme et/ou de l'électromyogramme pendant une durée d'au moins 3 secondes. L'origine respiratoire du micro-éveil est alors documentée par la présence d'une apnée obstructive, d'une hypopnée et d'une augmentation de l'effort respiratoire juste avant que ne survienne le micro-éveil.

Selon les neurologues, il s'agit d'une augmentation relative de la fréquence électro-encéphalographique par rapport à l'activité de base, d'une durée comprise entre 3 et 10 secondes.

Ronflement

Le ronflement est un phénomène courant (86 % des hommes à l'interrogatoire de la conjointe), dont l'obésité est le facteur de risque le plus connu. Il peut constituer la plainte initiale dans la découverte du SAS.

C'est un symptôme caractérisé par un bruit fort survenant au cours du sommeil, le plus souvent inspiratoire, non perçu par le sujet lui-même, dû à la vibration des différentes parois bordant les espaces aériens des VAS. Les seuils d'intensité sont de 55 à 60 dB. Un ronfleur est défini par un index de ronflement supérieur à 30/h, une ronchopathie sévère est définie par un index supérieur à 300/h. La hauteur du ronflement est caractérisée par sa fréquence fondamentale, le plus souvent relativement basse, entre 20 et 300 Hz (70). Cette fréquence fondamentale est en fait très variable d'un sujet à l'autre (les femmes ont ainsi un ronflement plus aigu), d'un ronflement à l'autre ou au sein d'un même ronflement, en fonction des stades de sommeil et de la position. L'index et l'intensité des ronflements sont mesurés au cours d'une polygraphie ventilatoire nocturne.

Somnolence

Il s'agit du stade d'endormissement transitoire entre l'éveil et le sommeil, caractérisé par une réduction de la vigilance, du tonus musculaire et de la fréquence cardiaque. Elle peut être de façon physiologique nocturne, précédant alors la phase de sommeil ou de façon pathologique diurne. Cette somnolence diurne entraîne alors une baisse de la vigilance avec les

inconvenients que cela implique et surtout ses risques (risques d'accidents de travail, domestiques ou de la voie publique).

B. Physiologie du sommeil

La durée moyenne du sommeil est de 7 heures environ (entre 6 et 9 heures). Lors d'une nuit, 3 à 5 cycles de sommeil d'environ 90 min chacun se succèdent. Ces cycles sont composés de cinq phases distinctes : les quatre premières correspondent au sommeil à ondes lentes, la cinquième au sommeil paradoxal.

a) Somnolence : Stade 1

C'est le stade d'endormissement, transitoire entre l'éveil et le sommeil. Il est caractérisé par une réduction de la vigilance, du tonus musculaire et de la fréquence cardiaque. Les mouvements musculaires sont lents, les globes oculaires « roulent ».

Cette phase n'est jamais perçue, contrairement au réveil. Sa durée normale est comprise entre 1 et 7 minutes.

La latence d'endormissement considérée comme normale est inférieure à vingt minutes. Au-delà, il s'agit d'une insomnie.

b) Sommeil léger : Stade 2

Il dure de 10 à 25 minutes et occupe environ 50 % du temps de sommeil total. Le sujet est assoupi, mais est encore très sensible aux stimuli extérieurs. Les ondes de l'EEG sont caractéristiques : ondes *thêta* (3,5 à 7,5 Hz), complexes K, et *spindles* ou fuseaux (12 à 14 Hz).

c) Sommeil profond : Stade 3 et 4

Cette phase du sommeil occupe environ 100 minutes d'une nuit moyenne de sommeil, que la personne soit un petit ou gros dormeur. Sa durée tend à diminuer avec l'âge, au profit du stade 2.

L'activité électrique à ces stades est constituée d'ondes lentes, ondes *delta* (< 3,5 Hz), le rythme cardiaque diminue et devient plus régulier. Au stade 3, persiste une très discrète activité musculaire alors que les mouvements oculaires ont quasiment disparu. C'est au cours du stade 4 que peuvent parfois se produire les terreurs nocturnes ou le somnambulisme. C'est

aussi à ce stade qu'ont lieu les divisions cellulaires et la production de l'hormone de croissance, d'où l'importance du sommeil chez l'enfant.

d) Sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal correspond environ à 25 % du temps total de sommeil.

Lors de cette phase, au contraire des autres stades du sommeil, l'activité électrique du cerveau est très intense. L'activité néocorticale est semblable à celle de l'éveil. Par ailleurs, alors qu'il existe une atonie musculaire quasi-totale, d'importants mouvements oculaires surviennent par saccades. La respiration est irrégulière, le rythme cardiaque augmente. On observe aussi une dilatation des organes pelviens et une érection qui peut être suivie d'éjaculation.

Cette phase se répète toutes les 90 minutes, et sa durée s'allonge avec la succession des cycles du sommeil pour devenir maximale en fin de nuit. C'est la période propice aux rêves. Les sujets réveillés au cours du sommeil paradoxal se souviennent avec les détails de leur rêve, alors que réveillés au cours du sommeil lent, ils n'en conservent souvent aucun souvenir.

e) Succession des stades au cours du sommeil

Trois à cinq cycles complets se succèdent au cours d'une nuit normale.

Alors que le sommeil paradoxal s'allonge de cycle en cycle, les phases de sommeil lent profond se raccourcissent pour disparaître au profit du stade 2 (Figure 12).

A la fin de chaque cycle, il existe de façon normale, de brefs réveils, n'excédant pas plus de 3 minutes, réveils dont la personne ne se souvient généralement pas. En vieillissant, les périodes de réveil sont mieux mémorisées, donnant l'impression d'un mauvais sommeil alors que sa durée reste inchangée.

Lorsque surviennent des réveils inopinés au cours d'un cycle, le sujet, pour s'endormir à nouveau, doit repasser par les stades de somnolence puis de sommeil léger avant les stades de sommeil profond.

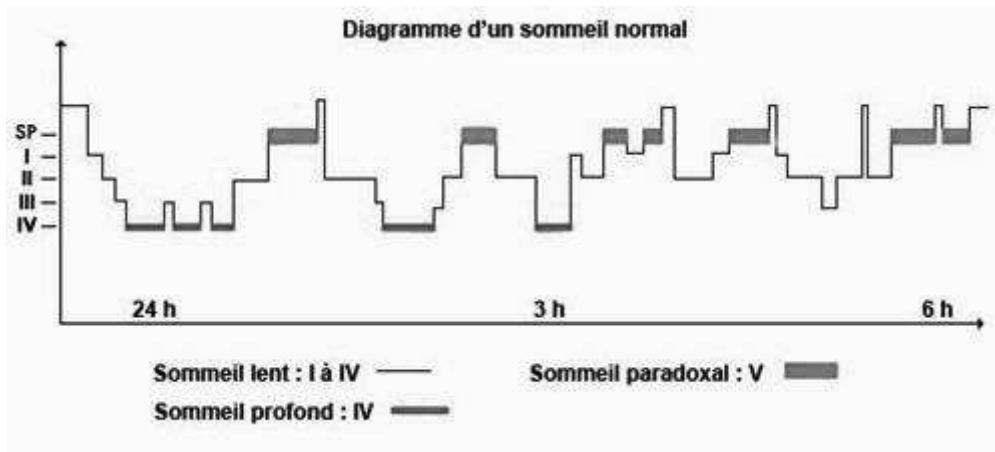


Figure 12 : succession des phases de sommeil chez un sujet sain

Du fait des réveils fréquents induits par l'hypoxie, les personnes atteintes de SAS ne dépassent guère le stade 2. Le sommeil lent profond est donc le plus souvent absent et le sommeil paradoxal est réduit. La mauvaise qualité du sommeil est responsable des accès de somnolence diurne excessive (Figure 13).

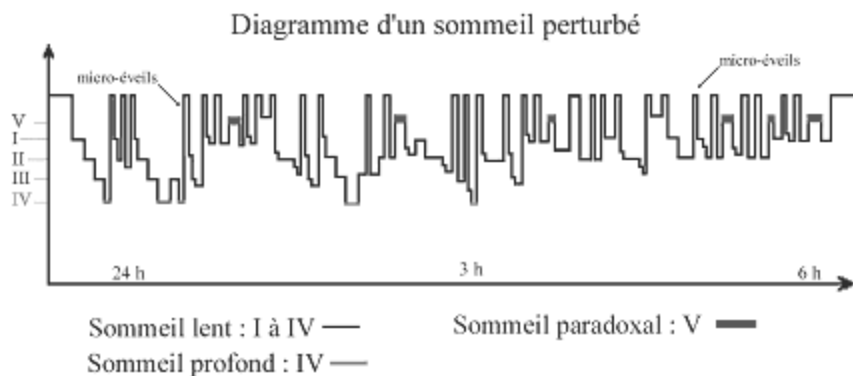


Figure 13 : succession des phases de sommeil chez un sujet atteint de SAS

C. Le syndrome d'apnée du sommeil

1. Historique

En 1837, Dickens publie sous forme de feuilletons mensuels les aventures de Monsieur Pickwick dont la plupart des protagonistes sont des personnages obèses. L'un des personnages (Joe, garçon très corpulent que rencontre Monsieur Pickwick) (Figure 14) ronfle et s'endort d'une seconde à l'autre de façon caricaturale à maintes reprises, il s'agit de la première observation d'un syndrome d'apnée du sommeil.

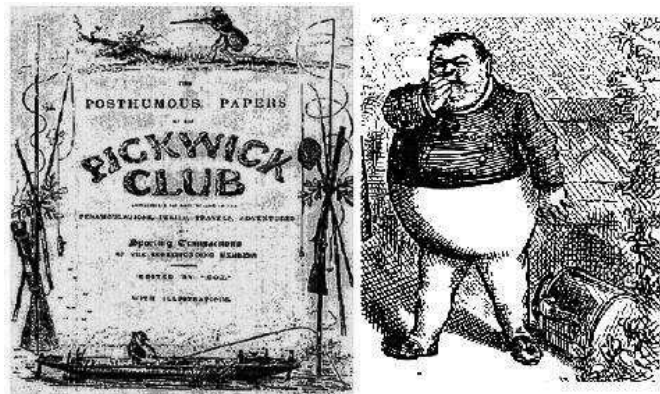


Figure 14 : Couverture des aventures de Monsieur Pickwick et Fat Joe, garçon très corpulent que rencontre Monsieur Pickwick qui ronfle s'endort d'une seconde à l'autre.

Il a ainsi été décrit le syndrome de Pickwick, maladie rare qui a permis la première description du syndrome d'apnée du sommeil. Il associait obésité, hypersomnolence diurne, hypoventilation alvéolaire, cyanose, respiration périodique et insuffisance cardiaque droite, en l'absence de maladie respiratoire. Mais c'est le français Gastaut en 1966 qui met en cause le premier, des troubles du sommeil dans ce syndrome : il individualise dès cette époque les apnées obstructives, centrales et mixtes.

Sept ans plus tard Guilleminault définit le « syndrome d'apnées du sommeil », le syndrome de Pickwick n'apparaissant alors que comme une forme particulière de ce premier syndrome (71).

Les connaissances cliniques neurologiques et physiopathologiques avancent rapidement grâce à deux auteurs, le français Guilleminault et l'italien Lugaresi, pneumologues.

Le premier à s'intéresser au traitement chirurgical du ronflement est Ikematsu en 1960 : sa première patiente est l'une de ses nièces, abandonnée par son mari du fait de son ronflement. Quatre ans plus tard, il décrit une technique de résection de la muqueuse pharyngée, efficace sur le symptôme. Mais la technique sera peu diffusée, probablement du fait que la gêne acoustique nocturne paraissait banale et à la limite de la physiologie.

Fujita, en 1981, a l'idée d'appliquer la technique chirurgicale d'Ikematsu aux patients présentant un SAS et aux voies aérodigestives particulièrement encombrées. Il sera le premier à remarquer que l'amélioration clinique des patients va de pair avec une diminution voire une disparition du ronflement. Parallèlement se développe la technique de ventilation nocturne en pression positive, mise au point par Sullivan en 1983.

Trente ans plus tard, le SAS est reconnu comme un véritable problème de santé publique et il est inscrit au cœur d'un grand nombre de pathologies liées au sommeil.

2. Physiopathologie

L'origine des apnées obstructives est une obstruction des VAS au niveau de l'oropharynx. Dans le cas des hypopnées, l'obstruction n'est que partielle. Les apnées et hypopnées sont contemporaines de l'endormissement et du sommeil, tandis que la reprise ventilatoire s'accompagne souvent d'un éveil, d'un micro-éveil, ou un allègement du stade de sommeil.

Les mécanismes pouvant expliquer la physiopathologie des apnées-hypopnées sont liées à l'anatomie des voies aérodigestives supérieures et leurs composantes ainsi que la physiologie de la respiration nocturne agissant sur le diamètre et la résistance des VAS, au flux d'air inspiré et expiré.

a) *Anatomie des voies aérodigestives supérieures (VAS)*

Les VAS sont composées de deux portions rigides : les structures cartilagineuses et osseuses du nez et le larynx, et d'une portion souple « collabable » capable de faser sous l'effet d'un gradient de pression : la portion pharyngée.

Les parois des deux fosses nasales sont revêtues d'une muqueuse très adhérente dite pituitaire, richement innervée et vascularisée. Les cornets, appendus à la paroi externe de chaque fosse nasale, sont humectés en permanence par des sécrétions. La muqueuse y est épaisse, riche en glandes à mucus et en cellules ciliées, riche en vaisseaux et en innervation à la fois sensitive et sympathique. Grâce à cette muqueuse, les fosses nasales et le nez représentent un véritable organe capable d'adapter l'air aux conditions du milieu respiratoire intérieur : elles en régulent les débits d'entrée et sortie, le réchauffent, l'humidifient et le filtrent.

Le pharynx est un conduit musculo-membraneux faisant communiquer, d'une part, les fosses nasales avec le larynx et, d'autre part, la cavité buccale avec l'œsophage. Il est divisé en trois parties (Figure 15) :

- Supérieure ou nasale : rhinopharynx. Cette partie est partiellement séparée de l'oropharynx par une cloison musculo-membraneuse, le voile du palais, de grande importance dans la genèse du ronflement ;
- Moyenne ou buccale : oropharynx ;
- Inférieure ou laryngienne : hypopharynx.

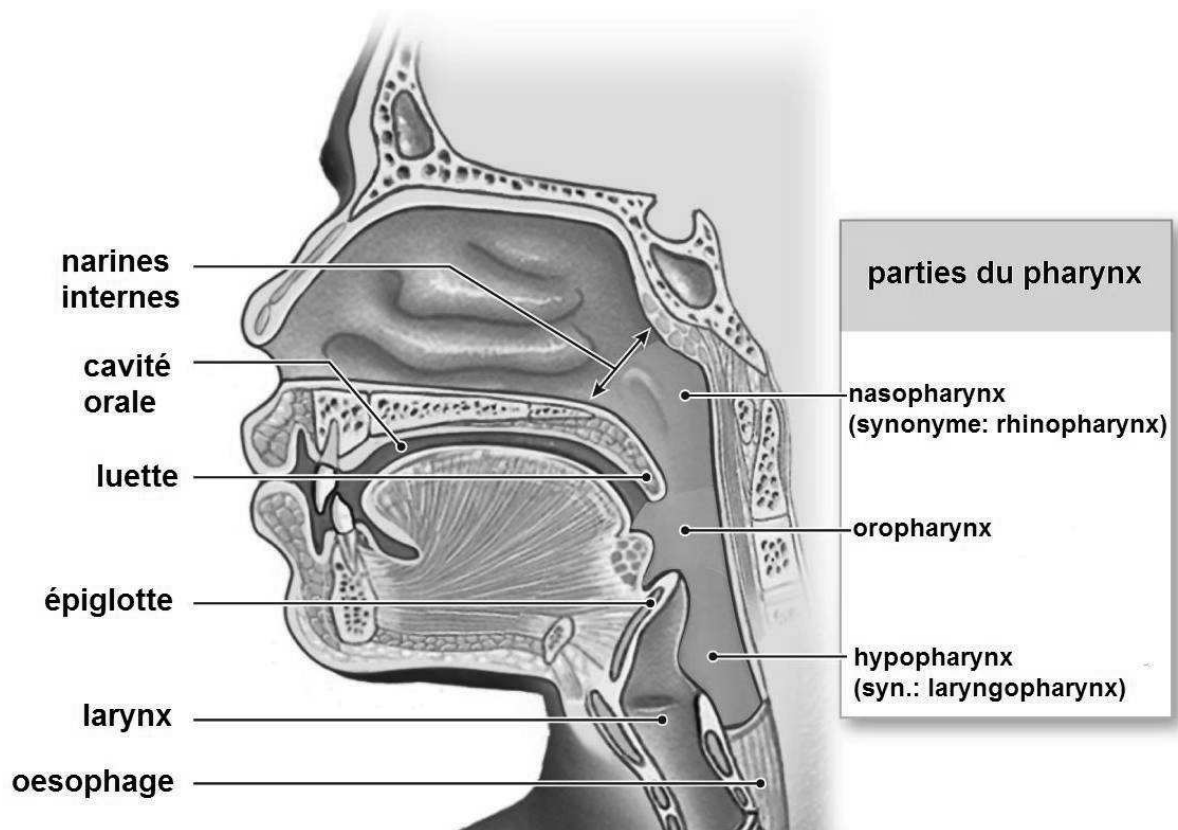


Figure 15 : anatomie des voies aérodigestives supérieures

La structure du pharynx comprend quatre couches qui sont de dedans en dehors : la muqueuse, l'aponévrose intrapharyngienne, la couche musculaire et l'aponévrose péripharyngienne. Suivant les caractéristiques biomécaniques de ces différentes couches, la filière respiratoire sera plus ou moins large, tonique, rigide...

Le voile du palais prolonge en bas et en arrière la voûte palatine rigide et sépare le rhinopharynx de l'oropharynx. Il est l'élément le plus capable de faseyer selon les régimes de pressions auxquels il est soumis. C'est une formation musculo-aponévrotique de 40 mm de long environ pour 8 mm d'épaisseur en moyenne. Insérés en avant sur le bord postérieur du palais dur, il est capable de se rigidifier, se rétracter, et de rétropulser la luette.

Schématiquement, le segment proximal (fosses nasales et rhinopharynx), structure solide ostéo-cartilagineuse, est le lieu de déformations congénitales ou acquises mais stables au court du temps. Le segment médian oropharyngé est constitué de parois osseuses et de tissus mous capables de rétrécir voire obstruer la filière sous l'effet d'une pression négative intraluminaire. Le segment distal, laryngé est cartilagineux et rigide donc non susceptible de se collaber.

Les VAS restent normalement ouvertes pendant la totalité du cycle respiratoire. L'ouverture des VAS résulte principalement de quatre composantes : les forces de collapsus, les forces dilatatrices, la compliance des VAS collabables et leur diamètre.

b) *Les forces de collapsus*

L'augmentation intraluminaire des débits au cours du cycle respiratoire est responsable d'une diminution de pression selon le principe de Bernoulli (Figure 16). Ceci provoque une dépression intraluminaire responsable d'une tendance au collapsus des VAS.

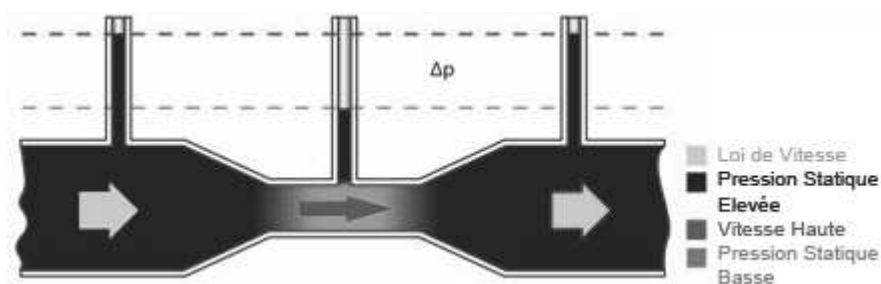


Figure 16 : principe de Bernoulli

D'autre part, la charge adipeuse des parois pharyngées est responsable d'une pression tissulaire qui tend à collaber les VAS collabables. Une augmentation de cette charge adipeuse provoque donc une augmentation de la pression tissulaire.

c) *Les forces dilatatrices*

Elles sont la résultante de l'activité des muscles dilatateurs du pharynx qui tendent à lutter contre le collapsus des VAS collabables. Ces muscles dilatateurs (dont le plus important est le génioglosse) ont la propriété de se contracter quelques millisecondes avant le diaphragme. L'activité de ces muscles est synchronisée aux mouvements inspiratoires afin de lutter contre la dépression pharyngée créée par l'inspiration. Cette activité est influencée par plusieurs facteurs :

- Le sommeil : il est responsable d'une diminution de l'activité de ces muscles, sans différence entre les patients apnéiques et les sujets sains ;
- Les stimuli métaboliques comme l'hypoxie et l'hypercapnie : l'activation des muscles dilatateurs accompagne la réponse du diaphragme aux stimuli métaboliques provoquant une diminution de résistance des VAS ;
- L'application d'une pression négative dans les VAS : elle s'accompagne d'une augmentation d'activité des muscles dilatateurs.

La réponse musculaire peut toutefois être altérée par certains facteurs. C'est le cas de l'hypoxie sévère prolongée et de l'infiltration des tissus périmusculaires par l'œdème et la fibrose, secondaires aux traumatismes liés aux vibrations tissulaires. Cette atteinte concerne aussi bien le ronfleur que l'apnéique.

d) *La compliance des VAS*

La compliance des structures pharyngées dépend de leur morphologie et de leur trophicité : volume musculo-aponévrotique, structures infiltrées ou non de tissu graisseux, structures hypotoniques et flaccides.

Plus celle-ci est élevée, plus l'action des forces de collapsus aura un retentissement important sur la réduction du calibre des VAS.

e) *Le diamètre des VAS*

Le calibre et le collapsus des VAS sont influencés par les volumes pulmonaires. Deux mécanismes passifs agissent :

- Les modifications de position de l'arche hyoïdienne,
- Les modifications de tension longitudinale des parois des VAS par traction trachéale.

Ainsi, la surface de section des VAS est minimale en fin d'expiration. Elle augmente à l'inspiration pour être maximale en début d'expiration. Cette augmentation est moindre chez le patient apnéique.

D'autre part, les forces dilatatrices ont une action antéropostérieure alors que les dépôts adipeux se font principalement le long des parois latérales pharyngées. Cela contribue à une diminution du calibre des VAS dans le sens latéral.

Il existe une plus grande inflammation des parois des VAS chez les patients apnéiques et chez les ronfleurs. Il en résulte une réduction du calibre des VAS lorsqu'une congestion de la muqueuse survient.

f) Retentissement des événements respiratoires

Les événements respiratoires sont responsables d'une diminution de la PaO₂ et d'une augmentation de la PaCO₂. La plupart des apnées durent de 20 à 30 secondes mais peuvent dépasser 3 minutes. Chez certains patients, les périodes de ventilation entre les épisodes apnéiques sont limitées à quelques cycles ventilatoires. Dans ces conditions, l'hypoxémie peut être sévère avec des désaturations de l'ordre de 60 à 80 %. L'hypercapnie et l'acidose résultant de l'hypoventilation vont alors stimuler les centres d'éveil du système nerveux central et provoquer un micro-éveil. Le but de l'éveil est de provoquer une augmentation de l'activité respiratoire et des muscles dilatateurs du pharynx et ainsi de résoudre l'événement respiratoire avec la reprise d'une ventilation normale. Le sommeil est donc totalement déstructuré et les cycles normaux de sommeil ne sont plus observés.

g) Genèse du ronflement et du SAS

On peut considérer schématiquement les VAS comme une succession de trois parallélépipèdes, deux rigides aux extrémités et un central aux parois déformables.

Au moment de l'inspiration, le diaphragme et les muscles inspireurs créent une dépression dans les VAS. Par effet de succion, les parties molles des VAS se déforment entraînant un rétrécissement du calibre des VAS, pouvant aller jusqu'à l'occlusion complète.

L'obstruction des VAS peut être liée à un grand nombre de facteurs :

- Une réduction anatomique du calibre des VAS : macroglossie, hypertrophie amygdalienne ou vélaire, dépôts graisseux sur les parois des VAS, rétrognathie ;
- Une augmentation de la collapsibilité des VAS (en particulier chez les patients obèses) ;
- Une moindre efficacité de contraction des muscles dilatateurs des VAS.

Le ronflement est généré par la mise en vibration de l'enveloppe aérienne située au voisinage immédiat des « structures molles » des VAS, en particulier le voile du palais, les amygdales palatines et la base de la langue (Figure 17). Cette vibration est déclenchée par « effet Venturi ». Pour que l'on observe cet « effet Venturi », il faut que l'écoulement du fluide se fasse au travers d'un convergent, ici les fosses nasales et le cavum, puis d'un col, constitué par les structures molles pharyngées, et enfin d'un divergent, les structures laryngées.

La soufflerie pulmonaire assure un débit d'air donné à l'inspiration. Au niveau du col, la vitesse des molécules augmente d'autant plus que la section est petite ; du fait de la conservation de l'énergie mécanique, la pression y diminue. Si le col est particulièrement souple, c'est le cas chez le ronfleur, la dépression « collabe » ses parois, entraînant un arrêt de passage du fluide et une augmentation de la pression. Cette augmentation de pression ajoutée à l'élasticité du

col le font s'ouvrir à nouveau et le cycle recommence à un rythme, donc à une fréquence d'émission du son qui dépend de la compliance du col.

Les multiples facteurs influençant la compliance des VAS expliquent la vibration complexe et anarchique de toutes ces structures et explique également la difficulté clinique à localiser précisément l'origine du ronflement et donc certains échecs thérapeutiques.

Le nez n'étant pas un organe compliant ne peut être responsable d'un réel ronflement. Cependant les déformations ostéo-cartilagineuses et les modifications physiologiques de la muqueuse, en particulier au niveau des cornets, peuvent entraîner des turbulences génératrices de bruits aux deux temps respiratoires, à ne pas confondre avec un ronflement. L'obstruction nasale agit indirectement sur le ronflement puisqu'elle induit une dépression inspiratoire nécessairement supérieure à la normale pour assurer un débit aérien constant. Par ailleurs, elle entraîne le passage à la respiration buccale favorisant la vibration de la base de la langue et du voile du palais.

Ceci explique pourquoi la chirurgie nasale ne parvient pas souvent, à elle seule, à venir à bout d'un ronflement, mais à l'inverse, tout traitement du ronflement doit intégrer la correction de la déformation nasale associée.

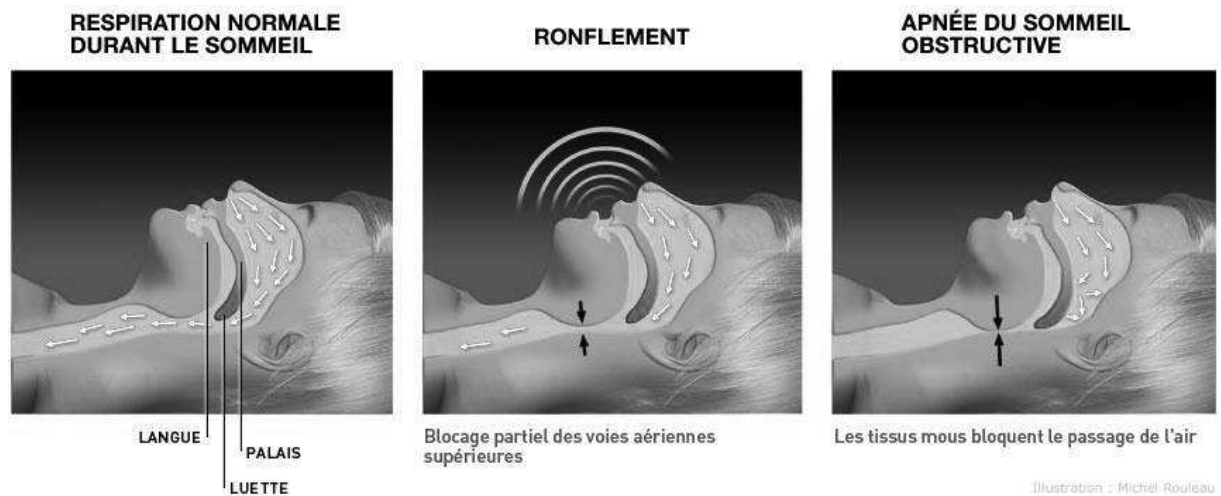


Figure 17 : passage de l'air du sujet normal, au sujet avec un SAS

Les mêmes mécanismes ayant abouti au ronflement vont conduire, à un degré plus important, à l'apnée obstructive. En effet, si la force développée par les muscles dilatateurs de l'oropharynx et l'élasticité du cône pharyngé deviennent inférieures à la force créée par la dépression inspiratoire intra-pharyngée, l'occlusion complète se produit (Figure 17). Face à cet obstacle, les muscles inspiratoires, diaphragme et inter-costaux, développent des efforts de plus en plus intenses pour assurer la ventilation, mais ce faisant augmentent la dépression intra-luminale et l'occlusion : un cercle vicieux s'est installé, que seul l'éveil permettra de rompre en permettant au patient une dilatation musculaire volontaire des VAS, mais au prix

d'un éveil polygraphique. Le patient passe sa nuit à ronfler, respirer de moins en moins facilement jusqu'à l'arrêt respiratoire.

L'apnée, pour être qualifiée d'obstructive, doit être associée à des mouvements des muscles inspiratoires. Lorsque l'apnée est centrale, aucun effort ventilatoire ne lui est associé. Cette éventualité est rare, observée en règle générale dans l'évolution de pathologies neurologiques touchant le tronc cérébral.

Chez le sujet normal, la surface de section vélaire est elliptique à grand axe transversal. A l'éveil, l'ouverture des voies aériennes supérieures est assurée par les muscles dilatateurs du pharynx. Pendant le sommeil, il existe des modifications respiratoires physiologiques favorisant l'obstruction pharyngée et le ronflement :

- Diminution du tonus des muscles pharyngés,
- Augmentation des résistances des voies aériennes,
- Hypoventilation alvéolaire,
- Perte du réflexe protecteur du pharynx (les nerfs laryngés supérieurs transmettent depuis les mécanorécepteurs nasaux au tronc cérébral l'ouverture du pharynx via le génioglosse),
- Diminution de la chémosensibilité aux stimuli hypoxie et hypercapnie,
- La PaO₂ diminue de 3 à 10 mmHg et la saturation de 2 %,
- La PaCO₂ augmente de 2 à 8 mmHg.

Chez le sujet obèse, la prise de poids est associée à une accumulation généralisée des graisses, y compris dans le pharynx favorisant ainsi les événements respiratoires obstructifs :

- Diminution du calibre pharyngé,
- Perte du grand axe transversal du pharynx,
- Diminution de la capacité des muscles pharyngés à dilater le pharynx,
- Collapsus ventilatoire pendant le sommeil,
- Diminution de la réponse motrice d'ouverture du pharynx aux stimuli sensitifs, consécutive de la neuropathie pharyngée (microlésions secondaires à l'inflammation).

3. Définition du SAS

Le SAS est défini sur les critères de l'*American Academy of Sleep Medicine* par la présence du critère A ou B et du critère polysomnographique C (72) :

A- Somnolence diurne non expliquée par d'autres facteurs,

B- ≥ deux critères :

- Ronflements sévères et quotidiens,
- Sensation d'étouffement et de suffocation pendant le sommeil,
- Eveils répétés pendant le sommeil,

- Sommeil non réparateur,
 - Somnolence diurne excessive,
 - Difficultés de concentration,
 - Nycturie,
- C- Critère polygraphique ou polysomnographique : IAH \geq 5 /heure

La sévérité du SAS dépend de l'IAH :

- SAS léger : $5 \leq$ IAH $<$ 15 ;
- SAS modéré : $15 \leq$ IAH $<$ 30 ;
- SAS sévère : IAH \geq 30.

Le Syndrome de haute résistance des voies aérodigestives supérieures (SHRVAS), également appelé ronflement avec anomalies respiratoires, est défini par l'existence d'un ronflement avec une fragmentation anormale du sommeil, une somnolence diurne excessive mais le critère polysomnographique est absent. Cette fragmentation du sommeil est objectivée par l'enregistrement d'au moins dix micro-éveils liés à des efforts respiratoires, par heure de sommeil lors de la polygraphie ventilatoire.

4. Epidémiologie du SAS

a) Prévalence

Le SAS est une affection fréquente. Dans l'étude publiée en 1993 par Young *et al.*, *The Wisconsin Sleep Cohort Study*, l'analyse par polysomnographie de 602 adultes âgés de 30 à 60 ans montrait un IAH supérieur à 5 chez 9 % des femmes et 24 % des hommes (73). Dans cette même étude, la prévalence du SAS, défini par l'association d'un IAH supérieur à 5 et d'une somnolence diurne était de 2 % pour la femme et de 4 % pour l'homme. Une étude plus récente portant sur une cohorte de 1741 patients de Pennsylvanie, relevait une prévalence du SAS, défini par un IAH supérieur à 10/heure avec somnolence diurne, de 3,9 % chez l'homme et de 1,2 % chez la femme (74).

Selon les études, la prévalence du SAS dans la population générale à l'échelle mondiale est approximativement de 3 à 7 % chez l'homme et de 2 à 5 % chez la femme (73-82).

Dans la cohorte *The Wisconsin Sleep Cohort Study*, il a été estimé que 34 % des hommes et 17,4 % des femmes entre 30 et 70 ans auraient un IAH \geq 5/h, et associé à une somnolence diurne excessive : 14 % des hommes et 5 % des femmes (83). Dans l'étude épidémiologique française sur l'obésité, Obépi 2012, la prévalence du SAS traité chez les obèses est de 8,8 % contre seulement 0,8 % si l'IMC est inférieur à 30 (9).

Les nouvelles données européennes suggèrent que la prévalence du SAS serait plus importante avec les nouvelles techniques diagnostiques : une étude de cohorte suisse portant sur 2000 sujets a diagnostiqué un SAS modéré à sévère (IAH \geq 15/h) chez 23,4 % des femmes

et 49 % des hommes (84). Ces données alarmantes nécessitent d'autres études sur d'autres populations pour être confirmées.

b) Facteurs de risques de SAS

De nombreux facteurs influent sur la prévalence du SAS, le principal étant l'obésité. Les autres facteurs de risque incluent l'âge, le sexe masculin, l'ethnie, la ménopause, certaines malformations cranio-faciales, l'obstruction nasale, les maladies endocriniennes telles que l'hypothyroïdie ou le syndrome de Cushing, le tabagisme, la consommation d'alcool ou de psychotropes, et les comorbidités cardiovasculaires.

(1) L'obésité

L'obésité est très fréquente chez l'apnéique, davantage que chez le ronfleur simple.

Dans les études européennes, l'IMC moyen des patients atteints de SAS est de l'ordre de 30-33 kg/m². Dans les études américaines il est plus élevé, aux alentours de 33-35 kg/m² (85). Dans la cohorte *the Sleep Heart Health Study*, pour un IAH entre 5 et 15/h, 41 % des sujets étaient obèses. Cette proportion augmentait avec la sévérité du SAS, jusqu'à 61 % d'obèses lorsque l'IAH était supérieur à 30/h. Dans cette même étude, le pourcentage de patients atteints d'un SAS modéré à sévère passait de 12 % pour un sujet de poids normal à 32 % en cas d'obésité.

L'obésité de type abdominale est un facteur de risque majeur de SAS : 70 % des patients ayant un SAS sont obèses et la prévalence du SAS augmente avec la sévérité de l'obésité (60 à 80 % des patients atteints d'obésité morbide ont un SAS). Etant donné l'aggravation de la pandémie d'obésité dans le monde occidental, on peut s'attendre à une augmentation parallèle de la prévalence du SAS ainsi que les autres complications liées à l'obésité (76, 83). Dans l'étude de la *Wisconsin Sleep Cohort study*, le gain de poids était un important facteur prédictif de la progression du SAS ; en effet, une prise de 10 % de sa masse corporelle entraînait une augmentation de l'IAH de 32 % et multipliait par 6 le risque de développer un SAS modéré à sévère.

Il est considéré comme admis que l'interaction entre le SAS et l'obésité n'est pas unidirectionnelle et que le SAS peut également avoir un rôle dans la genèse de l'obésité (86). Il est bien connu que la prise de poids peut être précédée par les premiers symptômes du SAS, et qu'une réduction de l'activité physique due à la somnolence excessive diurne peut entraîner une prise de poids. Une privation de sommeil et un raccourcissement du sommeil sont liés à l'obésité, particulièrement chez les enfants, par une altération de la régulation hormonale. Un certain nombre d'études ont montré un niveau élevé de leptine chez les patients atteints de SAS comparativement à des témoins appariés au poids, ainsi qu'une diminution du taux de

leptine après un traitement par pression positive continue (PPC) (87). Ceci suggère que le SAS influence le métabolisme de la leptine indépendamment des changements de poids.

Parmi les marqueurs de l'obésité, le périmètre cervical est un facteur prédictif positif d'existence d'un SAS. Un gain de 2 cm du périmètre cervical multiplierait par 1,53 le risque de développer un SAS de manière significative (88).

(2) L'âge

La prévalence du SAS augmente avec l'âge (75). Cette relation avec l'âge peut être attribuée aux dépôts de graisse péri-pharyngienne, à l'allongement du palais mou et à d'autres modifications anatomiques des structures péri-pharyngées ; la fréquence maximale intéressant la population âgée de 60 à 70 ans. Cependant, la relation entre le SAS et l'âge est complexe. En effet, on constate que si la fréquence du SAS augmente avec l'âge, sa sévérité diminue, peut-être en raison d'une mortalité plus élevée chez l'apnéique sévère ou à une adaptation cardiaque protectrice à l'hypoxémie chronique intermittente (89).

(3) Le sexe

La prédominance masculine est nette, de l'ordre de 80 à 90 % (76). Les hommes sont plus souvent adressés pour suspicion de SAS que les femmes (90). Cette tendance pourrait contribuer à un sous-diagnostic de SAS chez les femmes dans la pratique courante du fait surtout que les symptômes classiques du SAS ne sont pas toujours présents chez une femme porteuse d'un SAS (ronflement bruyant, apnées rapportées par le conjoint et somnolence diurne excessive), elles ne présentent en général qu'une fatigue, un manque d'énergie, des mictions nocturnes et des céphalées matinales.

La testostérone est responsable d'une redistribution des graisses et d'une infiltration graisseuse des tissus mous pharyngés, augmentant ainsi les forces de collapsus. De plus la testostérone augmente la sensibilité des chémorécepteurs à l'hypercapnie et donc diminue le seuil de stimulation des centres respiratoires. Ceci peut favoriser la survenue d'apnées centrales (91).

Mais le risque de SAS est également élevé chez la femme ménopausée du fait probablement de la prise de poids survenant lors de la diminution de l'imprégnation en hormones sexuelles (81). La ménopause est marquée par l'interruption de la sécrétion hormonale ovarienne entraînant une disparition de la stimulation respiratoire induite par la progestérone. Cette stimulation induite par la progestérone a été suggérée comme ayant un effet protecteur des troubles respiratoires du sommeil chez la femme en période d'activité génitale. Ainsi un fonctionnement hormonal normal pendant cette période protégerait des troubles respiratoires du sommeil. Par ailleurs, il a été montré qu'un traitement hormonal substitutif

de la ménopause protégeait du SAS (92, 93). Dans une étude de Bixler *et al.*, la prévalence du SAS (IAH ≥ 10 / h et somnolence diurne excessive) chez les femmes (entre 20 et 100 ans) a été comparée à celle des hommes (74). Le rapport des prévalences, tous âges confondus, était de 3,3 hommes pour 1 femme (3,6 % versus 1,2 % ; $p = 0,0006$). Mais en étudiant la prévalence du SAS chez les femmes, on retrouve que la prévalence chez la femme pendant sa période d'activité génitale est très faible mais pas nulle (0,6 %) et comparable à celle chez les femmes ménopausées avec un traitement hormonal substitutif (0,5 %). Il faut souligner que dans ces deux groupes de femmes, seules des patientes avec un IMC supérieur ou égal à 32,3 kg/m² étaient atteintes de SAS. En revanche, la prévalence du SAS chez la femme ménopausée non substituée est beaucoup plus importante (2,7 %) et se rapproche de celle des hommes.

(4) La génétique

Etant donné la complexité d'une pathologie telle que le SAS avec de multiples facteurs prédisposant, la vraisemblance selon laquelle le facteur génétique pourrait être le seul élément causal est extrêmement faible. Cependant, la prévalence du SAS chez des patients apparentés au premier degré présentant un SAS est de 22 à 84 % avec un odds ratio allant de 2 à 46 (94).

Chi *et al.*, ont montré dans une récente étude une hérédité des différents morphotypes faciaux influençant l'apparition du SAS (95).

Une étude cas-témoins écossaise a identifié une composante familiale importante du SAS et suggère que les différences des structures faciales sont plus importantes que l'obésité.

(5) L'ethnie

Son influence est discutée et les résultats des études contradictoires, d'autant plus que la majorité des études sur le SAS portent sur une population caucasienne. Cependant, une étude américaine montre un risque relatif de SAS plus élevé chez les américains d'origine africaine que caucasienne : le sujet noir serait atteint huit ans plus jeune que le sujet blanc (96, 97).

En Asie, il a été montré que les asiatiques avaient de plus petites VAS. Leurs voies aériennes supérieures seraient plus propices au collapsus et entraîneraient ainsi plus de SAS sévère. Des analyses céphalométriques ont révélé que les asiatiques avaient une protrusion maxillo-mandibulaire plus importante, un angle de la base du crâne plus étroit, un espace postérieur des voies aériennes plus large et un os hyoïde dans une position plus haute que les caucasiens (98, 99). La base du crâne plus étroite chez les asiatiques pourrait avoir une implication importante dans la pathogénie du SAS car celui-ci affecte particulièrement les voies aériennes supérieures surtout au niveau du nasopharynx et de l'oropharynx.

(6) La consommation alcoolique, le tabac et les somnifères

L'ingestion aiguë d'alcool influe sur la stabilité des VAS plus que l'ingestion chronique. Le mécanisme évoqué semble être davantage lié aux effets directs myorelaxants sur les muscles dilatateurs qu'à une action inhibitrice centrale.

Le rôle du tabac reste encore à démontrer car les résultats restent controversés (100). Dans l'étude de cohorte de l'université du Wisconsin sur le sommeil sur 811 patients présentant un SAS prouvé, il a été montré que les fumeurs actifs ont un risque plus élevé de SAS modéré à sévère comparé aux non-fumeurs : OR = 4,4 ; IC 95 % (1,5-13) (101). Ce résultat persiste après ajustement au sexe, à l'âge, à l'IMC, au niveau d'éducation, à la consommation quotidienne de café et à la consommation hebdomadaire d'alcool. En revanche, le sur-risque de SAS n'est pas significatif dès lors que le sujet est un ancien fumeur (OR = 1,3 ; IC 95 % (0,8-2,3)).

La consommation de benzodiazépines, de même que celles des bêtabloquants aggrave le risque de survenue d'un SAS.

(7) Les malformations crânio-faciales et l'obstruction nasale

Anatomiquement, il s'agit de facteurs de risque évidents de SAS. En effet, des anomalies crânio-faciales liées à des maladies génétiques comme les craniosténoses (syndrome d'Apert, de Crouzon et de Pfeiffer), le syndrome de Pierre Robin, le syndrome de Down et l'achondroplasie ont été reconnus comme étant associés à une forte prévalence du SAS. De même, certaines familles avec des morphologies crânio-faciales particulières dont les membres présentent un SAS ont été rapportées dans quelques études (102, 103).

Les mécanismes augmentant les résistances naso-pharyngées (déviation septale, élargissement des cornets inférieurs, inflammation allergique ou infectieuse de la muqueuse rhinopharyngée) entraînent une respiration orale et sont responsables :

- De la diminution du flux aérien nasal responsable d'une hypostimulation des récepteurs nasaux qui n'exercent plus leur rôle stimulant sur la ventilation et le tonus des muscles oropharyngés,
- D'une dépression respiratoire génératrice d'un collapsus des parties molles du pharynx dont le tonus est déjà diminué.

5. Exploration du SAS

Le motif de consultation initial chez les patients atteints d'un syndrome d'apnée du sommeil est rarement l'apnée en elle-même. Le plus souvent, il s'agit des symptômes s'y associant qui poussent les patients à consulter comme la somnolence diurne excessive et surtout les ronflements. C'est d'ailleurs le plus souvent les conjoints qui sont demandeurs d'une prise en charge et d'un traitement concernant les ronflements.

a) Examen clinique

L'examen clinique est un incontournable pré requis dans l'approche du patient présentant une suspicion de SAS. Cet examen clinique permet, en général, de distinguer :

- Le ronfleur sans SAS, parfaitement bénin médicalement parlant mais posant un grave problème social et familial ;
- Le ronfleur, apnéique, pouvant mettre en jeu son pronostic vital à court terme au travers d'un accident de la route par exemple, ou à plus long terme du fait de la majoration des risques cardio-vasculaires.

Mais attention, ce seul examen clinique peut être trompeur et faussement rassurant. En effet, l'évaluation globale du patient basée sur l'examen clinique a une sensibilité moyenne de 54 % et une spécificité de 69 %, il ne permet donc pas à lui seul d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic (104).

(1) Interrogatoire des patients atteints de SAS

Il doit être conduit avec rigueur car il permet d'orienter le malade dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques de façon logique et efficace. La présence du conjoint est très importante pour rapporter les événements nocturnes.

Dès le début de l'interrogatoire, il est important de comprendre ce qui a motivé la consultation : demande du patient, demande du conjoint et de l'entourage, somnolence diurne excessive...

Le sexe, l'âge du patient, sa profession, son mode de vie sont notés d'emblée. La date d'apparition du problème doit être recherchée et il doit être précisé si elle concorde avec une cause déclenchante. Ensuite il est important de préciser les caractéristiques du ronflement, ces précisions sont en général apportées par le conjoint : intensité, variabilité au cours de la nuit, situation dans le temps de sommeil, son caractère positionnel, sa présence en fonction des temps inspiratoires ou expiratoire ou aux deux temps, son lien avec l'ouverture buccale.

L'interrogatoire permet de rechercher des signes nocturnes en faveur d'un syndrome d'apnées du sommeil :

- La rapidité d'endormissement,
- Les réveils nocturnes avec ou sans sensation d'étouffement, avec ou sans altération du niveau de conscience,
- La transpiration nocturne, témoin de l'hypercapnie,
- Les cauchemars réguliers et effrayants, le sommeil agité tout au long de la nuit,
- La présence d'apnées constatées par le conjoint,
- L'asthénie intense dès le lever,
- Les céphalées diurnes,
- Les troubles de la libido ou les troubles de la mémoire, de la concentration et de la cognition en général.

Concernant les mictions nocturnes, il s'agit d'un excellent signe en faveur d'un SAS puisqu'il est retrouvé chez 30 % des patients atteints. Cette nycturie serait due à la sécrétion nocturne de facteur natriurétique, favorisée par la variation de la pression endothoracique.

L'un des points capitaux de l'interrogatoire est d'établir si le patient présente des signes diurnes et notamment une somnolence diurne excessive. Elle peut être évaluée par des questionnaires, des échelles d'évaluation et des tests objectifs.

Elle est d'abord recherchée par des questions simples :

- Vous endormez-vous systématiquement à la fin des repas ?
- Avez-vous une très forte envie de dormir au volant de votre voiture ?
- Vous endormez-vous lorsque vous êtes avec des amis ?
- Vous endormez-vous lorsque vous assistez à un spectacle ?
- Vous êtes-vous déjà endormi chez le coiffeur, le dentiste, dès que vous êtes assis... ?

Si une ou plusieurs réponses sont affirmatives, il convient de faire remplir un questionnaire de somnolence. Le plus fréquemment utilisé par les équipes est celui d'Epworth (cf Echelle d'Epworth).

L'importance de la somnolence diurne peut être classée en :

- Légère : épisodes de sommeil involontaire ayant peu de répercussion sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant peu d'attention ;
- Modérée : épisodes de sommeil involontaire ayant une répercussion modérée et apparaissant pendant des activités plus soutenues,
- Sévère : épisodes de sommeil involontaire ayant une répercussion importante et apparaissant lors des activités de la vie quotidienne.

Concernant l'interrogatoire plus généralisé, il est indispensable de rechercher les facteurs favorisant le ronflement tels que l'âge, les habitudes de vie, le statut pondéral, la consommation d'alcool, la prise de médicaments ou le tabagisme. Il est également essentiel de rechercher les facteurs de risque cardio-vasculaires car ils influent directement sur la

décision thérapeutique. Enfin, les antécédents médico-chirurgicaux et familiaux sont indispensables.

(2) Examen physique des patients atteints de SAS

Le premier aspect de l'examen physique du patient consultant pour suspicion de SAS est de relever des données générales telles que la corpulence du patient (obésité androïde/gynoïde avec le calcul de l'indice de masse corporelle), la qualité de son port de tête, sa réactivité, sa vigilance.

Puis un examen de la face sera effectué avec une analyse de la ventilation nasale qui sera étudiée avec attention surtout si le patient se plaint d'une obstruction nasale et/ou d'une respiration buccale, de profil sera analysée la position mandibulaire. La morphologie du cou est ensuite appréciée : un cou court est fréquemment retrouvé chez les porteurs d'un SAS. Le tour du cou est mesuré et il a été démontré, chez l'homme, qu'au-delà de 41 cm, la fréquence du ronflement est significativement plus élevée.

Puis un examen ORL est réalisé afin d'établir :

- Le score de Mallampati : score surtout utilisé par les anesthésistes, le patient reste bouche ouverte et le médecin note ce que cette ouverture lui laisse voir et ceci permet de prévoir les difficultés d'une future intubation ;
- L'état de l'hygiène bucco-dentaire ;
- La morphologie du palais ;
- La qualité de l'articulé dentaire : on utilise la classification d'Angle qui tient compte de la position relative de sixièmes molaires et des incisives centrales ;
- Le volume de la base de la langue dont l'hypertrophie réduira ou empêchera l'exposition ;
- Le volume et la morphologie des amygdales ainsi que les piliers amygdaliens ;
- L'état de la paroi postérieure de l'oropharynx.

Enfin on effectue la palpation du cou à la recherche d'une masse cervicale latérale, ou d'une anomalie thyroïdienne. Puis le fonctionnement des nerfs crâniens moteurs des VAS est également analysé.

b) Questionnaires permettant d'orienter le diagnostic de SAS

Il existe deux questionnaires standardisés utiles dans le dépistage de l'apnée du sommeil, l'un concerne le risque de SAS, l'autre évalue l'importance de la somnolence diurne. Cependant d'autres outils permettent d'évaluer le sommeil ou les symptômes diurnes, on utilise notamment des échelles visuelles analogiques sur des thèmes différents ou de simples questions à coter de 0 à 10 en fonction de l'importance des symptômes.

(1) Questionnaire de Berlin

Le questionnaire de Berlin est un questionnaire permettant d'évaluer le sommeil et ainsi d'évaluer le risque d'apnées du sommeil chez un patient. Il ne permet pas d'établir un diagnostic mais peut orienter la recherche de la pathologie.

La réponse met alors en évidence les facteurs de risque que le patient présente et les symptômes qu'il pourrait rencontrer s'il est sujet à des apnées du sommeil. Ce questionnaire propose trois catégories de questions :

- La première : cinq questions concernant les symptômes nocturnes et notamment sur le ronflement et sur les apnées éventuellement constatées par le conjoint ;
- La deuxième : trois questions concernant les symptômes diurnes et surtout la somnolence diurne excessive ;
- La troisième : deux questions, l'une sur la présence ou non d'hypertension artérielle et l'autre sur l'IMC (inférieur ou supérieur à 30 kg/m²).

Pour calculer le score, certaines réponses à chaque question sont considérées comme positives. La catégorie 1 est positive s'il existe au moins deux réponses positives parmi les cinq questions, la catégorie 2 est positive s'il existe au moins deux réponses positives sur les trois questions et la catégorie 3 est positive en cas d'HTA et/ou d'IMC supérieur à 30. Pour le résultat final, si au moins deux des trois catégories sont positives, il y a une forte probabilité d'apnée du sommeil. Sa sensibilité est de 86 % et sa spécificité de 77 %.

(2) Echelle d'Epworth

L'échelle d'Epworth est un questionnaire qui recherche la tendance à s'endormir dans huit situations définies. Si le sujet s'endort à « chaque fois » que la situation se présente, coter 3, s'il s'endort « souvent » coter 2, s'il s'endort « parfois » coter 1, et si la réponse est « jamais » la cotation est 0. Le score d'Epworth est donc compris entre 0 et 24. Un total supérieur à 10 signe une somnolence subjective (Figure 18).

Choisissez dans l'échelle suivante le nombre le plus approprié à chaque situation :

0 = ne somnolerait jamais

1 = faible chance de s'endormir

2 = chance modérée de s'endormir

3 = forte chance de s'endormir

Situation	Probabilité de s'endormir			
	0	1	2	3
Assis en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis, inactif, dans un endroit public (au théâtre, en réunion)	0	1	2	3
Comme passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé l'après-midi pour se reposer quand les circonstances le permettent	0	1	2	3
Assis en train de parler à quelqu'un	0	1	2	3
Assis calmement après un déjeuner sans alcool	0	1	2	3
Dans une auto immobilisée quelques minutes dans un encombrement	0	1	2	3

Score =

Score : On admet en général qu'un score supérieur à 10 est le signe d'une somnolence diurne excessive.

Figure 18 : échelle d'Epworth.

Ce questionnaire permet de départager de manière assez efficace les patients présentant un ronflement simple d'un patient avec un réel SAS, sa sensibilité va de 66 à 93,5 % et sa spécificité de 48 à 100 %.

(3) Autres

Plusieurs autres outils sont disponibles afin de dépister les patients à risque de présenter un SAS.

L'un de ces outils est le *STOP* incluant l'évaluation du ronflement, de la fatigue, des apnées nocturnes constatées par le conjoint et la pression artérielle. Le *STOP-BANG* ajoute au précédent l'IMC, l'âge, la circonférence cervicale et le sexe.

D'autres outils permettent aux patients d'auto-évaluer le ronflement, la fatigue, le sommeil etc... grâce à des échelles visuelles analogiques. Ces outils sont utiles afin d'orienter les examens complémentaires.

c) *Enregistrement ventilatoire*
(1) Polygraphie ventilatoire nocturne

C'est l'examen de base qui permet de recueillir de nombreux paramètres au cours du sommeil. Il peut être réalisé à domicile après installation d'un matériel portatif mis en place par l'équipe médicale ou en hospitalisation.

Le but de cet examen est de permettre le diagnostic des SAS. Cependant, étant dépourvu d'enregistrement de l'électro-encéphalogramme, des mouvements oculaires et d'électromyogramme de la houppe du menton, il est théoriquement incapable de différencier les stades du sommeil, et donc de mettre en évidence les micro-éveils et les troubles du sommeil d'origine centrale. Malgré cela, certains signes indirects de micro-éveils peuvent être retrouvés au cours d'une simple polygraphie ventilatoire, et ont une bonne valeur d'orientation, surtout confrontés à la clinique.

(a) Paramètres enregistrés lors de la polygraphie

Mesure du flux aérien : Elle permet de repérer les apnées et les hypopnées grâce à des lunettes nasales (Figure 20) qui mesurent les variations de pression induites par la turbulence de l'air au voisinage des orifices nasaires en inspiration ou en expiration.

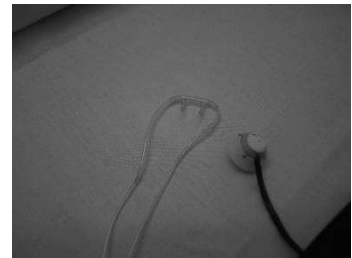


Figure 20 : lunettes nasales et microphone.

Mesure des efforts respiratoires : Cette mesure est nécessaire



Figure 19 : sangles thoracique et abdominale

pour déterminer si les apnées-hypopnées sont liées ou non à une obstruction de la voie aérienne (différenciation des apnées centrales, mixtes et obstructives). On utilise pour cela des sangles (Figure 19) placées au niveau du thorax et de l'abdomen permettant de mesurer les variations de longueur des périmètres thoraciques et abdominaux.

Mesure de la saturation en oxygène : La mesure de la saturation en oxygène se fait par la mise en place d'un oxymètre au bout du doigt du patient. L'oxymètre (Figure 21) permet de définir :



Figure 21 : oxymètre

- Un index de désaturation, traduisant le nombre de désaturations par heure d'enregistrement,
- Le temps de sommeil passé sous 90 % de saturation,
- Les hypopnées.

Une désaturation est significative si elle est supérieure à 3 %.

Mesure de l'intensité acoustique du ronflement : Elle est faite par un microphone (Figure 22) mis en place en regard du larynx. Elle permet d'apprécier objectivement le niveau sonore du ronflement en dB.



Figure 22 : microphone

Enregistrement de la position du corps : La position du corps est très intéressante pour connaître et tenter d'isoler la proportion de ronflements positionnels. Cette connaissance indique souvent un simple traitement postural qui permet, sans risque, de réduire considérablement la gêne.

(b) Déroulement de la polygraphie ventilatoire



Figure 23 : déroulement de la polygraphie ventilatoire nocturne

Les différents capteurs (Figure 23) sont mis en place par l'équipe médicale et sont reliés à un appareil enregistreur portatif. L'appareillage est relativement facile à supporter et l'on demande au patient de passer une nuit de sommeil aussi normale que possible. Le lendemain,

les données sont récupérées puis confiées au praticien spécialiste du sommeil ou pneumologue chargé de l'analyse et l'interprétation des données.

(c) Expression des résultats

L'enregistrement doit être relu par le spécialiste, ce qui permet de ne retenir que les phases de sommeil significatives et de vérifier l'éventuelle nature obstructive des apnées. Les résultats ne sont significatifs que si l'enregistrement a duré au moins six heures.

Le chiffre le plus important dans l'interprétation des résultats est l'IAH car il permet de faire le diagnostic de SAS. C'est le nombre d'apnées et d'hypopnées enregistré par heure de sommeil. Mais cet indice est calculé par heure d'enregistrement et non par heure de sommeil, il est donc sous-estimé.

L'autre chiffre important est le nombre de désaturations par heure de sommeil et surtout le temps passé en-dessous de 90 % de saturation en oxygène.

(2) Polysomnographie

Dans la grande majorité des cas, les résultats de la polygraphie ventilatoire nocturne confrontés aux données cliniques permettant de porter le diagnostic de SAS, est suffisant pour proposer une thérapeutique adaptée.

Parfois, l'examen n'est pas suffisant pour conclure :

- Soit parce que, d'emblée, des signes d'une « maladie du sommeil » ont été repérés ;
- Soit parce que les résultats de la polygraphie ventilatoire la font suspecter ou sont incomplets pour conclure avec certitude ;
- Soit parce qu'un traitement prescrit n'apporte pas l'amélioration attendue ;
- Soit encore parce qu'il existe une contradiction entre la clinique et les données de la polygraphie ventilatoire.

Dans ces situations, il est nécessaire de proposer une exploration du sommeil ou polysomnographie.

La polysomnographie est l'examen de référence mais est un examen complexe et coûteux. Il nécessite un matériel imposant ainsi qu'un personnel formé spécialisé. Il ne peut être réalisé qu'en milieu hospitalier dans des laboratoires du sommeil spécialisés. Du fait des nombreux capteurs nécessaire, la position de sommeil en décubitus dorsal est quasi obligatoire, le sommeil est souvent perturbé. C'est donc la polygraphie ventilatoire qui est recommandée en première intention.

En plus des paramètres enregistrés lors de la polygraphie ventilatoire nocturne, la polysomnographie comprend (Figure 24) :

- Un électro-encéphalogramme : il permet de définir les stades du sommeil grâce à des électrodes qui enregistrent l'activité cérébrale. On peut ainsi différencier les stades du sommeil lent et le sommeil paradoxal.
- Un électro-oculogramme : il est obtenu en plaçant une électrode au niveau de la paupière supérieure. Il est indispensable pour reconnaître les stades de sommeil en repérant les mouvements des yeux : sommeil lent, mouvements oculaires lents (non-REM) et sommeil paradoxal, mouvements oculaires rapides (REM).
- Un électro-myogramme : des électrodes placées sous le menton, il permet d'enregistrer le tonus musculaire et de participer ainsi à la définition des stades du sommeil. Par des électrodes placées sur le jambier antérieur, il permet de repérer le syndrome des jambes sans repos.
- Un électro-cardiogramme.
- Un enregistrement de la position et des mouvements du patient : par l'utilisation des caméras infrarouges.



Figure 24 : enregistrement polysomnographique

Le médecin du sommeil interprète les données pour définir les stades du sommeil suivant des critères spécifiques et repérer les micro-éveils. On peut ainsi interpréter les paramètres respiratoires en fonction des stades du sommeil et préciser au mieux l'IAH en fonction du temps réel de sommeil et non une approximation en fonction de la durée de l'enregistrement (Figure 25).

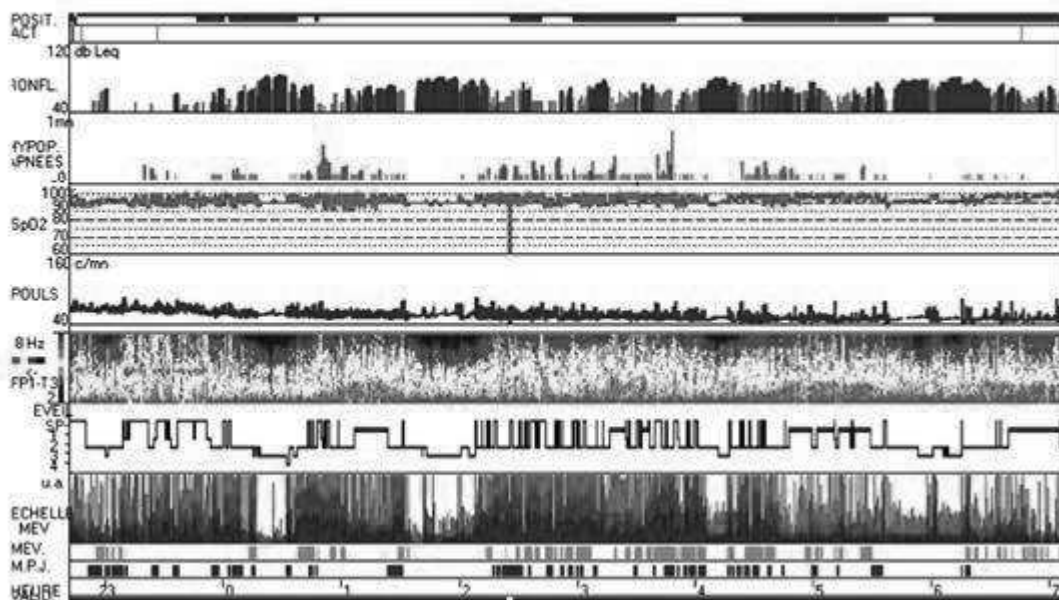


Figure 25 : analyse de la polysomnographie

d) *Autres examens complémentaires utilisés pour le diagnostic de SAS*
 (1) Imagerie

L'imagerie permet d'explorer les sites potentiellement obstructifs de la filière aérienne si une pathologie des parties molles ou osseuses est suspectée.

Le scanner permet de mesurer la surface de la lumière pharyngée, à différentes hauteurs, d'apprécier l'épaisseur des parties molles, de la base de la langue et même de comparer ces valeurs au repos et en effectuant des manœuvres simulant la position nocturne du pharynx :

- Manœuvre de Muller, bouche fermée, inspiration profonde par le nez en relâchant le voile ;
- Manœuvre de Valsalva, bouche fermée, nez bouché, souffler l'air vers les trompes d'Eustache à glotte fermée.

L'IRM permet aussi d'étudier le pharynx différenciant mieux le tissu graisseux. On peut repérer la position de l'os hyoïde, calculer la surface de la base de la langue, ce qui pourrait avoir un intérêt si une chirurgie de l'os hyoïde ou de la base de la langue était envisagée.

Ces examens n'ont que peu d'utilité en pratique quotidienne et ils ne font en aucun cas partie du bilan de routine. Ils peuvent être utiles pour une évaluation préopératoire d'une chirurgie du SAS.

(2) Biologie

Les analyses biologiques permettent essentiellement de rechercher une pathologie thyroïdienne (surtout une hypothyroïdie) ou un syndrome métabolique présent chez 25 % des hommes de plus de 40 ans et chez 20 % des femmes.

6. Traitement du SAS

Les thérapeutiques proposées aux patients présentant un syndrome d'apnée du sommeil sont multiples. Elles associent à des degrés divers des méthodes médicales et chirurgicales.

a) Règles hygiéno-diététiques

La prise en charge du patient présentant un syndrome d'apnée du sommeil commence avant tout par une prise en charge hygiéno-diététique. Ces règles doivent être proposées en première intention avant toute autre proposition plus contraignante.

(1) Amaigrissement

Il est de constatation quotidienne que la prise de poids augmente le ronflement tandis que l'amaigrissement le diminue. Cependant, de nombreux patients dont l'IMC est normal sont ronfleurs et/ou apnéiques et parfois l'amaigrissement n'est pas suivi d'une amélioration du nombre d'apnées par heure.

La perte de poids est tout de même indispensable chez tout patient présentant un SAS surtout si à l'interrogatoire les variations de poids sont associées à une modification des symptômes tels que les ronflements, les réveils nocturnes ou la somnolence diurne excessive. Chez les patients obèses, la réduction pondérale significative est associée à une amélioration de la sévérité des apnées du sommeil et est corrélée à la diminution de l'infiltration graisseuse pharyngée (105), ainsi, chez certains patients, la VPPC n'est plus justifiée.

La mise place d'une prise en charge nutritionnelle ne doit pas cependant retarder le traitement du SAS. L'efficacité à court terme des régimes est satisfaisante, en revanche, à long terme, le taux d'échec est très important, voisin de 95 % à 5 ans. La guérison est exceptionnelle (dans l'étude de Foster : 3 des 264 patients randomisés pour une prise en charge médicale encadrée de la perte de poids versus conseils diététiques) (106). Cette constatation a justifié de proposer un traitement chirurgical de l'obésité dans les apnées du sommeil chez les patients en obésité morbide (IMC > 40 kg/m²). Plusieurs études ont prouvé son efficacité sur la réduction des événements respiratoires du SAS.

Chez l'obèse, il a été étudié l'efficacité du traitement de réduction pondérale comparée à la ventilation par pression positive continue (VPPC) et à l'association des deux. Les résultats montraient que la réduction pondérale d'environ 7 kg et l'association des deux thérapeutiques étaient associées à l'amélioration des facteurs étudiés (taux sanguin de CRP, l'insulinorésistance, la triglycémie), alors que le traitement par VPPC seul ne l'était pas. Dans les trois groupes, la tension artérielle était améliorée (107).

Peppard *et al.*, ont montré qu'une réduction pondérale de 10 % entraînait une diminution de l'IAH de 26 à 32 % (108).

(2) Réduction de la consommation des dépresseurs respiratoires, tabac et alcool

La population française est la plus grosse consommatrice de benzodiazépines au monde. L'effet dépresseur respiratoire en est souvent méconnu des utilisateurs, et c'est souvent pour traiter les troubles du sommeil qu'elles sont utilisées, alors que leur emploi peut les majorer.

Les antidépresseurs et les hypnotiques majorent également le ronflement et le SAS, mais les patients ronfleurs sont souvent déprimés. Il y a donc là un maniement délicat de ces thérapeutiques et qui doit être précautionneux.

La consommation occasionnelle ou quotidienne d'alcool favorise le ronflement. La prise en charge du SAS est une bonne occasion de faire prendre conscience au patient de l'excès de sa consommation et de ses dangers.

Le tabac est également déconseillé pour la prise en charge du ronflement et du SAS. Il ne faut cependant pas promettre une disparition du ronflement en cas d'arrêt du tabac.

b) *Traitement postural du SAS*

La responsabilité de la posture dans la genèse de certains ronflements et/ou de SAS n'est plus à démontrer. En effet, l'aggravation lors du sommeil sur le dos est souvent rapportée. Lors de la polysomnographie on peut observer l'effet de la position sur les apnées du sommeil. On constate que, chez la moitié des apnéiques, l'IAH est deux fois plus élevé sur le dos, on parle alors de SAS positionnel.

La survenue du ronflement lorsque le patient est allongée sur le dos est en faveur d'une origine vélaire ou linguale. Le caractère positionnel du SAS est plus fréquent chez le jeune ronfleur, et chez les non obèses : c'est donc chez eux que le traitement postural a le plus d'intérêt.

La thérapie posturale est apparue dans les années 1980 comme traitement conservateur du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (109). Plus récemment, en utilisant des critères spécifiques, le SAS positionnel a été objectivé chez les patients présentant un SAS dépendant de la position de sommeil. Environ 53 à 56 % de la population présentant un SAS ont en fait un SAS positionnel (110, 111).

Plusieurs systèmes ont été proposés : coudre une balle de tennis dans le dos de la veste de pyjama (Figure 26), prévoir une sonnerie ou un appareil vibrant qui s'allume si la position dorsale est maintenue quelques secondes. Ces systèmes sont efficaces mais très inconfortables et donc avec une observance très limitée.



Figure 26 : thérapie positionnelle

c) *La ventilation à pression positive continue (VPPC)*

La respiration nocturne à pression positive ou VPPC s'est imposée depuis 20 ans comme le traitement de référence et de première intention du SAS. Elle a été décrite initialement par Sullivan en 1981. Elle consiste à insuffler de l'air en surpression dans les voies respiratoires permettant ainsi de vaincre la résistance au passage de l'air. Elle agit donc comme une attelle pneumatique empêchant l'obstruction récurrente des voies aériennes supérieures.

Il s'agit de l'air ambiant de la pièce où se trouve le dormeur qui est délivré en surpression par un appareillage électrique, devenu de plus en plus compact et silencieux grâce aux avancées technologiques. Une humidification de cet air insufflé est souvent nécessaire pour contrebalancer l'effet d'assèchement des muqueuses.

(1) Indication de traitement par VPPC

La mise en place de la VPPC est recommandée par la société de pneumologie de la langue française en cas d'IAH supérieur ou égal à 30 / h, ou si supérieur ou égal à 15 / h associé à une somnolence diurne excessive (112).

Les données de la littérature concernant les SAS légers à modérés ne permettent pas d'établir de recommandation sur l'intérêt d'une VPPC dans cette population (113).

Après l'introduction de la ventilation nocturne on peut observer (114) :

- L'efficacité immédiate de la VPPC sur les apnées et hypopnées ;
- La ré-augmentation de la fraction d'éjection cardiaque gauche après trois semaines d'utilisation ;

- La diminution de l'hypertension artérielle après quatre semaines d'utilisation ;
- La ré-augmentation de l'espace pharyngé et la diminution du volume de la langue ;
- La diminution du risque cardiovasculaire après six semaines d'utilisation.

En France, le matériel de ventilation nocturne est inscrit sur la liste des prestations remboursables, parue au journal officiel du 6 septembre 2003.

La VPPC est prise en charge par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie si et seulement si le prescripteur a respecté les critères de mise sous traitement.

Le patient doit présenter un SAS sévère avec :

- Une somnolence diurne ;
- Au moins trois des six signes cliniques de la liste suivante :
 - Ronflement ;
 - Céphalées matinales;
 - Nycturie ;
 - Hypertension artérielle ;
 - Troubles de la libido ;
 - Troubles de la vigilance, indice d'Epworth supérieur ou égal à 11 ;
- Associés :
 - A l'enregistrement polygraphique ventilatoire ou polysomnographique, un IAH > 30/h;
 - Ou, si l'IAH est inférieur à 30, au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil en rapport avec une augmentation de l'effort respiratoire documenté.

Le renouvellement impose une consultation dans les cinq mois suivant la prescription initiale et une consultation annuelle ensuite. Le médecin prescripteur jugera de l'efficacité clinique et de l'observance du traitement pour renouveler la prescription.

(2) Modalité de la mise en place de la VPPC

La pression d'insufflation doit être la plus faible possible. Elle varie selon chaque patient et elle est déterminée en début de traitement : c'est la « titration ».

La pression d'insufflation est comprise entre 5 et 20 cm d'eau au niveau des voies aériennes supérieures. Le débit varie de 20 à 60 litres par minute. Pour limiter les variations de pression au cours du cycle respiratoire, le débit d'air fourni par la machine diminue à l'expiration et augmente à l'inspiration. Pour éviter la ré-inhalation du CO₂ expiré, le masque comporte une valve expiratoire.

L'air est insufflé de façon étanche sur le visage grâce à un harnais réglable fixant, soit :



Figure 28 : masque nasal

- Un masque nasal, le plus souvent ;
- Un masque bucco-nasal, plus difficile à supporter mais utile si les voies nasales sont obstruées ;



Figure 27 : masque bucco-nasal

- Des embouts nasaux sans masque, mécaniquement plus instables mais injectant l'air sans aucun contact cutané.



Figure 29 : embouts nasaux sans masque

Schématiquement, il existe trois types d'appareils de VPPC :

- A pression fixe ;
- A double pression, où le technicien peut régler séparément la pression inspiratoire et la pression expiratoire ;
- Autopiloté, où la machine s'adapte à chaque instant aux résistances qui sont en fait variables au cours d'une même nuit ou d'une nuit à l'autre, ce dernier type d'appareil étant de réglage plus délicat.

Les appareils sont conçus pour détecter en continu les différents événements respiratoires afin de soumettre les VAS à la pression minimale nécessaire à la correction de ces événements.

L'appareil est muni d'un système d'enregistrement des données. Ainsi, le thérapeute et le technicien peuvent savoir quelle a été la pression d'insufflation au cours de la nuit, repérer les éventuelles fuites, connaître la durée d'utilisation du système. C'est aussi par analyse de toutes les données enregistrées que le médecin pourra qualifier le SAS et son amélioration sous machine.

Le patient est tenu d'utiliser la ventilation nocturne au moins 3 heures par nuit, chaque nuit.

(3) Efficacité de la VPPC

Théoriquement, il n'y a pas d'échec possible à ce traitement puisque, quelle que soit la résistance au passage de l'air et son siège, la machine peut s'y adapter. L'effet est donc immédiat, si la pression est suffisante pour lever l'obstacle. C'est un traitement permanent qui n'a d'effet que tant qu'il est appliqué.

L'efficacité concerne l'ensemble des symptômes nocturnes et diurnes du SAS, surtout la vigilance diurne, les troubles cognitifs et la morbidité cardiovasculaire. L'amélioration de symptômes est d'autant plus facilement perçue par le patient que le SAS est initialement sévère.

Le traitement par VPPC est considéré comme efficace lorsqu'est observée une disparition des symptômes associée à une observance minimale de 3-4 heures par nuit avec une normalisation de l'IAH et de l'index de désaturation sous VPPC.

Sa mise en place et son observance entraîne outre la diminution de la somnolence diurne excessive, une amélioration significative de l'hypertension artérielle (115, 116) et une amélioration de l'insulinorésistance (117).

L'éducation thérapeutique du patient au fonctionnement de la machine est fondamentale. L'éducation commence par l'explication de l'éventuelle gravité des symptômes du SAS et surtout de la somnolence diurne. Malgré les efforts pour convaincre, 10 à 20 % des patients refusent d'emblée la VPPC et 30 à 50 % de ceux qui l'ont acceptée l'abandonnent sur le long terme.

(4) Effets indésirables

L'effet indésirable le plus important du traitement par VPPC est son caractère contraignant. Pour les contraintes les plus évidentes, on citera :

- L'acceptation psychologique d'un appareillage à vie ;
- L'obstacle évident à la sexualité ;
- Le bruit de la machine, de plus en plus atténué mais actuellement, au minimum 30 dB ;
- L'encombrement de l'appareillage, de plus en plus faible mais à ce jour environ 3 kg au minimum ;
- La gêne au port du masque ;
- La claustrophobie éventuelle ;
- Le coût de la location s'il n'est pas pris en charge par la collectivité.

Cependant, ces contraintes sont acceptées dès que l'utilisateur a perçu un confort et un mieux-être diurne.

Les effets secondaires concernent surtout les lésions cutanées dues au port du masque. En effet, il est nécessaire d'obtenir une étanchéité pour éviter les fuites et, de ce fait, l'application cutanée doit être forte.

Il est également fréquemment rapporté un assèchement des voies aériennes, des rhinites, observées chez près de 50 % des patients traités.

Ces inconforts peuvent être améliorés par des changements de type de masque, une humidification de l'air insufflé, un traitement nasal anti-inflammatoire, une cautérisation des cornets inférieurs.

d) Orthèse dentaire

Les orthèses utilisées dans le traitement du ronflement sont principalement les orthèses d'avancée mandibulaire (118) (Figure 30). Elles représentent l'alternative mécanique de la VPPC.

Le principe d'action des OAM est de provoquer puis maintenir une avancée de la mandibule par rapport au maxillaire supérieur au cours de la nuit. Cette avancée entraîne un étirement des muscles qui sont directement insérés sur la mandibule mais aussi, par l'intermédiaire de l'os hyoïde, des autres muscles du plancher et de la base de langue. Ainsi, on libère de l'espace rétro-basilingual, en même temps que l'on étire le muscle palato-glosse, libérant aussi de l'espace rétro-vélaire. On a ainsi augmenté le volume des voies aériennes supérieures.

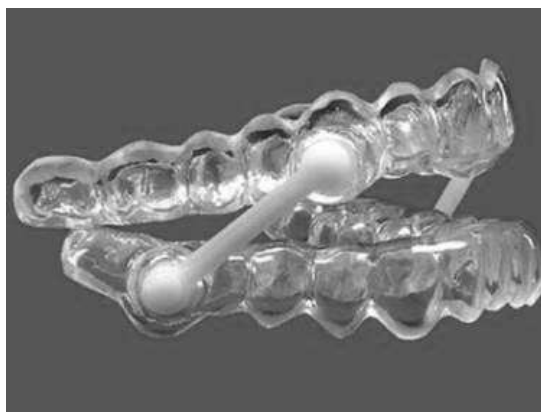


Figure 30 : orthèse bibloc

L'avancée mandibulaire est obtenue par un décalage contrôlé entre une gouttière qui prend appui sur les dents du maxillaire supérieur et une autre gouttière sur celles de la mandibule. Certaines orthèses incluent un système qui attire la portion mobile de la langue vers l'avant en la maintenant ainsi par des forces de succion. Elles sont plus difficiles à supporter et pour cette raison sont peu utilisées.

Le port d'orthèses n'est possible que si les points d'appui sont suffisants et de bonne qualité. En France, la prise en charge est assurée pour le traitement des SAS sévères, IAH > 30/h ou entre 5 et 30/h associés à une somnolence diurne sévère. Elle l'est également en deuxième intention après refus ou échec de la VPPC.

L'efficacité des OAM est démontrée sur le ronflement mais de manière inconstante sur les apnées du sommeil (avec une réduction de l'IAH d'au moins 10 points). L'efficacité sur la somnolence est contestée. Il faut l'utiliser pour des syndromes d'apnées modérés, en

l'absence d'obésité, plutôt chez des malades présentant un trouble de l'articulé, un rétrognathisme ou une hypertrophie de la base de la langue.

e) *Traitement chirurgical du SAS*

A côté de la VPPC et des orthèses mandibulaires, la chirurgie offre une troisième voie thérapeutique. Elle répond à deux concepts :

- Soit augmenter le calibre des voies aérodigestives supérieures, en réduisant le volume des tissus mous ou en modifiant la géométrie des structures osseuses sur lesquelles ils s'insèrent ;
- Soit modifier les constantes physiques des éléments potentiellement vibrants en augmentant leur rigidité.

De très nombreuses techniques ont été décrites selon le siège anatomique concerné.

- L'amygdalectomie : une simple amygdalectomie peut produire rapidement d'excellents résultats, surtout chez l'enfant où une hypertrophie amygdalienne peut être la cause d'un SAS.
- L'uvulo-palato-pharyngoplastie (Figure 31) : résection de l'uvule, d'une partie du voile du palais et une amygdalectomie. L'intervention est indiquée pour le traitement du ronflement simple et pour celui du SAS modéré à voile long.
- L'uvulo-vélectomie laser : elle consiste à raccourcir la luette, parfois le bord inférieur du voile. L'efficacité sur le ronflement simple est bonne à trois mois (de l'ordre de 80 %), mais ne serait plus que de l'ordre de 50 % à un an et de 36 % entre cinq et huit ans. L'efficacité sur le SAS reste controversée.
- Radiofréquence vélaire : elle consiste à placer une électrode dans les tissus du voile du palais et d'envoyer un courant de très haute fréquence, de 0,5 à 4 mégahertz, et de faible intensité. Il en résulte une élévation de température de 47° à 100°C qui provoque une modification de la structure des tissus, en le rigidifiant progressivement. L'efficacité sur le ronflement est bonne mais l'efficacité sur le SAS est partielle.

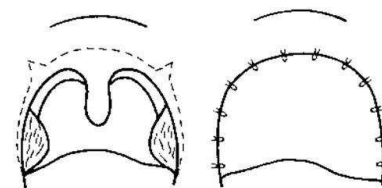


Figure 31 : uvulo-palato-pharyngoplastie

Le nez, en lui-même, n'est pas le lieu de la genèse d'un ronflement et/ou d'un SAS. Il intervient cependant dans la pathologie par obstruction dont il peut être le siège, majorant ainsi les symptômes. Par ailleurs, c'est l'obstruction nasale qui peut parfois expliquer l'intolérance au masque de VPPC.

L'obstruction peut être purement mécanique, en rapport avec une déformation le plus souvent septale, ou biologique due à un dérèglement du fonctionnement des cornets.

En fonction du lieu de l'obstruction, le praticien ORL pourra alors proposer divers traitements :

- Traitement médical : anti-inflammatoires locaux ou généraux permettant de diminuer l'obstruction par diminution de la congestion nasale et d'améliorer la tolérance de la VPPC,
- Septoplastie,
- Turbinectomie : elle consiste à réduire le volume du cornet concerné par radiofréquence, cautérisation laser ou chimique, ou chirurgicale,
- Plastie narinaire : les narines sont un lieu fréquent d'obstruction à une ventilation nasale de bonne qualité. Les dilateurs narinaires peuvent aussi aider à poser un diagnostic et parfois apporter une réelle amélioration de la ventilation diurne et nocturne.

Les chirurgies maxillo-mandibulaires et linguales s'adressent avant tout aux SAS sévères et ne constituent en rien un traitement du ronflement simple.

Ces chirurgies sont lourdes, s'adressent à des patients souvent obèses et aux facteurs de risque cardio-vasculaires élevés, les exposant à une morbidité postopératoire importante et nécessitant une surveillance intense.

Il existe plusieurs techniques possibles :

- Chirurgie d'antériorisation de la base de langue,
- Chirurgie d'avancée bi maxillaire : technique permettant à l'ensemble des structures molles de se déplacer en bloc vers l'avant, libérant l'espace aérien en arrière, sans modification de l'articulé. Son efficacité est constante et le taux de succès dépasse les 85 %. Elle est indiquée chez les patients de moins de 65 ans, présentant un SAS sévère, refusant la VPPC et ne présentant pas de risque anesthésique majeur,
- Chirurgie de réduction de la base de langue,
- Trachéotomie : traitement efficace à coup sûr. C'est le traitement de dernier recours aux SAS sévères échappant aux autres traitements.

7. Complications du SAS

Le SAS est devenu en une vingtaine d'années un réel problème de santé publique du fait des complications et des comorbidités qui y sont associées et de l'augmentation de son incidence principalement du fait de l'augmentation de l'incidence de l'obésité. Il est maintenant bien connu que le SAS est un facteur de risque indépendant de complications cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, l'ischémie myocardique, les accidents vasculaires cérébraux et les troubles métaboliques. Il peut également aggraver le pronostic d'une pathologie cardiovasculaire préexistante.

a) Mortalité

Les principales études longitudinales récentes sont en faveur du risque de surmortalité cardiovasculaire du SAS sévère non traité, en particulier chez les sujets jeunes. Dans une étude coréenne sur la mortalité des patients atteints de SAS, après un suivi de 61,4 mois (entre 34 et 106 mois), 69 décès (3,08 %) étaient survenus. Après ajustement à l'âge, au sexe, à l'IMC, à l'hypertension, aux pathologies cardiovasculaires, et aux antécédents de crises cardiaques, le RR de décès toutes causes confondues entre le groupe avec un SAS sévère et le groupe sans SAS était de 2,47 ; IC 95 % (1,09-5,57) ; $p = 0,03$ (119).

Dans une étude australienne de 2008, *the Busselton Health Study*, il avait été étudié une cohorte depuis 1990 afin de déterminer la prévalence du SAS. Parmi cette cohorte, les patients SAS avaient été suivis pendant 13,4 ans et leur décès avait été enregistré. Il avait été ainsi montré que le SAS modéré à sévère était un facteur de risque indépendant de mortalité avec un RR de 6,24 ; IC 95 % (2,01-19,39), au contraire le SAS léger n'en était pas un. Après 20 ans de suivi de cette même cohorte, il a été montré que le SAS modéré à sévère était un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues (RR = 4,2 ; IC 95 % (1,9-9,2)), de mortalité due au cancer (RR = 3,4 ; IC 95 % (1,1- 10,2)), d'incidence du cancer (RR = 2,5 ; IC 95 % (1,2-5,0)) et de crise cardiaque (RR = 3,7 ; IC 95 % (1,2-11,8)) (120).

Parallèlement, aux Etats-Unis, après 18 ans de suivi de *the Wisconsin Sleep Cohort*, le *Hazard Ratio* de décès dû au SAS sévère était de 3,0 ; IC 95 % (1,4-6,3) comparé aux patients sans SAS. Après l'exclusion de patients traités par PPC, il était de 3,8 ; IC 95 % (1,6-9,0).

Les décès liés au SAS sont significativement plus fréquents au cours de la nuit.

Les accidents de la circulation et ceux survenant au cours du travail participent à la surmortalité associée au SAS (121).

b) *Complications liées à l'hypersomnolence diurne*

Du fait de l'hypersomnolence diurne, le risque d'accident de la circulation est significativement augmenté (risque important pour des patients ayant une profession à risque telle que les chauffeurs routiers). Ceci a donné lieu à une législation spécifique pour cette catégorie professionnelle réglementant le renouvellement du permis de conduire en fonction de la présence d'un SAS et de l'efficacité de son traitement (arrêté du 21 décembre 2005).

En Grande-Bretagne, les accidents de la route liés à une somnolence diurne excessive (dont le SAS est la principale cause) représentent entre 15 % et 20 % de tous les accidents et plus de 23 % des décès et des blessures graves (122).

c) *Complications cardiovasculaires du SAS*

Au cours de la nuit, les patients porteurs d'un SAS présentent des variations permanentes de leurs paramètres hémodynamiques. Par rapport aux sujets normaux, sont concernés :

- Le rythme cardiaque : le plus souvent tachycardie répondant à l'hypoxémie, ou bradycardie en fin d'apnée chez les patients avec un SAS sévère. Il peut exister également une tachyarythmie par fibrillation auriculaire (FA).
- La pression artérielle : elle chute normalement au cours de la nuit mais reste à des niveaux élevés, surtout la tension artérielle diastolique chez l'apnéique : sur le tracé de holter, une absence de diminution de la pression artérielle au cours de la nuit doit faire évoquer le diagnostic.
- La teneur en O₂ et CO₂ du sang artériel : l'hypoxémie et l'hypercapnie sont en lien direct avec l'interruption du flux respiratoire.
- La pression artérielle pulmonaire, oscillant lors d'apnées suivies de reprise ventilatoire.
- Le débit sanguin cérébral est réduit d'autant plus que l'apnée est longue et désaturante.

(1) SAS et Hypertension artérielle

Les preuves les plus puissantes que le SAS joue un rôle indépendant sur les pathologies cardiovasculaires sont les études étudiant la relation entre les SAS et l'HTA. L'HTA est présente chez environ la moitié des patients atteints de SAS ; et inversement, un SAS est observé chez près de 30 % des patients hypertendus. Les mécanismes principaux à l'origine de cette HTA sont l'hyperactivité sympathique nocturne contemporaine des apnées et l'altération du fonctionnement de l'endothélium, qui augmentent les résistances vasculaires périphériques.

Parmi de nombreuses études sur le sujet, l'étude de Nieto *et al.*, une étude transversale sur 6000 Nord-Américains, a montré que les sujets présentant un trouble respiratoire du sommeil

sévère avaient un odds ratio de 1,37 ; IC 95 % (1,03-1,83) pour l'HTA après ajustement aux facteurs confondants en comparaison avec les sujets sans SAS (123). Dans l'étude de Lavie *et al.*, la prévalence de l'HTA augmente avec l'IAH : 23 % pour un IAH inférieur à 10/h, 36 % pour un IAH entre 10 et 30/h, 46 % pour un IAH supérieur à 30/h (124).

Des données européennes récentes soulignent cette association et suggèrent que l'hypoxémie intermittente pourrait être un facteur clé d'HTA ; parmi 11900 participants à une étude européenne (*the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study*), les indices de sévérité du SAS et notamment l'index de désaturation, sont des puissants facteurs prédicteurs d'HTA (125).

(2) SAS et complications cardiaques

Insuffisance coronarienne

Dans la *Sleep Heart Health study*, sur environ 6000 participants, la proportion de symptômes d'insuffisance coronarienne rapportée par les patients eux-mêmes était de 9 % pour les SAS léger et pouvait aller jusqu'à 19 % pour les SAS sévère ; le SAS était associé à un risque relatif de maladie coronarienne de 1,27. Cependant, il n'a pas été démontré que la présence et la sévérité d'un SAS pouvait être utilisée comme facteur prédictif indépendant d'un syndrome coronarien ultérieur.

Une faible relation entre le SAS et l'incidence des pathologies coronariennes a pu être observée dans une cohorte de 4422 Nord-Américains avec une médiane de suivi de 8,7 ans. Dans cette cohorte, le SAS sévère était un facteur prédictif de développer une insuffisance coronarienne symptomatique mais cette relation n'avait été mise en évidence que chez les hommes âgés de 70 ans ou moins avec un risque relatif de 1,68 ; IC 95 % (1,02-2,76). Il a été observé cette même relation (RR 1,46 ; IC 95 % (1,14-1,86)), avec des résultats identiques après 18 ans de suivi dans la *Wisconsin Sleep Cohort study* (126).

Insuffisance cardiaque

Le SAS a une forte prévalence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (127). Lors de l'analyse de la cohorte *Sleep Heart Health study*, il a pu être mis en évidence que le SAS sévère (IAH \geq 30) était associé à une augmentation de la probabilité de développer une insuffisance cardiaque, et ce avec un odds ratio ajusté de 2,2 ; IC 95 % (1,11-4,37).

Un suivi longitudinal de cette même cohorte a permis d'identifier que les hommes présentant un SAS sévère au début du suivi ont une augmentation de 58 % du risque de développer une insuffisance cardiaque à 9 ans de suivi. Quand celle-ci est présente, le fait d'avoir un SAS apparaît être un facteur de surmortalité lié à l'insuffisance cardiaque.

Troubles du rythme cardiaque

Le risque de fibrillation auriculaire (FA) est augmenté chez les patients présentant un SAS. Dans une étude cas-témoin, les troubles respiratoires du sommeil sévères étaient associés à un risque de FA multiplié par 4 (128). De même, dans la *Sleep Heart Health Study*, les patients atteints de SAS sévère avaient un risque relatif de FA de 4,02, de tachycardie ventriculaire de 3,4 et d'extrasystoles ventriculaires de 1,9.

La présence d'un SAS est associée à une augmentation du risque de récurrence de la FA et d'un échec de la cardioversion chimique (129, 130). En revanche, l'initiation d'un traitement par VPPC entraîne une diminution des récurrences de FA et diminue le risque de récurrence après cardioversion (129). On peut également observer des pauses sinusales et blocs auriculo-ventriculaires, nocturnes, régressifs sous VPPC.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Les troubles respiratoires du sommeil sont significativement plus présents chez les patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire que dans la population générale, ils sont présents chez 32-63 % des patients qui ont présenté un tel accident. De plus, chez ces patients, le SAS est associé à une augmentation de la mortalité et des mauvaises récupérations fonctionnelles (131).

La prévalence des accidents vasculaires cérébraux semble augmenter avec la sévérité du SAS. Parmi les 6089 sujets étudiés dans la *Sleep Heart Health Study*, 2,7 % ont présenté un AVC ou un AIT avec un SAS léger tandis que 5,3 % en ont développé un avec un SAS sévère.

d) Complications neuropsychiques du SAS

Les nombreux et profonds épisodes d'hypoxie au moment des apnées, ainsi que la réduction du débit cérébral seraient responsables d'une modification de la neurotransmission centrale aboutissant à une diminution des performances en matière d'attention, de vigilance, de mémoire, de résolution de problèmes complexes. Ces diminutions des performances sont responsables d'une détérioration des relations familiales, sociales et des performances professionnelles. Les syndromes dépressifs sont très fréquents.

IV. Troubles respiratoires du sommeil et grossesse

Les premiers travaux évoquant la possibilité de troubles respiratoires du sommeil survenant ou s'aggravant au cours de la grossesse ont été publiés en 1978 par Joel-Cohen et Schoenfeld. Ils avaient rapporté trois cas cliniques de SAS entraînant des anomalies du rythme cardiaque fœtal.

A. Conséquences physiologiques de la grossesse sur le système respiratoire

Au cours de la grossesse, il existe de nombreux changements qui apparaissent sur les voies aériennes supérieures et inférieures, anatomiquement et physiologiquement. Un certain nombre de ces changements débute très précocement pendant la grossesse et peut évoluer jusqu'à l'accouchement voire même dans la période du post-partum immédiat.

Pendant le premier trimestre de la grossesse, les changements peuvent survenir sur les voies aériennes supérieures (109). Les patientes se plaignent alors d'œdème des muqueuses, d'une congestion capillaire et d'une hyperhémie. Il en résulte alors une réduction de la taille des voies aériennes supérieures dont le siège est essentiellement pharyngé, en rapport avec un œdème de ses parois. La réduction de la perméabilité nasale habituellement rencontrée au cours de la grossesse augmente encore la résistance des voies aériennes supérieures. Ces modifications sont directement liées à l'imprégnation des muqueuses par les œstrogènes dont la production est accrue pendant la grossesse en étant responsable d'une rhinite, ainsi qu'à l'augmentation du volume sanguin circulant. La définition clinique de la rhinite gestationnelle est : « une congestion nasale présente durant les dernières six ou plus semaines de grossesse sans signe d'infection, sans cause allergique et disparaissant complètement deux semaines après l'accouchement ». L'incidence de cette rhinite a été rapportée entre 18 et 42 % (132).

La grossesse et surtout le développement volumétrique de l'utérus entraîne au fur et à mesure que le terme avance, un refoulement diaphragmatique vers le haut avec pour conséquence une augmentation du diamètre thoracique et une diminution de la compliance des parois thoraciques. Ce refoulement diaphragmatique est responsable d'une réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle pouvant atteindre 20 % de la valeur théorique avant la grossesse (133). Cette chute devient particulièrement importante durant le sommeil car il survient une aggravation pendant la nuit avec le sommeil.

Cette perturbation majeure ainsi la réduction physiologique des volumes pulmonaires mobilisables observés pendant le sommeil et participe à l'augmentation de la résistance des voies aériennes supérieures. A ceci s'ajoute une réduction de l'oxygénation maternelle et une majoration des inégalités de rapport ventilation / perfusion.

L'imprégnation par la progestérone agit au niveau des centres respiratoires comme un effet analeptique de la respiration se traduisant par une augmentation de la commande des centres respiratoires pouvant être à l'origine d'un certain degré d'hypocapnie et d'une alcalose respiratoire physiologique avec un pH moyen chez la femme enceinte de 7,44 (au lieu de 7,40). La ventilation minute augmente par l'augmentation du volume courant entraînant une hypocapnie. Cette hypocapnie pourrait induire la survenue de pauses respiratoires en favorisant l'instabilité respiratoire au cours du sommeil, et surtout entraîner des apnées centrales durant le sommeil sans mouvement rapide des yeux (non-REM).

Simultanément, on observe une augmentation de la contraction diaphragmatique par l'intermédiaire de la majoration de la dépression intra thoracique inspiratoire qu'elle induit. Cette dépression intra thoracique est un facteur de risque supplémentaire de survenue du collapsus inspiratoire des voies aériennes supérieures.

Sur le plan cardiovasculaire, la grossesse s'accompagne d'une augmentation de la fréquence cardiaque, du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque qui sont autant de facteurs de réduction des résistances vasculaires périphériques responsables d'un abaissement de la pression artérielle, plus particulièrement marqué au cours du sommeil. Il est bien connu que la femme en cours de grossesse présente un rythme circadien de sa tension artérielle avec une baisse de PA et de fréquence cardiaque pendant la nuit. La femme enceinte a physiologiquement une anémie plus ou moins sévère du fait de la diminution de la concentration artérielle en oxygène. Cette anémie est néanmoins compensée par l'augmentation du débit cardiaque ce qui la rend plus sensible aux changements de débit cardiaque.

A cause de ces changements physiologiques du système respiratoire, plus de 75 % des femmes enceintes ont une dyspnée physiologique (134), rendant le fœtus et la mère plus susceptibles à l'insuffisance respiratoire lors des changements de position. Pendant une insuffisance respiratoire, la consommation maternelle en oxygène et la désaturation sont plus rapides et peuvent entraîner une hypoxie fœtale. Avec une PaO₂ de 60 mmHg ou une désaturation à 90 % avec un gradient alvéolo-artériel de 15 ou moins, l'oxygénation fœtale sera maintenue. La PaO₂ et le gradient alvéolo-artériel peuvent cependant être affectés lorsque la mère est en décubitus dorsal. Les désaturations induites par le décubitus dorsal peuvent être secondaires à la modification positionnelle du débit cardiaque et/ou à la fermeture précoce des voies aériennes supérieures lors du flux respiratoire lié à la réduction du calibre pharyngé et l'augmentation de la collapsibilité des voies aériennes supérieures.

Tous ces changements physiologiques durant la grossesse peuvent entraîner chez la femme enceinte une exacerbation d'un trouble respiratoire du sommeil ou permettre son apparition. En effet, une femme enceinte endormie représente un « test de stress » du système respiratoire pouvant à ce moment démasquer des troubles respiratoires du sommeil et notamment un SAS.

B. SAS et grossesse

Pendant la grossesse, les troubles respiratoires du sommeil sont fréquents et s'aggravent avec le terme. Au troisième trimestre, 14 à 35 % des patientes ronflent de façon habituelle. Cependant la vraie prévalence du SAS n'est pas clairement identifiée du fait de l'hétérogénéité des études menées sur ce sujet et les différences de définition et de méthodes employées pour en faire le diagnostic. Pour rappel, le SAS conduit à des hypoxies intermittentes entraînant une augmentation de l'activité sympathique, du stress oxydatif, et de l'inflammation. Pendant la grossesse, ces perturbations devraient contribuer à des pathologies comme l'hypertension gravidique, le diabète gestationnel et le RCIU. Etablir un lien de causalité entre le SAS et la morbidité materno-fœtale pourrait donc avoir d'importantes implications concernant la prise en charge médicale mais la littérature à ce sujet présente des résultats contradictoires et concerne des études avec de faibles effectifs.

1. Prévalence

Si la prévalence du SAS parmi les femmes en âge de procréer est de 0,7 à 7 %, elle augmente entre 11 et 32,2 % parmi les femmes enceintes avec la plus forte prévalence chez les femmes obèses enceintes (73, 74, 135-139). Parmi une population de femmes enceintes obèses, celles présentant un SAS ont un IMC plus élevé que celles non atteintes de SAS (46,8 versus 38,1 kg/m² ; $p = 0,002$) (135). Malgré cette imprécision on a pu montrer en revanche que le SAS et les autres troubles respiratoires du sommeil augmentent avec le terme de la grossesse (140-142). Cette augmentation de prévalence est expliquée par les modifications physiologiques de la grossesse sur le système respiratoire (prise de poids, œdème, l'hyperémie qui entraînent un rétrécissement et une augmentation de la résistance des VAS).

Ainsi une récente étude (143) a été menée chez des femmes enceintes à risque de pathologies hypertensives, de diabète et de retard de croissance in utero (obèses et/ou hypertendues chroniques et/ou diabétiques chroniques et/ou avec un antécédent de pré-éclampsie et/ou présentant une grossesse gémellaire). Toutes les patientes ont réalisé une polygraphie ventilatoire nocturne, et dans cette population ciblée, la prévalence du SAS au premier trimestre était de 31 % (21 % léger, 6 % modéré et 3 % de sévère). Cette prévalence augmentait fortement au troisième trimestre avec un taux de 48 % (35 % léger, 7 % modéré, 5 % sévère).

La prévalence du SAS pendant la grossesse paraît donc être importante au vu de ces différents résultats et particulièrement chez la femme obèse.

2. Méthode diagnostique

Le diagnostic de certitude du SAS est fait par une étude du sommeil par polysomnographie ou au moins par polygraphie ventilatoire nocturne. Mais cette méthode est contraignante et coûteuse.

Peu de femmes enceintes sont adressées pour évaluation du sommeil car, hormis le ronflement, les symptômes classiques du SAS (comme l'hypersomnolence diurne) sont des symptômes fréquents de la grossesse. Le SAS chez la femme se présente souvent comme un ronflement chez une patiente fatiguée, avec des insomnies, des céphalées matinales et/ou un syndrome dépressif. Chez la femme enceinte, 52 % à six mois de grossesse et 65 % à la fin de la grossesse disent avoir une somnolence diurne. Etant donné les risques du SAS au cours de la grossesse, un outil pertinent de dépistage pourrait améliorer la prise en charge de ces patientes.

Il existe de nombreux outils avec une forte sensibilité et spécificité pour identifier le SAS chez les patientes non-enceintes. Ces questionnaires validés ont des items sur le ronflement, la fatigue, les apnées rapportées par le conjoint et la tension artérielle (*Snoring, tiredness, Observed apnea and blood Pressure : STOP*), le *STOP-BANG* (*STOP* plus l'IMC (*BMI*), l'âge (*Age*), la circonférence cervicale (*Neck*) et le sexe (*Gender*)), le questionnaire de Berlin, le score d'Epworth. Cependant, ces tests n'ont pas été validés dans une population obstétricale. En effet, des études ont montré que le questionnaire de Berlin et le score d'Epworth chez la femme enceinte avaient un taux élevé de faux positif et faux négatif par rapport à la polygraphie ventilatoire nocturne, et même chez les patientes à haut risque, ces outils étaient incapables de prédire le diagnostic de SAS (145, 146). La sensibilité et spécificité du questionnaire de Berlin était respectivement de seulement 35 à 39 % et 63,8 à 68 % et pour le score d'Epworth, sa sensibilité et spécificité était de 36 % et 77 % (136, 145). Une récente publication a étudié la valeur prédictive, la sensibilité et la spécificité de ces outils diagnostics lors de la grossesse (147). Il a été montré que la valeur prédictive de tous ces outils était médiocre pour diagnostiquer le SAS chez la femme enceinte au troisième trimestre (Tableau 1).

	sensibilité	spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
STOP	63,3 %	75,7 %	26,4 %	93,8 %
STOP-BANG	53,3 %	85,3 %	33,3 %	93,0 %
Berlin	73,3 %	61,0 %	20,6 %	94,3 %
Score d'Epworth	57,7 %	57,5 %	14,6 %	91,5 %

Tableau 1 : validation des outils de dépistage par rapport à l'IAH chez 248 patientes au début du 3ème trimestre de grossesse (147).

En général, les items visant à évaluer la fatigue ont été incapables de différencier les patientes atteintes de SAS de celles non-atteintes à l'exception de la question « s'endormir en parlant à quelqu'un ». Les questions sur le ronflement étaient significativement associées au SAS, et surtout si les ronflements étaient forts et fréquents. D'autres éléments ont été capables de différencier les SAS-positifs des SAS-négatifs : arrêt respiratoire pendant le sommeil, l'IMC, la circonférence cervicale supérieur 40 cm, les réveils brutaux avec sensation d'étouffement et les réveils fréquents. En analyse multivariée, seul l'IMC supérieur à 35, le fait de s'endormir en cours de discussion et une hypertension artérielle traitée sont des éléments significatifs prédictifs de SAS.

En résumé, aucun outil utilisé en routine pour orienter le diagnostic de SAS n'est assez efficace chez la femme enceinte au troisième trimestre. Un score spécifique à la femme enceinte prédictif du diagnostic du SAS reste à établir.

3. Complications attendues

a) Maternelles

Malgré la forte tendance à la potentialisation des effets délétères sur la grossesse, le SAS chez la femme enceinte et ses effets n'ont été que peu étudiés. Seules de petites études transversales et prospectives ont rapporté des associations entre le SAS et des pathologies de la grossesse comme la pré-éclampsie, le RCIU, l'accouchement prématuré et le diabète gestationnel qui avaient été retrouvés dans les premiers cas cliniques publiés (148). D'autres au contraire n'ont montré aucune corrélation entre le SAS et ces pathologies de la grossesse (139). L'étude avec le plus grand effectif est une étude Taiwanaise rétrospective qui a montré des complications plus élevées chez les femmes enceintes avec un SAS (149). Ils ont comparé 791 patientes atteintes de SAS en pré-conceptionnel à 3955 témoins sans SAS (appariées sur l'âge), et ont montré un risque significativement plus élevé de :

- RCIU : OR = 1,44
- Accouchement prématuré : OR = 2,40
- Césarienne : OR = 1,74
- Apgar < 7 à cinq minutes : OR = 10,11 (seulement 10 cas)
- Pré-éclampsie : OR = 3,08
- Hypertension artérielle gravidique : OR = 3,32
- Diabète gestationnel : OR = 1,63

(1) Ronflement

L'apparition ou l'aggravation d'un ronflement chez la femme enceinte est lié aux changements physiologiques inhérents à la grossesse, notamment dus au rétrécissement des voies aériennes respiratoires lié à l'œdème. L'apparition du ronflement pendant la grossesse

pourrait également être liée à la prise de poids observée pendant la grossesse mais les études divergent sur ce point (150, 151). L'IMC avant la grossesse apparaît être un facteur prédictif plus important de ronflement que la prise de poids (152, 153).

Alors que 4 à 14 % des femmes en âge de procréer ronflent, la prévalence du ronflement est évaluée entre 14 et 55 % au troisième trimestre (151, 154-159). Chez la pré-éclampsique, l'incidence du ronflement a été rapportée chez 85 % des femmes et 59 % étaient des ronfleuses habituelles (159). Entre le premier et le troisième trimestre de la grossesse, la prévalence du ronflement (souvent ou toujours évalué par des questionnaires) augmente de 3,7 à 7,1 % jusqu'à 11,8 % à 14 % dans des études prospectives (156, 158, 160).

Dans une récente étude, le ronflement chez la femme enceinte a été étudié en séparant trois groupes de femmes : les non ronfleuses 78,8 % (ne ronflent ni au premier ni au troisième trimestre), les ronfleuses habituelles 7,9 % (ronflent au premier et troisième trimestre) et les « ronfleuses gestationnelles » 13,2 % (ne ronflent pas au premier trimestre mais ronflent au troisième) (151). De façon attendue chez les patientes ronflant au troisième trimestre (« ronfleuses gestationnelles » et ronfleuses habituelles), l'IMC moyen était plus élevé et décrivaient plus d'œdèmes. Par ailleurs, les « ronfleuses gestationnelles » décrivaient une hypersomnolence diurne plus importante que les non ronfleuses mais aussi que les ronfleuses habituelles. O'Brien *et al.*, avaient montré dans une étude de cohorte prospective que chez les « ronfleuses gestationnelles », le risque d'hypertension artérielle était multiplié par 2,3 et celui de pré-éclampsie multiplié par 1,6 (152). Dans cette étude, le ronflement n'avait pas d'effet sur le devenir obstétrical. Mais d'autres études avec de plus larges effectifs ont montré que le ronflement était un facteur de risque indépendant d'hypertension artérielle gravidique, de RCIU et était corrélé à la pré-éclampsie et à la souffrance néonatale (score d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes (152, 154, 161, 162).

L'analyse de ces études laisse penser que les effets péjoratifs du ronflement sur la grossesse sont probablement liés au fait que le ronflement est le signe cardinal du SAS qui serait lui-même un facteur de risque de pathologies obstétricales comme l'hypertension artérielle gravidique, la pré-éclampsie, le diabète gestationnel, le RCIU et la souffrance néonatale.

(2) Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie

Lors d'une grossesse normale, la pression artérielle est plus importante pendant la journée. Chez la patiente pré-éclampsique, il y a une inversion du cycle circadien de la pression artérielle, en effet, la pression artérielle nocturne est plus élevée la nuit que le jour. De telles inversions ont également été rapportées chez les ronfleuses et chez les patientes atteintes de SAS.

Le SAS dans la population générale est un facteur de risque bien connu d'hypertension artérielle. Les études montrent que la présence d'un trouble respiratoire du sommeil lors de la grossesse entraîne un risque plus important de pathologies hypertensives gravidiques

(hypertension artérielle et pré-éclampsie). Les répercussions du SAS sur le fonctionnement placentaire seraient liées à l'hypoxie chronique, l'activation du système nerveux sympathique, le stress oxydatif et de l'inflammation, l'insulinorésistance accrue et la synthèse d'adiponectine (140, 163, 164). Il en résulterait une dysfonction endothéliale avec ischémie vasculo-placentaire et donc des complications maternelles hypertensives et fœtales (RCIU).

Cependant la comparaison entre les études est difficile du fait de l'hétérogénéité de la méthode diagnostic du SAS. En effet, peu d'études établissent correctement le SAS à l'aide d'une polysomnographie, tandis que la plupart considèrent le SAS positif dès que la patiente rapporte des ronflements ou un score d'hypersomnolence diurne pathologique.

Plusieurs travaux étudiant la corrélation entre le ronflement et les pathologies hypertensives de la grossesse ont montré que le ronflement habituel était un facteur de risque indépendant d'hypertension artérielle gravidique et de pré-éclampsie. Ce risque est d'autant plus important que l'IMC avant la grossesse est élevé et que la circonférence cervicale est grande.

Dans une revue de la littérature de Pamidi *et al.*, de 2014 (165), il est rapporté que le risque de pathologie hypertensive pendant la grossesse est multiplié par 2 voire 3. Ce risque est plus important si le diagnostic de SAS est fait par questionnaire (OR = 3,11 ; IC 95 % (2,28-4,25)) que par la polygraphie ventilatoire nocturne (OR = 2,25 ; IC 95 % (1,13-4,52)). Une étude américaine a réalisé une polygraphie ventilatoire systématique sur une population d'obèses (IMC > 30 kg/m²) : la présence d'un SAS objectivé entraîne un risque plus élevé d'HTAG (55,6% versus 32,4 % ; $p = 0,02$) et de pré-éclampsie (42,3 % versus 16,9 % ; $p = 0,005$) (135).

Lorsqu'une polysomnographie est réalisée chez des femmes avec et sans HTAG, on retrouve que celles avec HTAG ont 3 fois plus de SAS que les autres (53 versus 12 % ; $p < 0,001$) (166). De même, un SAS avait été retrouvé chez 41 % de femmes avec des troubles hypertensifs de la grossesse mais dans 19 % des cas chez les femmes normo tendues ($p < 0,05$). Dans cette population, les femmes non ronfleuses avec une pathologie hypertensive avaient un SAS léger, mais plus de 25 % des ronfleuses avec une pathologie hypertensive avaient un SAS modéré à sévère. Chez ces femmes avec des troubles tensionnels le risque de SAS chez les ronfleuses comparées aux non-ronfleuses était multiplié par 2 (167). Une étude chez les femmes enceintes obèses a montré que le SAS était un facteur de risque de développer une pré-éclampsie (65,4 % versus 32,8 % ; $p = 0,003$) et après ajustement à l'IMC, le risque relatif de développer une pré-éclampsie était de 3,55 par rapport aux femmes obèses sans SAS (135).

Inversement, dans une étude anglaise, les auteurs ont recherché un SAS parmi des femmes enceintes ayant des pathologies de la grossesse. Chez 51 patientes ayant une hypertension artérielle gravidique, une seule avait un SAS, et parmi 57 patientes avec un enfant en retard de croissance, aucune n'avait de SAS (168). Les étiologies de ces pathologies sont nombreuses et diverses et dans cette étude, le SAS est probablement une cause rare de ces pathologies fréquentes.

(3) Diabète gestationnel

Les résultats concernant le risque de diabète gestationnel chez les femmes enceintes atteintes de SAS sont très variables sur le peu d'études retrouvées. En effet, les risques rapportés vont de 0,61 (facteur plutôt protecteur) à 4,6. Dans ces études les diagnostics de SAS restent très disparates et rendent difficile la comparaison. La plupart des études montrant une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel en cas de SAS ont un biais majeur car les patientes avec un SAS ont un IMC plus important.

Reutrakul *et al.*, ont montré que la femme présentant un diabète gestationnel avait un temps de sommeil total inférieur et une fréquence plus importante de SAS comparée aux femmes enceintes sans DG (73 versus 27 % ; $p = 0,01$). Cette association restait significative après ajustement à l'IMC avant la grossesse avec un risque multiplié par 6,6 (169).

b) Fœtales (1) RCIU

Le RCIU peut être dû à des facteurs maternels et/ou placentaires. Les facteurs maternels peuvent être entre autres l'hypertension, ou les états impliquant l'hypoxie comme les pathologies cardio-vasculaire, le tabac ou la vie en altitude. Les facteurs placentaires incluent les défauts de perfusion placentaire ou l'inflammation qui peuvent contribuer à la diminution des échanges en oxygène et en nutriments. Une pathologie qui réunit ces deux facteurs est le SAS. Cependant, les données concernant les risques de RCIU chez les patientes atteintes de SAS sont peu nombreuses et controversées. Chez le modèle animal, l'exposition à une hypoxie intermittente entraîne des retards de croissance in utero (170).

Une récente étude de 2013 a montré que le risque d'insuffisance de croissance chez les patientes avec un SAS était multiplié par 2,7 (43 % versus 11 %) mais sur une très faible population ($n = 41$) (171). Après ajustement sur l'IMC, ce risque n'était plus significatif. Dans cette même étude, les auteurs avaient montré une diminution des facteurs de croissance dans le sang au cordon des fœtus des femmes atteintes de SAS. Mais l'étude du ronflement gestationnel chez des femmes sans facteur de risque de troubles respiratoires du sommeil n'a pas montré de différence concernant le risque de RCIU en fonction du ronflement (non ronfleuses versus ronfleuses habituelles versus « ronfleuses gestationnelles ») (172).

La réduction du débit cardiaque survenant pendant le sommeil de la patiente pré-éclampsique atteinte de SAS est corrélée à la survenue d'un RCIU en fin de grossesse ($p < 0,001$) (173).

Les discordances retrouvées peuvent s'expliquer par l'origine plurifactorielle du RCIU et de la variation de la définition employée pour définir le RCIU qui est soit inférieur à 2500 grammes, soit des enfants ayant des poids de naissance inférieurs soit au 10^{ème}, soit au 5^{ème}, soit au 3^{ème} percentile.

(2) Souffrance néonatale

Les premiers cas cliniques publiés rapportant un SAS chez la femme enceinte étaient à propos de troubles du rythme cardiaque fœtal (RCF). En effet, un monitoring avait été réalisé en même temps que la polygraphie ventilatoire sur une petite série de patientes et plusieurs anomalies du RCF étaient apparues lors d'événements respiratoires (174). Mais ces cas concernaient des patientes avec des signes caricaturaux de SAS avec des troubles du RCF survenant pour des apnées longues avec des désaturations sévères et prolongées (175). Plus récemment, lors de l'étude systématique du RCF lors d'une polygraphie ventilatoire nocturne chez des patientes présentant un SAS, malgré des apnées et hypopnées de plus de 30 secondes et des désaturations nocturnes descendant jusqu'à 78 %, aucune anomalie du RCF n'a pu être observée en réponse (171).

Certaines études ont rapporté un nombre plus élevé de souffrance néonatale (Apgar à cinq minutes inférieur à 7) en comparant le devenir obstétrical des patientes présentant ou non un ronflement pendant la grossesse (57, 154, 158).

L'étude de Louis *et al.* dans laquelle ils ont réalisé polygraphie chez des femmes obèses a montré que le SAS de la mère était un facteur de risque indépendant d'admission en unité de néonatalogie (57,6 % versus 30,3 % ; $p = 0,009$) (135).

4. Traitement du SAS pendant la grossesse

Le gold standard du traitement du SAS est la VPPC. Cependant ce traitement n'a pas encore été validé chez la femme enceinte atteinte de SAS nécessitant une VPPC.

En 2004, Guilleminault *et al.* ont étudié l'impact de la VPPC en cours de grossesse sur un faible effectif de patientes ($n = 12$), nécessitant un traitement dès le premier trimestre (soit SAS préexistant, soit diagnostiqué en début de grossesse) (155). Le suivi à 6 et 8 mois ne montrait pas d'effets indésirables majeurs et une bonne observance. A 8 mois, une polygraphie ventilatoire nocturne avait été réalisée et n'avait montré aucune désaturation ni aucune apnée-hypopnée-tachypnée. Toutes ces femmes ont accouché à terme sans complication hypertensive d'enfants eutrophes sans souffrance néonatale. Il a été noté que le réglage de la pression sur l'appareil a nécessité chez plusieurs patientes une augmentation au 6^{ème} mois pour être efficace.

De façon intéressante, la VPPC nasale entraîne une diminution voire une normalisation de l'HTA chez les patients présentant un SAS, en particulier chez les obèses. Edwards *et al.* ont étudié des femmes avec une pré-éclampsie avec une augmentation de la pression artérielle nocturne en relation avec une obstruction de voies aériennes supérieures pendant le sommeil et a trouvé que l'administration d'un VPPC nasale à faible pression (6 ± 1 cmH₂O) réduisait significativement la pression artérielle nocturne (176). Il a également été montré qu'une diminution du débit cardiaque, du débit systolique, et de la fraction d'éjection systolique

survenaient pendant le sommeil de la pré-éclampsie alors que les résistances vasculaires périphériques augmentaient pendant la journée. Ces effets hémodynamiques s'amélioraient chez la pré-éclampsie après deux nuits de traitement par VPPC nasale (173). Une étude randomisée a étudié l'effet d'un traitement par VPPC dès le début de la grossesse chez des patientes hypertendues chroniques mais sans SAS (IAH < 5) (177). Seize patientes avaient été réparties en deux groupes, l'un avec traitement par VPPC, l'autre sans, avec un traitement anti-hypertenseur par alfa-méthyl-dopa pour les deux groupes. Dans le groupe sans VPPC, il avait été observé pendant la grossesse une augmentation progressive de la pression artérielle avec la nécessité d'augmenter les doses d'alfa-méthyl-dopa. A l'inverse, dans le groupe traitement, la pression artérielle était restée stable sans modification de dosage.

La VPPC en cours de grossesse apparaît être un traitement sûr et efficace chez la femme enceinte présentant un SAS, mais un suivi régulier est nécessaire afin d'adapter la pression. Cependant seules de petites études ont pu expérimenter la VPPC en cours de grossesse, de plus larges études prospectives sont nécessaires pour valider ce traitement, notamment concernant un éventuel bénéfice néonatal.

C. Autres troubles du sommeil et grossesse

La grossesse peut être marquée par d'autres troubles du sommeil que le SAS ou le ronflement. Ces troubles peuvent être associés à des complications de la grossesse comme le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle gravidique, la pré-éclampsie, des troubles de la croissance fœtale, des accouchements prématurés et des morts fœtales in utero. Par ailleurs, des études sur l'animal ont montré que la privation de sommeil chez la mère pendant la grossesse pouvait entraîner des conséquences à long terme sur la progéniture (178).

Chez la femme enceinte, l'architecture du sommeil est modifiée en rapport avec l'imprégnation hormonale et l'inconfort lié à la prise de poids responsable d'une réduction du temps total de sommeil au dépend du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal. L'œstrogène diminue le sommeil paradoxal tandis que la progestérone augmente le sommeil non-REM. Par ailleurs, il existe un pic d'ocytocine la nuit pouvant entraîner des contractions utérines et ainsi favoriser les insomnies au troisième trimestre de la grossesse. D'autres mécanismes peuvent perturber le sommeil de la femme enceinte : les contractions utérines, les mouvements fœtaux, l'inconfort abdominal, le reflux gastro-œsophagien, la fréquence des mictions, la dyspnée et les crampes.

Au premier trimestre, le temps total de sommeil, la somnolence diurne, l'insomnie et les réveils nocturnes augmentent tandis que le sommeil lent profond non-REM diminue entraînant une diminution de la qualité du sommeil (179). Au deuxième trimestre, le temps total de sommeil se normalise mais les réveils nocturnes augmentent, et le sommeil lent profond non-REM ainsi que le sommeil paradoxal (REM) diminuent. Au troisième trimestre de la grossesse, les insomnies, les réveils nocturnes, l'hypersomnolence diurne, le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal diminuent encore. De nombreuses femmes au troisième

trimestre de la grossesse se réveillent 3 à 5 fois par nuit. L'on comprend bien alors que l'hypersomnolence diurne présente physiologiquement du fait de la modification de l'architecture du sommeil pendant la grossesse n'est pas un bon outil pour orienter le diagnostic de SAS pendant la grossesse.

Dans la littérature, 82-98 % des femmes en fin de grossesse rapportent se réveiller la nuit et 64-86 % rapportent une qualité de sommeil médiocre pendant la grossesse. Il a été rapporté que les femmes enceintes faisaient de façon plus fréquente des cauchemars, une raison de plus des réveils plus fréquents. Le syndrome des jambes sans repos chez la femme enceinte a été rapporté chez un tiers de femmes interrogées sur leur qualité de sommeil.

Une étude sur la qualité du sommeil chez la femme enceinte a été réalisée récemment. Quatre cents femmes enceintes au troisième trimestre de grossesse ont rempli un questionnaire sur la qualité du sommeil (*PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index*) et l'échelle d'Epworth. Il a été déterminé que 78 % des femmes enceintes se plaignaient de troubles obstructifs du sommeil, d'insomnie, du syndrome des jambes sans repos ou une association de ces troubles. Concernant l'insomnie, 14,3 % des femmes s'en plaignait au premier trimestre contre 37,6 % au troisième. La grossesse entraînait également une augmentation de la phase d'endormissement (14,3 min contre 44,9 minutes) et une diminution du temps de sommeil total (8,7 heures contre 7,8 heures) (180).

Il a été montré que la privation de sommeil chez la femme enceinte entraînait plus d'accouchements prématurés et plus de dépressions du post-partum (181, 182). Williams *et al.*, rapportent qu'une durée de sommeil trop longue ou trop courte en début de grossesse était associée à une tension artérielle élevée en fin de grossesse (183). De même, une durée de sommeil trop courte serait associée à une prise de poids excessive pendant la grossesse (184).

Deuxième partie: ETUDE CLINIQUE

I. Matériels et méthodes

A. Design de l'étude

Cette étude correspond à un protocole hospitalier de recherche clinique mis en place en 2009 par le CHU de Rouen appelé : Grossesse, Obésité et Syndrome des apnées du sommeil ou étude « GOS ».

Il s'agissait d'une étude de recherche biomédicale interventionnelle hors produits de santé prospective, multicentrique, non randomisée.

Cette étude a été validée par le CPP et l'AFSSAPS.

Cent soixante-dix couples mère-enfants prévoaient d'être inclus dans cette étude durant une période de 38 mois.

B. Objectifs

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'établir la prévalence du SAS en fin de grossesse parmi une population de patientes enceintes obèses.

2. Objectifs secondaires

Cette étude a permis secondairement d'analyser les éléments permettant de définir les patientes à risque de SAS puis d'étudier le retentissement périnatal du SAS sur le plan maternel et fœtal. Enfin, un suivi à distance des patientes atteintes de SAS avéré a été effectué afin de déterminer si les symptômes persistaient et si ce critère était associé à un retentissement périnatal plus grave.

Les objectifs secondaires étaient :

- Déterminer les facteurs de risque de SAS en cours de grossesse (âge, parité, HTA, ronflements, prise de poids, tour de cou, questionnaires sur les symptômes d'apnées du sommeil...)
- Comparer la morbidité périnatale entre les patientes obèses ayant un SAS en fin de grossesse et celle n'en présentant pas.
- Evaluer l'évolution d'un SAS modéré ou sévère 6 mois après l'accouchement.

C. Inclusion de la population

Les critères d'inclusion des patientes étaient :

- Présence d'une grossesse évolutive à 30 SA,
- IMC au premier trimestre supérieur à 35,
- Patientes âgées de plus de 18 ans,
- Consentement écrit et signé par la patiente,
- Affiliation à un régime de sécurité sociale.

L'inclusion du couple mère-enfant implique la nécessité de recueillir les données de l'enfant à la naissance. Pour cela, un consentement écrit des parents était nécessaire afin de l'inclure dans le protocole.

Les critères de non-inclusion des patientes étaient :

- Grossesses multiples
- Termes imprécis (absence d'échographie au premier trimestre entre 11 et 13 SA et 6 jours déterminant la date de début de grossesse de façon précise grâce à la LCC)
- Grossesse obtenues par insémination avec gamètes de donneur
- Thrombophilie avérée
- Insuffisance rénale chronique
- Patiente présentant un SAS traité par PPC avant l'inclusion

Les patientes ayant un SAS traité préexistant à la grossesse ont été exclues de l'étude du fait du risque de biais pour évaluer l'impact du SAS sur les éventuelles pathologies observées. En revanche ces patientes ont été consignées dans un fichier afin de tenir compte de leur nombre pour les calculs finaux.

De plus, au vue de la littérature, le SAS pourrait être associé à l'HTA gravidique, la pré-éclampsie et les retards de croissance. De ce fait, les patientes présentant un risque connu de ces pathologies n'ont pas été incluses afin d'éviter les facteurs confondants. Ainsi les patientes présentant une thrombophilie, une insuffisance rénale chronique et celles ayant obtenues une grossesse par insémination par des gamètes de donneurs n'ont pas été incluses.

Le poids de naissance des enfants a été exprimé en fonction du terme de l'accouchement, les patientes ayant un terme imprécis ont donc été exclues.

Du fait de leurs risques propres, les grossesses multiples ont été exclues.

D. Critères de jugement

1. Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal est de déterminer la prévalence du SAS en fin de grossesse.

2. Critères de jugement secondaires

Certains critères évaluent la morbidité maternelle :

- Taux d'hypertension artérielle gravidique traitée
- Taux de pré-éclampsie
- Durée d'hospitalisation maternelle
- Taux de césariennes et d'extractions instrumentales

D'autres évaluent la morbidité fœtale :

- Terme de naissance
- Score d'Apgar ≤ 7 à une, cinq et dix minutes de la naissance
- Poids de naissance exprimé en percentile selon les courbes Audipog
- pH et lactates au cordon
- taux de mort fœtale in utero
- prise en charge du nouveau-né dans un service de néonatalogie

Les facteurs de risques de SAS :

- score d'Epworth
- Questionnaire de Berlin
- Mesures anthropométriques et cliniques (âge, parité, HTA, ronflements, prise de poids, tour de cou)

Evaluation du SAS après la grossesse :

- Enregistrement polysomnographique 6 mois après l'accouchement (AHI, saturation moyenne)

E. Déroulement du suivi, de l'inclusion de la patiente au suivi 6 mois après l'accouchement

Les données ont été consignées dans un cahier de recueil spécifique par l'investigateur qui aura suivi la patiente.

1. Visite d'inclusion

La visite d'inclusion s'effectuait entre 30 et 36 SA et y étaient relevés, après obtention du consentement écrit de la patiente, de façon systématique :

- Les 2 premières lettres du nom et la première lettre du prénom (afin de garantir l'anonymat de la patiente)
- La date de naissance
- La date de début de grossesse (établie grâce à l'échographie du premier trimestre)
- L'IMC en début de grossesse
- Les antécédents notables :
 - o Intoxication tabagique avant et pendant la grossesse
 - o Consommation d'alcool ou de stupéfiants
 - o Diabète insulino-dépendant ou non
 - o Hypertension artérielle traitée
 - o Autres antécédents
- Les antécédents gynéco-obstétricaux :
 - o Nombre de grossesse
 - o Nombre de fausse-couches avant 22 SA
 - o Nombre d'enfants nés après 22 SA (vivants ou non) avec le terme de naissance, le poids de naissance et le sexe permettant le calcul du percentile Audipog
 - o Antécédents de mort fœtal in utero
 - o Nombre de césariennes
 - o Antécédent de pré-éclampsie personnel
 - o Antécédent de retard de croissance intra-utérin
 - o Antécédent d'HTA gravidique
 - o Antécédents d'hématome rétro-placentaire
- Des mesures cliniques :
 - o Poids, taille, calcul de l'IMC
 - o Périmètre abdominal et périmètre cervical
 - o Tension artérielle au repos
- Les résultats des examens obligatoires en début de grossesse
 - o Glycémies à jeun
 - o HGPO à 75 grammes
- Interrogatoire sur la notion de ronflement et qualité du sommeil.

Au cours de cette visite, une fiche de conseils hygiéno-diététiques était remise à toute les patientes. Un questionnaire de Berlin ainsi qu'un Score d'Epworth devaient être remplis par la patiente et remis à l'investigateur idéalement lors de la visite d'inclusion.

2. Suivi de la grossesse

Les patientes ont bénéficié du suivi de grossesse recommandé en France, le fait de participer à l'étude ne changeait pas la prise en charge ou les décisions obstétricales.

Après la visite d'inclusion et ce dès que possible, un rendez-vous était organisé pour que la patiente réalise un enregistrement polygraphique ventilatoire nocturne soit au laboratoire du sommeil soit à domicile.

Cet enregistrement devait comporter :

- Une oxymétrie de pouls (grâce à un capteur de saturation),
- L'enregistrement des mouvements de la patiente (grâce à deux capteurs de position),
- L'enregistrement des mouvements respiratoires abdomino-thoraciques (grâce à deux capteurs d'ampliation thoracique et abdominale),
- L'enregistrement des ronflements (grâce à un microphone trachéal),
- L'enregistrement des apnées et hypopnées (grâce à un capteur de flux ventilatoire).

Le diagnostic de SAS était défini par un IAH supérieur ou égal à 5 par heure de sommeil.

Dans le cas où les patientes accouchaient prématurément entre la visite d'inclusion et l'enregistrement polygraphique ventilatoire, il pouvait être réalisé sur les patientes pendant leur séjour en suite de couche le plus tôt possible (idéalement J1 ou J2).

Les hospitalisations et leurs motifs ont été également recueillis tout au long de la grossesse.

3. Issue de la grossesse

Lorsque la grossesse s'était achevée, les données étaient recueillies par l'investigateur et notées dans le cahier spécifique. Ces données étaient :

- La notion d'issue défavorable de la grossesse (interruption médicale de grossesse, mort foétale in utero)
- Pathologie maternelle en fin de grossesse (HTA gravidique traitée en cours de grossesse, pré-éclampsie, diabète gestationnel)
- Mode d'accouchement
- Date d'accouchement (terme)
- Le type d'anesthésie utilisé (péridurale, rachianesthésie, générale)
- Hémorragie du post-partum et son traitement
- Score d'Apgar à une, cinq et dix minutes
- pH et lactates au cordon
- poids de naissance, sexe et percentile Audipog
- orientation du nouveau-né : secteur suites de couche, unité kangourou ou hospitalisé en service de néonatalogie
- durées d'hospitalisation maternelle post-partum

4. Suivi à 6 mois du post-partum

Cette visite concernait les patientes chez qui un SAS avait été diagnostiqué lors du premier enregistrement polygraphique (avec un AHI > 5), une seconde visite 6 mois après l'accouchement était prévue avec un second enregistrement polygraphique ventilatoire nocturne. Pour les patientes traitées, un arrêt du traitement d'au moins une semaine était nécessaire avant l'enregistrement de contrôle.

La visite à 6 mois du post-partum comprenait le recueil de certaines données :

- Examen clinique de la mère : poids, IMC, périmètre abdominal, tour de cou, tension artérielle au repos
- Données du second enregistrement polygraphique ventilatoire nocturne

F. Traitement des patientes atteintes de SAS

Lors de l'enregistrement polygraphique ventilatoire nocturne, des SAS ont été diagnostiqués. Ces patientes atteintes de SAS ont été prises en charge à court et à long terme et ce, quel que soit le terme du diagnostic après discussion avec le pneumologue et l'obstétricien. Un traitement selon les standards actuels, a été proposé aux patientes présentant un SAS sévère (AHI \geq 30 / heure) par la mise en place d'une PPC. Les patientes ont été adressées aux spécialistes concernés en fonction des résultats du bilan choisi par le pneumologue dans le cadre de la pratique courante. Le médecin traitant a été informé du SAS de la patiente.

G. Analyse statistique

Les données initiales ont été décrites globalement et pour chacun des deux groupes (SAS positif ou négatif) au moyen des paramètres descriptifs habituels : fréquence par classe pour les variables catégorielles; moyenne, écart-type, médiane, et extrêmes pour les variables quantitatives.

La prévalence du SAS en fin de grossesse chez les femmes avec un IMC > 35 a été estimée à partir de l'ensemble de l'échantillon de l'étude ponctuellement et par intervalle de confiance. La prévalence de la gravité des SAS (léger, modéré et sévère) a été également établie avec les mêmes analyses de statistiques descriptives.

Cette estimation a été complétée par une analyse visant à déterminer les facteurs démographiques, morphologiques et cliniques (âge, poids, IMC, tour de cou, HTA, albuminurie notamment), les antécédents (gestité et parité, pré-éclampsie notamment) et les éléments des questionnaires sur les symptômes de SAS qui sont liés à la présence de SAS, ceci afin de définir les patientes à risque de développer un SAS en fin de grossesse.

L'association de chaque facteur avec la présence de SAS a été évaluée séparément (analyse univariée) puis les facteurs apparaissant comme liés à la présence de SAS ont été considérés dans une analyse multivariée basée sur le modèle de régression logistique afin de déterminer ceux liés indépendamment à la présence de SAS. Une procédure en pas à pas a été utilisée.

Pour ce qui concerne les critères secondaires de morbidité néonataux ou maternels, la démarche retenue pour les critères dichotomiques (score d'Apgar ≤ 7 à une, cinq ou dix minutes, pré-éclampsie, prématurité...) a été la suivante pour chacun de ces critères : les patientes avec et sans SAS avéré ont été comparées vis-à-vis du critère secondaire de morbidité considéré par le test du chi-2 ou de Fisher exact (selon l'effectif) pour la comparaison de deux proportions (séries indépendantes) afin de déterminer si le SAS est de façon séparée un facteur de risque vis-à-vis de ce critère (comparaison non ajustée). Ensuite, une comparaison ajustée a été réalisée (analyse multivariée) afin de déterminer si le SAS est de façon indépendante un facteur de risque de morbidité. Pour cela, le modèle de régression logistique a été utilisé en incluant le SAS (positif, négatif) et les facteurs de confusion éventuels. L'âge maternel, la parité, les antécédents personnels et familiaux de pré-éclampsie ou de retard de croissance intra-utérin, l'hypertension artérielle, le diabète ou le tabagisme ont été notamment considérés pour cet ajustement.

La prise en compte spécifique du traitement du SAS n'a pas été effectuée en considérant les trois modalités suivantes : SAS traité, SAS non-traité et absence de SAS car les effectifs étaient trop faibles.

Pour les critères secondaires quantitatifs (terme de naissance, durée d'hospitalisation...), les patientes avec et sans SAS ont été comparées par le test de Student ou le test de Mann et Whitney (en fonction de la distribution des données) suivie d'une comparaison ajustée reposant sur le modèle de régression linéaire multiple selon les mêmes principes que pour les critères dichotomiques.

Dans un second temps, cette analyse a été refaite en considérant trois classes au lieu de deux : SAS négatif, SAS léger, SAS modéré et sévère.

Enfin, l'analyse de la polygraphie ventilatoire nocturne réalisée à distance de l'accouchement (six mois après) a permis de distinguer deux groupes au sein des patientes présentant un SAS en fin de grossesse : celles dont le syndrome a disparu et celles pour qui le SAS persiste. Une analyse statistique a été effectuée afin de rechercher les paramètres liés à la persistance (ou la disparition) du SAS (uniquement analyse univariée).

Le logiciel SAS (version 9.3) a été utilisé pour réaliser ces analyses avec un seuil de significativité fixé à 0,05.

II. Résultats

Cette étude a été proposée à toutes les patientes âgées de plus de 18 ans ayant un IMC en début de grossesse supérieur à 35 dans quatre maternités de niveau 3. L'inclusion a eu lieu entre 30 et 36 SA, les grossesses de terme imprécis n'ont pas été incluses. N'avaient également pas été incluses : les grossesses obtenues par insémination avec gamètes de donneur, les grossesses gémellaires, les patientes atteintes d'une insuffisance rénale chronique ou d'une thrombophilie avérée et les patientes présentant un syndrome des apnées du sommeil traité.

Deux cents cinq femmes ont été incluses dans l'étude entre juillet 2011 et juillet 2014. Quatre patientes ont été exclues secondairement (une pour IMC < 35 kg/m², deux pour retrait de consentement, une qui était sous curatelle).

Sur les 201 patientes, 31 femmes n'ont pas eu la première polygraphie ventilatoire nocturne.

La population retenue pour l'analyse statistique était donc de 170 patientes (Figure 32 : flow-chart).

A. Prévalence des apnées du sommeil en fin de grossesse

Sur les 170 patientes analysées dans cette étude, 72 patientes présentaient un SAS en fin de grossesse soit une prévalence de 42,4 % ; IC 95 % (34,9-49,8).

Sur ces 72 femmes atteintes la répartition de la sévérité du SAS était la suivante:

- SAS léger : 46 femmes sur 72 soit 63,9 % ; IC 95 % (52,8-75,0) des patientes étaient atteintes de SAS et 27 % de la population étudiée.
- SAS modéré : 14 femmes sur 72 soit 19,4 % ; IC 95 % (10,3-28,6) des patientes étaient atteintes de SAS et 8,2 % de la population étudiée.
- SAS sévère : 12 femmes sur 72 soit 16,7 % ; IC 95 % (8,1-25,3) des patientes étaient atteintes de SAS et 7 % de la population étudiée.

Sur les 12 femmes ayant un SAS sévère en fin de grossesse, 6 avaient été traitées et 6 n'avaient pas été traitées par VPPC.

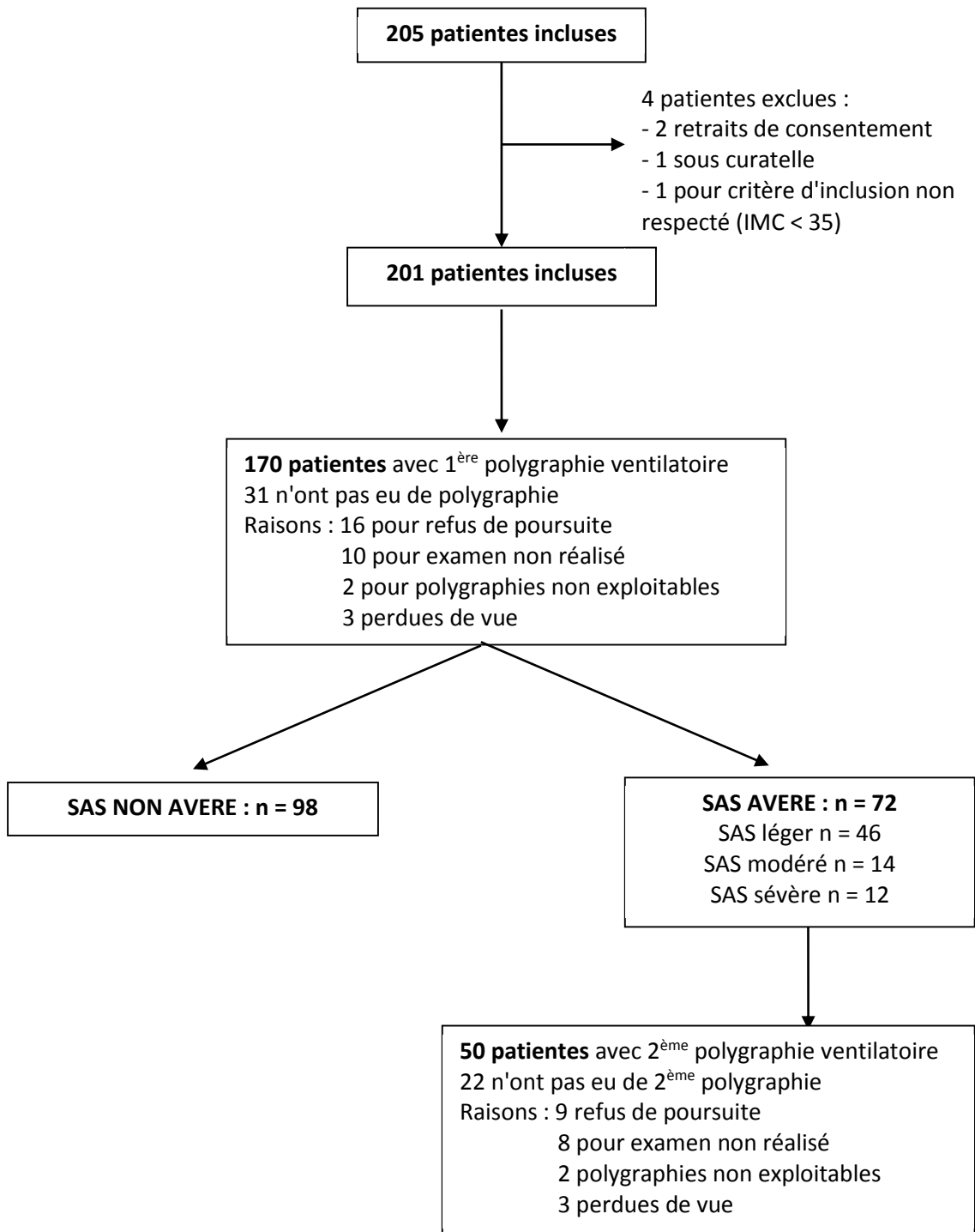


Figure 32 : Flow chart de l'étude

B. Population étudiée

Nous avons comparé les deux groupes SAS positif et SAS négatif en analyse univariée sur tous les critères étudiés.

1. Comparaison des deux groupes en début de grossesse

Lors de la visite d'inclusion, l'âge moyen des patientes était de 30 ans. Il n'y avait pas de différence significative sur l'âge des patientes entre le groupe SAS négatif et SAS positif, malgré une tendance à une proportion de femmes plus âgées dans le groupe SAS positif notamment lors de l'étude par classe d'âge (Tableau 2).

Tableau 2 : âge des patientes.

	GLOBAL (n = 170)		SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)			
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	<i>p</i>	OR IC 95 %
Age								
Moyenne [écart-type]	30,5	[5,6]	30,1	[5,8]	31	[5,4]	0,25	1,03 (0,98-1,09)
Age en classe								
< 25	28	16,5	18	18,4	10	9,8		1
[25-34[88	51,8	50	51	38	37,3	0,73	1,37 (0,57-3,30)
≥ 34	54	31,8	30	30,6	54	52,9		1,44 (0,56-3,69)

Concernant le tabagisme en début de grossesse, le nombre de femmes fumeuses et non fumeuses dans les deux groupes n'était pas significativement différent (Tableau 3). Pour les analyses anthropométriques des femmes en début de grossesse, le poids moyen était de 108,8 kg (+/- 16) et la taille moyenne était de 163,4 cm (+/- 6,8). Il n'y avait pas de différence significative entre les patientes atteintes de SAS et les non atteintes. On a constaté cependant une tendance à un IMC plus important dans le groupe SAS positif (40,5 versus 41 ; $p = 0,35$).

Tableau 3 : tabagisme et mesures anthropométriques en début de grossesse.

	GLOBAL (n = 170)		SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)			
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	p	OR IC 95 %
Tabac avant grossesse	52	31	28	29,2	24	33,3	0,56	1,21 (0,63-2,35)
Poids en début de grossesse (kg)								
Moyenne [écart-type]	108,8	[16,0]	109,3	[16,0]	108,1	[16,1]	0,66	0,99 (0,98-1,01)
Taille en début de grossesse (cm)								
Moyenne [écart-type]	163,4	[6,8]	164,3	[6,4]	162,2	[7,1]	0,10	0,96 (0,91-1,01)
IMC en début de grossesse								
Moyenne [écart-type]	40,7	[5,0]	40,5	[5,1]	41,0	[5,0]	0,35	1,02 (0,96-1,09)

Les antécédents médicaux entre les deux groupes n'étaient pas différents (Tableau 4). Dans la cohorte complète, il y avait 5 patientes présentant un diabète insulino-dépendant (3 dans le groupe SAS négatif et 2 dans le groupe SAS positif) et 6 patientes avaient un diabète non-insulino-dépendant (4 dans le groupe SAS négatif et 2 dans le groupe SAS positif). Le nombre de patientes présentant une hypertension artérielle traitée antérieure à la grossesse n'était pas différent statistiquement mais on a pu noter que les patientes atteintes de SAS avaient tendance à présenter plus d'HTA que les patientes du groupe SAS négatif (5,1 % versus 11,1% ; $p = 0,15$).

Tableau 4 : antécédents notables.

	GLOBAL (n = 170)		SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)			
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	p	OR IC 95 %
Diabète insulino dépendant	5	2,9	3	3,1	2	2,8	1	0,91 (0,15-5,56)
Diabète non insulino-dépendant	6	3,5	4	4,1	2	2,8	1	0,67 (0,12-3,77)
Hypertension artérielle traitée	13	7,6	5	5,1	8	11,1	0,15	2,33 (0,73-7,43)

Concernant les autres antécédents notables, 12 patientes du groupe SAS négatif contre 9 patientes du groupe SAS positif présentaient un asthme traité ou non. Huit patientes du groupe SAS négatif avaient été opérées d'une chirurgie bariatrique quelle qu'elle soit contre 2 dans le groupe SAS positif.

Entre les deux groupes il n'y avait pas de différence significative concernant les antécédents obstétricaux (Tableau 5). Le nombre moyen de grossesses antérieures (la grossesse actuelle incluse) était de 3 (+/- 1,90). La parité n'était pas différente ainsi que les antécédents de césarienne. Il n'avait pas été retrouvé de différence significative concernant les antécédents de pathologies obstétricales notamment sur les antécédents de pré-éclampsie (6,1% pour le groupe SAS négatif versus 9,7 % pour le groupe SAS positif ; $p = 0,38$), de MFIU (2,0 % versus 4,2 % ; $p = 0,65$). Nous avons noté néanmoins que le groupe SAS positif avait une tendance à avoir plus d'antécédents d'HTAG (12,2 % versus 20,8 % ; $p = 0,13$) et plus d'antécédents de PAG (5,2 % versus 12,7 % ; $p = 0,08$). L'odds ratio pour l'antécédent d'HTAG était de 1,89 ; IC95% (0,82-4,32) et de 2,67 ; IC 95 % (0,86-8,35) pour le RCIU.

Tableau 5 : antécédents obstétricaux.

	GLOBAL (n = 170)		SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)			
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	<i>p</i>	OR IC 95 %
Nombre de grossesses (y compris la grossesse actuelle)								
Moyenne [écart-type]	3,01	[1,9]	2,95	[1,9]	3,10	[2]	0,65	1,04 (0,89-1,22)
Nombre d'enfants nés après 22 SA (vivants ou non)								
0	51	30	31	31,6	20	27,8	0,93	1
1	55	32,4	30	30,6	25	34,7		1,29 (0,60-2,80)
2	35	20,6	20	20,4	15	20,8		1,16 (0,49-2,79)
≥ 3	29	17	17	17,4	12	16,7		1,09 (0,43-2,77)
Nombre de morts fœtales in utero	5	2,9	2	2	3	4,2	0,65	2,09 (0,34-12,83)
Nombre de césarienne (descriptif)								
0	120	70,6	70	71,4	50	69,4		
1	31	18,2	17	17,3	14	19,4		
2	14	8,2	8	8,2	6	8,4		
3	4	2,4	3	3,1	1	1,4		
4	1	0,6	0	0	1	1,4		
Antécédents personnel de pré-éclampsie	13	7,6	6	6,1	7	9,7	0,38	1,65 (0,53-5,14)
Antécédents d'HTA gravidique	27	15,9	12	12,2	15	20,8	0,13	1,89 (0,82-4,32)
Antécédents d'au moins un RCIU	14	8,3	5	5,2	9	12,7	0,08	2,67 (0,86-8,35)

2. Analyse de la population lors de la visite d'inclusion (30-36SA)

A l'inclusion des patientes, entre 30 et 36 SA, les mesures anthropométriques ont été réévaluées (Tableau 6). On a pu observer que le poids entre les groupes SAS négatif et SAS positif n'était pas différent (112,4 kg versus 112,8 kg ; $p = 0,9$). Cependant l'IMC avait tendance à être supérieur chez les patientes du groupe SAS positif (41,7 kg/m² versus 42,9 kg/m²) mais non significativement ($p = 0,07$). Ces femmes avaient un périmètre abdominal plus important que les femmes du groupe SAS négatif (126,1 cm versus 130,1 cm ; $p = 0,03$; OR 1,03 ; IC95% (1,001-1,05). Par ailleurs le tour de cou des femmes présentant un SAS positif avait tendance à être supérieur par rapport aux femmes du groupe SAS négatif (37,9 versus 38,6 ; $p = 0,1$).

Tableau 6 : mesures anthropométriques à 30 SA.

	GLOBAL (n = 170)	SAS Négatif (n = 98)	SAS positif (n = 72)		
	Moyenne [écart-type]	Moyenne [écart-type]	Moyenne [écart-type]	p	OR IC 95 %
Poids à 30 SA (kg)	112,6 [16,1]	112,4 [15,6]	112,8 [17,0]	0,90	1,01 (0,98-1,02)
IMC à 30 SA	42,2 [5,3]	41,7 [5,2]	42,9 [5,4]	0,07	1,05 (0,99-1,11)
Périmètre abdominal à 30 SA (cm)	127,9 [13,1]	126,1 [12,8]	130,1 [13,1]	0,0314*	1,03 (1,001-1,05)
Tour de cou à 30 SA (cm)	38,2 [2,9]	37,9 [2,6]	38,6 [3,2]	0,10	1,09 (0,98-1,22)

* : $p < 0,05$ avec le test du Chi2 ou de Fisher exact (selon l'effectif) pour les variables qualitatives et avec le test de Student ou de Mann et Whitney (selon la distribution des données) pour les variables quantitatives

Au moment de la visite d'inclusion, la tension artérielle n'était pas différente entre les deux groupes. On a observé néanmoins que les patientes du groupe SAS positif avait plus de tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg (5,1 % versus 11,3 % ; $p = 0,13$) (Tableau 7). Sur la cohorte totale, 33,1 % des patientes présentaient un diabète gestationnel mais il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes SAS négatif et SAS positif (33,3 % versus 32,8 % ; $p = 0,95$). De même, concernant le tabagisme, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. Une seule patiente a déclaré consommer de l'alcool avant la grossesse, elle appartenait au groupe SAS positif, et trois ont déclaré consommer du cannabis avant la grossesse (2 dans le groupe SAS négatif et 1 dans le groupe SAS positif). En revanche, aucune patiente n'a déclaré consommer de l'alcool ou des stupéfiants à 30 SA.

Tableau 7 : tension artérielle, tabagisme, diabète gestationnel à 30 SA.

	GLOBAL (n = 170)		SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)		
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	p OR IC 95 %
Pression artérielle systolique au repos à 30 SA (mm Hg)							
Moyenne [écart-type]	120 [13]		119 [13]		121 [14]		0,26 1,01 (0,99-1,04)
Pression artérielle diastolique au repos (mm Hg)							
Moyenne [écart-type]	71 [9]		72 [9]		70 [11]		0,44 0,99 (0,96-1,02)
TAS ≥ 140 mm Hg	13	7,7	5	5,1	8	11,3	0,14 2,36 (0,74-7,55)
TAD ≥ 90 mm Hg	7	4,1	3	3,1	4	5,6	0,46 1,89 (0,41-8,72)
Diabète gestationnel	51	33,1	29	33,3	22	32,8	0,95 0,98 (0,50-1,93)
Tabac à 30 SA	33	19,6	16	16,7	17	23,6	0,26 1,55 (0,72-3,32)

Le ronflement avant la grossesse n'était pas différent dans les deux groupes avec une prévalence du ronflement de 67,3 % (Tableau 8). Mais on a pu noter que les patientes atteintes de SAS ronflaient plus que celles non atteintes (63 % versus 72,9 % ; $p = 0,19$). En revanche, à 30 SA, les patientes du groupe SAS positif ronflaient 3,5 fois plus que celles du groupe SAS négatif (61,6 % versus 84,8 % ; $p = 0,002$; OR 3,49 ; IC 95 % (1,57-7,77)). Les patientes du groupe SAS positif ont présenté plus souvent une aggravation de leur ronflement : soit elles ne ronflaient pas avant et se sont mises à ronfler pendant la grossesse, soit elles ronflaient déjà avant et ce ronflement s'est aggravé au cours de la grossesse. Concernant les patientes SAS positif, le ronflement s'est aggravé 3 à 3,8 fois plus que chez les femmes du groupe SAS négatif ($p = 0,01$). Celles qui ne ronflaient pas avant la grossesse et qui se sont mises à ronfler présentaient un risque de 3,05 ; IC 95 % (1,26-7,39) de développer un SAS et celles qui ronflaient avant mais dont le ronflement s'est aggravé pendant la grossesse avaient un risque de 3,82 ; IC 95 % (1,48-9,83) de développer un SAS.

Tableau 8 : ronflements.

	GLOBAL (n = 170)		SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)		p	OR IC 95 %
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%		
Ronflements avant grossesse	109	67,3	58	63	51	72,9	0,19	1,57 (0,76-3,29)
Ronflements à 30 SA	109	71,7	53	62	56	84,8	0,0016*	3,49 (1,57-7,77)
Aggravation du ronflement pendant la grossesse	30	21,3	14	17	16	27,1	0,15	1,81 (0,80-4,07)
Ronflement (variable créée à partir des 3 précédentes)**								
Pas de ronflement	39	25,8	30	35	9	13,8		1
Ronflement avant et à 30 SA mais sans aggravation	67	44,4	35	41	32	49,2	0,0117*	3,05 (1,26-7,39)
Ronflement uniquement à 30 SA + aggravation ou ronflement avant, à 30 SA et aggravation	45	29,8	21	24	24	36,9		3,81 (1,48-9,83)

* : $p < 0,05$ avec le test du Chi2 ou de Fisher exact (selon l'effectif) pour les variables qualitatives et avec le test de Student ou de Mann et Whitney (selon la distribution des données) pour les variables quantitatives

** NB : les femmes présentant un ronflement avant et pendant la grossesse mais pour lesquelles était indiqué "Ne sais pas" pour la variable aggravation ont été mises par défaut dans le groupe " Ronflement uniquement à 30 SA + aggravation ou ronflement avant, à 30 SA et aggravation". Cela concerne 10 femmes (6 dans le groupe SAS positif et 4 dans le groupe SAS négatif).

La qualité du sommeil et son pouvoir réparateur n'étaient pas différents entre les deux groupes. Les difficultés à s'endormir, le nombre de réveils nocturnes, de mictions nocturnes étaient similaires pour le groupe SAS positif et SAS négatif (p entre 0,54 et 0,67) (Tableau 9). Le sommeil était jugé réparateur chez 19,6 % des patientes du groupe SAS négatif et 20,8 % dans le groupe SAS positif. Concernant les symptômes diurnes, le besoin de faire une sieste et la survenue d'un « coup de barre » dans la journée étaient similaires. L'échelle d'Epworth n'était pas significativement différente entre les deux groupes mais on a pu observer une tendance à un score légèrement plus élevé dans le groupe SAS positif (7,10 versus 7,92 ; $p = 0,17$). Le questionnaire de Berlin est séparé en trois catégories de questions :

- Catégorie 1 : questions sur le ronflement et les apnées constatées par le conjoint
- Catégorie 2 : questions sur la qualité du sommeil, son caractère réparateur et la somnolence diurne,
- Catégorie 3 : IMC et hypertension artérielle.

Dans notre cohorte où l'un des critères d'inclusion était un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m², la catégorie 3 était par définition positive, un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² entraînant une réponse positive pour cette catégorie. Les patientes du groupe SAS positif avaient une première catégorie 2,25 fois plus souvent positive que les patientes SAS négatif (55,3 % versus 73,6 % ; $p = 0,01$; OR 2,25 ; IC 95 % (1,16-4,37) tandis que la deuxième catégorie n'était pas différente entre les deux groupes.

Tableau 9 : sommeil.

	GLOBAL (n = 170)		SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)			
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	<i>p</i>	OR IC 95 %
SOMMEIL								
Difficulté à s'endormir	59	34,9	32	33	27	37,5	0,54	1,22 (0,65-2,31)
Nombre de réveil nocturne								
< 3	64	37,9	35	36,1	29	40,3		1
3 à 10	97	57,4	56	57,7	41	56,9	0,62	0,88 (0,47-1,67)
> 10	8	4,7	6	6,2	2	2,8		0,40 (0,08-2,15)
Nombre de fois où elle urine la nuit								
0 ou 1	51	30,2	31	32	20	27,8		1
2 à 5	104	61,5	57	58,8	47	65,3	0,67	1,28 (0,65-2,53)
> 5	14	8,3	9	9,3	5	6,9		0,86 (0,25-2,94)
Sommeil réparateur								
Complètement reposé	34	20,1	19	19,6	15	20,8		1
partiellement reposé	72	42,6	40	41,2	32	44,4	0,84	1,01 (0,45-2,30)
Fatiguée	63	37,3	38	39,2	25	34,7		0,83 (0,36-1,94)
DANS LA JOURNEE								
Coup de barre	144	85,2	85	87,6	59	81,9	0,30	0,64 (0,27-1,50)
Besoin de faire une sieste	127	75,1	73	75,3	54	75	0,97	0,99 (0,49-2,00)
QUESTIONNAIRES								
Questionnaire de Berlin								
2 réponses positives en catégorie 1	105	63,3	52	55,3	53	73,6	0,0154*	2,25 (1,16-4,37)
2 réponses positives en catégorie 2	89	53,3	55	57,9	34	47,2	0,17	0,65 (0,35-1,21)
Echelle d'Epworth								
Moyenne [écart-type]	7,6 [3,8]		7,1 [3,8]		7,9 [3,7]		0,17	

* : $p < 0,05$ avec le test du Chi2 ou de Fisher exact (selon l'effectif) pour les variables qualitatives et avec le test de Student ou de Mann et Whitney (selon la distribution des données) pour les variables quantitatives

3. Analyse multivariée

Les facteurs apparaissant liés à la présence de SAS en fin de grossesse en analyse univariée avec un degré de signification $p < 0,15$ ont été intégrés dans l'analyse multivariée. Cette analyse a pour but de déterminer les facteurs qui sont associés de façon indépendante à la présence de SAS en fin de grossesse. Le modèle de régression logistique a été utilisé et la sélection des facteurs s'est appuyée sur une procédure en pas à pas descendant. Les variables qui ont été intégrées au modèle multivarié sont :

- l'IMC à 30 SA,
- le périmètre abdominal à 30 SA,
- le tour de cou à 30 SA,
- la tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg,
- l'HTA traitée,
- l'antécédent d'HTAG,
- l'antécédent de RCIU,
- le tabagisme à 30 SA,
- le ronflement à 30 SA,
- les réponses positives à la catégorie 1 du questionnaire de Berlin

En analyse multivariée, le ronflement à 30 SA est un facteur de risque indépendant de SAS au troisième trimestre de la grossesse avec un odds ratio à 3,487 ; IC 95 % (1,565-7,768) ; $p=0,002$.

Une seconde analyse multivariée a été réalisée en reprenant les mêmes variables listées précédemment mais en remplaçant la variable "Ronflement à 30 SA" à deux niveaux (Oui/Non) par la variable "Ronflement" à 3 niveaux (pas de ronflement/ronflement avant et à 30 SAS mais sans aggravation/ronflement uniquement à 30 SA et aggravation ou ronflement avant, à 30 SA et aggravation).

Le fait de présenter un ronflement avant la grossesse et/ou pendant la grossesse augmentait le risque de présenter un SAS en fin de grossesse et cela qu'il y ait aggravation du ronflement ou non ($p = 0,02$). En comparant l'absence de ronflement à la présence du ronflement avant et pendant la grossesse mais sans aggravation, l'odds ratio était de 2,65 ; IC 95 % (1,069-6,55) et la comparaison pas de ronflement versus aggravation ou apparition d'un ronflement à 30 SA entraînait un odds ratio de 3,73 ; IC 95 % (1,43-9,73).

De plus, une augmentation du périmètre abdominal augmentait très légèrement le risque de présenter un SAS en fin de grossesse (OR = 1,028 ; IC 95 % (1,001-1,055) ; $p = 0,04$).

C. Description de la 1ère polygraphie ventilatoire nocturne réalisée entre 30 et 36 SA

L'enregistrement de la polygraphie ventilatoire a été réalisé entre 30 et 36 SA (Tableau 10).

Pour le groupe SAS positif, l'IAH moyen était de 16,8 (+/-16) par heure de sommeil. Le nombre d'apnée s'élevait à 12,9 (+/- 42,1) avec 9,46 (+/- 38,27) apnées obstructives, 2,47 (+/- 18,73) apnées centrales et 0,21 (+/- 0,80) apnées mixtes. Le nombre moyen d'hypopnées était de 117,3 (+/-103,3). Concernant les ronflements, le nombre médian était de 262 (2-939) avec une moyenne de 304,6 (+/- 263,5). La SaO₂ moyenne pendant l'enregistrement était de 94,5 % (+/-1,7) avec 2,28 % (+/- 5,17) du temps passé sous 90 %. Le nombre total des désaturations s'élevait à 155,3 (+/- 137,8).

Tableau 10 : description de la première polygraphie ventilatoire nocturne à 30 SA.

	SAS positif (n = 72)
	Moyenne [écart-type]
APNEES	
Nombre total d'apnées	12,9 [42,1]
Nombre d'apnées obstructives	9,5 [38,3]
Nombre d'apnées mixtes	0,2 [0,8]
Nombre d'apnées centrales	2,7 [18,7]
HYPOPNEES	
Nombre total d'hypopnées	117,3 [103,3]
INDEX D'APNEES HYPOPNEES / HEURE	16,8 [16,0]
RONFLEMENTS	
Nombre total de ronflements	304,6 [263,5]
SATURATION	
SaO ₂ moyenne lors de l'enregistrement (%)	94,6 [1,7]
Pourcentage du temps passé à SaO ₂ < 90 %	2,3 [5,2]
Nombre total de désaturations	155,3 [137,8]

D. Comparaison des complications obstétricales entre le groupe SAS négatif et le groupe SAS positif

1. Complications maternelles

Au cours de la grossesse, les hospitalisations maternelles étaient similaires dans les deux groupes quelle qu'en soit la cause.

Dans notre cohorte il n'y a eu aucune issue défavorable de la grossesse, pas d'interruption médicale de grossesse ni de mort fœtale in utero.

Les patientes du groupe SAS positif avaient significativement plus d'hypertension artérielle gravidique par rapport aux patientes du groupe SAS négatif avec un odds ratio de 6,90 (18,1 % versus 5,1 % ; $p = 0,02$). Ce risque était toujours significatif après ajustement. En revanche, le risque de pré-éclampsie n'était pas augmenté par la présence d'un SAS (3,1 % versus 4,2 % ; $p = 0,8$). De même, le risque de diabète gestationnel n'était pas augmenté par la présence de SAS (29,6 % versus 33,8 % ; $p = 0,56$). Les modalités de traitement des patientes diabétiques n'étaient pas différentes entre les deux groupes (Tableau 11).

Tableau 11 : complications maternelles.

	SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)		p	OR IC 95 %
	Nombre	%	Nombre	%		
HTA gravidique traitée en cours de grossesse	5	5,1	13	18,1	0,0067 *	6,90 (1,44-33,08)
Pré-éclampsie	3	3,1	3	4,2	0,70	1,38 (0,27-7,03)
Diabète gestationnel	29	29,6	24	33,8	0,56	1,22 (0,63-2,34)
Si oui, traitement						
Régime + insuline	19	65,5	18	75	0,45	0,63 (1,19-2,10)
Régime seul	10	34,5	6	25		

* : $p < 0,05$ avec le test du Chi2 ou de Fisher exact (selon l'effectif) pour les variables qualitatives et avec le test de Student ou de Mann et Whitney (selon la distribution des données) pour les variables quantitatives

Quel que soit le groupe, le terme d'accouchement était comparable entre les deux, la moyenne du terme d'accouchement était de 39 semaines d'aménorrhées ($p = 0,82$). Il n'y avait pas plus d'accouchements prématurés dans le groupe SAS positif que dans le groupe SAS négatif. Concernant les modalités d'accouchement et les complications de post-partum immédiat et précoce, il n'y avait pas de différence significative hormis les césariennes avant travail (Tableau 12). En effet le taux de césariennes avant travail était significativement plus important dans le groupe SAS positif avec un odds ratio de 2,26 ; IC 95 % (1,08-4,70) avec un

taux de 16,3 % versus 30,6 % ($p = 0,03$). Cependant après ajustement, le risque de césarienne avant travail n'était plus significatif. Les taux de déclenchement n'était pas différents entre les deux groupes (23,5 % versus 20,8 % ; $p = 0,68$ sans ajustement et $p = 0,49$ après ajustement) ni le taux de césariennes en cours de travail (19,4 % versus 16,7 % ; $p = 0,65$).

Le taux d'accouchement voie basse était comparable entre les deux groupes avec néanmoins un taux inférieur pour le groupe SAS positif (63,9 % versus 52,8 % ; $p = 0,14$). Entre les deux groupes il n'y avait pas de différence significative concernant la complication obstétricale qu'est la dystocie des épaules (3,1 % versus 4,2 % ; $p = 0,70$). Pour le taux d'extraction instrumentale, la comparaison entre les deux groupes n'était pas différente (4,1 % versus 8,3 % ; $p = 0,33$).

Il n'y avait pas de différence concernant les méthodes d'anesthésie qu'elle soit locorégionale (83,3 % versus 76,4 %) ou générale (7,3 % versus 9,7 %) entre le groupe SAS négatif et le groupe SAS positif.

On a observé une différence mais non significative concernant l'hémorragie de la délivrance entre le groupe SAS négatif et le groupe SAS positif (5,1 % versus 9,7 % ; $p = 0,24$). Parmi les patientes qui ont eu une hémorragie de la délivrance, 3 patientes dans chaque groupe ont été traitées avec du Nalador® et aucune n'a nécessité une embolisation ou une reprise chirurgicale.

La durée d'hospitalisation entre les deux groupes n'était pas différente.

Tableau 12 : modalités d'accouchement.

	SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)		p	OR IC 95 %
	Nombre	%	Nombre	%		
Terme de l'accouchement (en semaines d'aménorrhées)						
Moyenne [écart-type]	39 [1,7]		39 [1,6]		0,82	0,02 (-0,10-0,14)
Césarienne avant travail	16	16,3	22	30,6	0,0278 *	2,26 (1,08-4,70)
Déclenchement	23	23,5	15	20,8	0,68	0,86 (0,41-1,79)
Césarienne en cours de travail	19	19,4	12	16,7	0,65	0,83 (0,38-1,85)
Voie basse	62	63,9	38	52,8	0,15	0,63 (0,34-1,17)
Extraction instrumentale	4	4,1	6	8,3	0,33	2,14 (0,58-7,69)
Dystocie des épaules	3	3,1	3	4,2	0,70	1,38 (0,27-7,03)
Analgésie péridurale	80	83,3	55	76,4		
Anesthésie générale	7	7,3	7	9,7		
Hémorragie de la délivrance	5	5,1	7	9,7	0,25	2,00 (0,61-6,59)
Durée d'hospitalisation maternelle post-partum (Jours)						
Moyenne [écart-type]	4,7 [2,1]		5,0 [2,3]		0,54	

* : $p < 0,05$ avec le test du Chi2 ou de Fisher exact (selon l'effectif) pour les variables qualitatives et avec le test de Student ou de Mann et Whitney (selon la distribution des données) pour les variables quantitatives

2. Complications fœtales

Les données concernant le nouveau-né étaient toutes non significatives hormis le percentile audipog (Tableau 13). Entre les deux groupes (SAS négatif et SAS positif) il n'a été retrouvé aucune différence significative concernant les éléments de bien-être fœtal à la naissance. L'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes est un des éléments les plus prédictifs de souffrance fœtale néonatale avec le pH au cordon inférieur à 7,20 (témoin d'une pré-acidose) et les lactates supérieurs à 4,8 mmol/L. Cependant, on a pu observer une tendance à une souffrance fœtale plus importante dans le groupe SAS positif. L'Apgar moyen était légèrement supérieur dans le groupe SAS négatif que dans le groupe SAS positif (9,67 versus 9,50 ; $p = 0,6$). Le nombre d'enfant naissant avec un Apgar inférieur à 7 à 5 minutes (2 dans le groupe SAS négatif et 6 dans le groupe SAS positif) n'était pas significativement différent. Concernant le pH et les lactates au cordon, leurs valeurs n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. Aucun enfant dans toute la cohorte n'était né avec un pH inférieur à 7,00, témoin d'une acidose néonatale sévère.

Tableau 13 : complications fœtales.

	SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)			
	Nombre	%	Nombre	%	p	OR ou différence des moyennes IC 95 %
Score d'Apgar à 5 minutes						
Moyenne [écart-type]	9,7	[0,8]	9,5	[1,1]	0,60	-0,17 (-0,47;0,12)
Score d'Apgar à 5 minutes						
≤ 7	2	2,1	6	8,3	0,077	4,23 (0,83-21,60)
pH artériel au cordon						
Moyenne [écart-type]	7,26	[0,07]	7,25	[0,08]	0,18	-0,01 (-0,04;0,01)
pH artériel au cordon						
Normal (pH ≥ 7,20)	77	84,6	50	76,9	0,22	1,65 (0,73-3,71)
Pré-acidose (7 ≤ pH < 7,20)	14	15,4	15	23,1		
Lactates au cordon						
Moyenne [écart-type]	3,4	[1,7]	3,7	[1,8]	0,24	0,34 (-0,24;0,92)

Dans le groupe SAS négatif, les nouveau-nés avaient des poids inférieurs au groupe SAS positif mais non significativement (3415,9 grammes versus 3504,9 grammes ; $p = 0,12$) (Tableau 14). En revanche, le percentile audipog était significativement supérieur dans le groupe SAS positif de 10 points (49,5^{ème} versus 59,5^{ème} percentile ; $p = 0,038$). Lors de l'analyse en classe de percentile (inférieur au 5^{ème}, entre le 5^{ème} et le 95^{ème} et supérieur au 95^{ème}) il n'y avait pas de différence significative entre les groupes SAS négatif et SAS positif. La répartition des sexes des nouveau-nés et les malformations congénitales étaient comparables pour les deux groupes.

L'orientation pour la prise en charge néonatale était similaire entre le groupe SAS négatif et le groupe SAS positif, quelle qu'elle soit (suites de couche, unité kangourou, néonatalogie).

Tableau 14 : poids de naissance et prise en charge néonatale.

	SAS Négatif (n = 98)		SAS positif (n = 72)		
	Nombre	%	Nombre	%	p
Poids de naissance (g)					
Moyenne [écart-type]	3416 [603]		3505 [470]		0,12
Percentile audipog					
Moyenne [écart-type]	49,5 [29,5]		59,5 [28,4]		0,0376 *
Percentile audipog					
≤ 5	4	4,3	3	4,5	0,97
]5 ; 95[82	87,2	59	88,1	
≥ 95	8	8,5	5	7,5	
Sexe					
Masculin	51	53,1	31	43,1	
Féminin	45	46,9	41	56,9	
Malformations à la naissance	8	8,3	7	9,7	
ORIENTATION DU NOUVEAU-NE					
Secteur de suites de couches	84	87,5	66	91,7	0,39
En unité Kangourou	6	6,3	5	6,9	1
En unité de néonatalogie	10	10,4	3	4,2	0,13
Prise en charge					
Normale	82	85,4	65	90,3	0,33
Intermédiaire	4	4,2	4	5,6	
Grave	10	10,4	3	4,2	

* : $p < 0,05$ avec le test du Chi2 ou de Fisher exact (selon l'effectif) pour les variables qualitatives et avec le test de Student ou de Mann et Whitney (selon la distribution des données) pour les variables quantitatives

E. Analyse de la deuxième polygraphie ventilatoire nocturne à 6 mois du post-partum

Les patientes qui ont été diagnostiquée SAS positif au troisième trimestre de la grossesse devaient avoir une seconde polygraphie ventilatoire nocturne d'évaluation 6 mois après leur accouchement. Sur les 72 patientes qui avaient été diagnostiquée SAS positif, 50 avaient eu la seconde polygraphie soit 69,4 %. Sur les 22 patientes qui n'avaient pas eu la polygraphie, 9 avaient refusé de poursuivre l'étude, 8 n'avaient pas honoré leur rendez-vous, pour 2 d'entre elles les polygraphies étaient non exploitables et 3 avaient été perdues de vue (Figure 32 : flow-chart).

Parmi les 50 patientes qui étaient dans le groupe SAS positif, 13 patientes (26 % ; IC 95 % (13,8-38,2)) n'avaient plus de SAS et 37 patientes (74 % ; IC (61,8-86,2)) étaient toujours atteintes de SAS 6 mois après l'accouchement.

Parmi les 37 patientes toujours atteintes de SAS à 6 mois du post-partum, 19 avaient un SAS léger soit 51,4 % ; IC 95 % (35,3-67,5) ; 8 avaient un SAS modéré soit 21,6 % ; IC 95 % (8,4-34,9) et 10 un SAS sévère soit 27 % ; IC 95 % (12,7-41,3).

Le jour de la seconde polygraphie ventilatoire nocturne les mesures anthropométriques ont été réalisées (poids, IMC, périmètre abdominal, tour de cou). Le poids moyen était supérieur dans le groupe SAS positif à 6 mois (103,6 kg versus 110,7 kg) ainsi que l'IMC (39,1 kg/m² versus 42,2 kg/m²) mais cette différence n'était pas significative ($p = 0,26$ et $p = 0,06$ respectivement). Le périmètre abdominal moyen chez les patientes du groupe SAS négatif à 6 mois était de 120,0 cm versus 122,3 cm dans le groupe SAS positif à 6 mois. En revanche, le tour de cou chez les patientes du groupe SAS négatif à 6 mois était bien supérieur à celui des patientes du groupe SAS positif à 6 mois (48,5 cm versus 39,2 cm) (Tableau 15). Ces résultats étaient fortement biaisés car ces données concernaient seulement 8 patientes (2 du groupe SAS négatif à 6 mois et 6 du groupe SAS positif à 6 mois).

Tableau 15 : mesures anthropométriques à 6 mois.

	GLOBAL (n = 50)	SAS Négatif à 6 mois (n = 13)	SAS Positif à 6 mois (n = 37)	p	OR IC 95 %
Poids le jour de l'enregistrement (kg)					
Moyenne [écart-type]	108,8 [19,1]	103,6 [15,1]	110,7 [20,2]	0,26	1,02 [0,98-1,07]
IMC (kg/m²)					
Moyenne [écart-type]	41,4 [6,3]	39,1 [3,9]	42,2 [6,8]	0,057	1,11 [0,97-1,27]

L'analyse de la seconde polygraphie ventilatoire nocturne à 6 mois chez ces 50 patientes montrait 13 patientes dont le SAS avait disparu et 37 patientes toujours atteintes. Pour le groupe SAS positif, l'IAH moyen était de 22,4 (+/-20,7) par heure de sommeil (Tableau 16). Le nombre d'apnées s'élevait à 26,1 (+/- 51,2) avec 22,3 (+/- 47,1) apnées obstructives, 2,74 (+/- 8,43) apnées centrales et 1,40 (+/- 4,53) apnées mixtes. Le nombre moyen d'hypopnées était de 137,1 (+/-137,4). Concernant les ronflements, le nombre médian était de 274 (0-1019) avec une moyenne de 323,4 (+/- 289,9). La SaO₂ moyenne pendant l'enregistrement était de 92,7% (+/- 9,1) avec 4,14 % (+/- 8,05) du temps passé sous 90 %. Le nombre total des désaturations s'élevait à 161,7 (+/- 179,4).

Sur l'analyse de la 2^{ème} polygraphie ventilatoire nocturne en comparaison de la première, il n'y avait pas eu d'amélioration du SAS chez 19 patientes (38 %), 22 patientes avaient vu leur SAS s'améliorer (44 %), et le SAS s'était aggravé chez 9 patientes (18 %).

Tableau 16 : description de la 2^{ème} polygraphie ventilatoire à 6 mois.

	SAS positif à 6 mois (n = 37)
	Moyenne [écart-type]
APNEES	
Nombre total d'apnées	26,1 [51,2]
Nombre d'apnées obstructives	22,3 [47,1]
Nombre d'apnées mixtes	1,4 [4,5]
Nombre d'apnées centrales	2,7 [8,4]
HYPOPNEES	
Nombre total d'hypopnées	137,1 [137,4]
INDEX D'APNEES HYPOPNEES	22,4 [20,7]
RONFLEMENTS	
Nombre total de ronflements	323,4 [289,9]
SATURATION	
SaO ₂ moyenne lors de l'enregistrement (%)	92,7 [9,1]
Pourcentage du temps passé à SaO ₂ < 90 %	4,1 [8,1]
Nombre total de désaturations	161,7 [179,4]

F. Comparaison des patientes atteintes de SAS sévère traité et non traité

Parmi les 12 patientes atteintes d'un SAS sévère, 6 ont bénéficié d'un traitement par la VPPC (Tableau 17). Lorsque l'on comparé les femmes qui n'ont pas été traitées aux femmes qui ont été traitées (sans analyse statistique du fait du trop faible effectif), nous n'avons retrouvé aucune hypertension artérielle gravidique en fin de grossesse ni aucune pré-éclampsie chez ces 12 patientes du groupe SAS sévère. Dans le groupe des femmes traitées, 2 avaient développé un diabète gestationnel mais aucune dans le groupe des non traitées. Dans le groupe des femmes non traitées, 4 patientes sur 6 avaient eu une césarienne, 2 dans le groupe des femmes traitées.

Concernant les données néonatales, chez l'une des patientes du groupe des SAS non traités le nouveau-né avait un Apgar inférieur à 7 à cinq minutes, aucune dans le groupe des SAS traités. Dans ce groupe de 12 patientes ce nouveau-né avait été pris en charge en unité de néonatalogie. Le poids moyen des nouveau-nés entre les deux groupes était de 3331,7 grammes dans le groupe des SAS non traités avec un percentile moyen à 50,4 et dans le groupe des SAS traités, le poids moyen était de 3502,5 grammes avec un percentile moyen à 68.

Tableau 17 : comparaison entre SAS sévère traité et non traité.

	SAS NON TRAITE (n = 6)	SAS TRAITE (n = 6)
	Nombre	Nombre
PATHOLOGIE MATERNELLE EN FIN DE GROSSESSE		
HTA gravidique traitée en cours de grossesse	0	0
Pré-éclampsie	0	0
Diabète gestationnel	0	2
MODE D'ACCOUCHEMENT		
Césarienne avant travail	3	0
Césarienne en cours de travail	1	2
Voie basse	2	4
DONNEES SUR L'ENFANT		
Score d'Apgar à 5 minutes		
Moyenne [écart-type]	9,2 [2,0]	10,0 [0]
Score d'Apgar à 5 minutes		
≤ 7	1	0
Poids de naissance (g)		
Moyenne [écart-type]	3332 [224]	3503 [469]
En unité de néonatalogie	1	0

III. Discussion

Notre étude est la première série prospective analysant le SAS au troisième trimestre de la grossesse dans une population de femmes obèses sévères. Elle apporte un nouveau regard sur cette pathologie avec des résultats sur la morbidité materno-fœtale. Alors que cette pathologie semble grave sur le plan maternel, l'impact néonatal n'est toujours pas démontré.

A. Prévalence et diagnostic du SAS

Dans cette cohorte de 170 femmes obèses sévères ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$), un syndrome des apnées du sommeil a été diagnostiqué chez 42,4 % de ces femmes au cours de leur grossesse entre 30 et 36 SA. Parmi ces patientes, 63,9 % étaient atteintes de SAS léger, 19,4 % de SAS modéré et 16,7 % de SAS sévère. La proportion de SAS modéré à sévère ($IAH > 15 / \text{heure}$) dans la cohorte complète était de 15,2 %. Mais la prévalence du SAS chez la femme enceinte n'a pas pu être encore établie précisément et reste encore inconnue à ce jour. En effet, les études retrouvées dans la littérature sont très disparates du point de vue de la méthodologie, de la méthode diagnostique du SAS et de sa définition. La plupart de ces études sont de petites cohortes prospectives ou de plus larges rétrospectives, des études cas-témoins ou même des case reports. Parfois le diagnostic est fait par une polygraphie (souvent les petites cohortes prospectives) et parfois fait à l'aide de plusieurs critères cliniques de l'interrogatoire (ronflement, échelle d'Epworth). Même si la polygraphie est utilisée, la définition du SAS diffère selon les études. Certains utilisent un seuil de positivité à un IAH supérieur à 10, d'autres un IAH supérieur à 3.

Louis *et al.*, en 2012, ont réalisé une étude comparable à la nôtre parmi une population de femmes enceintes obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ils avaient trouvé une prévalence totale de SAS de 15,4 % dont 8 % de SAS sévère (135). Par rapport à notre série, le critère d'inclusion était un IMC inférieur au nôtre d'où la différence de prévalence du SAS, l'obésité étant un des principaux facteurs de risque de SAS. Facco *et al.* avaient étudié une cohorte de 125 femmes enceintes présentant au moins un de ces facteurs de risque de SAS : obésité, hypertension chronique, diabète de type 2, antécédents de pré-éclampsie ou grossesses multiples (plus de la moitié des patientes étudiées avaient plus d'un facteur de risque et 62 % étaient obèses). En début de grossesse, entre 6 et 20 SA, la prévalence du SAS était de 30 % (21 % de SAS léger, 6 % de SAS modéré, et 3 % de SAS sévère) et en fin de grossesse, il était de 47 % (35% léger, 7 % de modéré et 5 % de sévère) (143). On remarque que ce résultat est très comparable au nôtre, on peut donc supposer qu'un IMC supérieur à 35 équivaut en termes de facteur prédictif de SAS à une association de facteurs de risques. Chez ces femmes, étant donnée la fréquence du SAS, il pourrait être intéressant de réaliser un dépistage systématique en vue d'une prise en charge précoce.

Le diagnostic de certitude du SAS est fait par une polysomnographie. Cependant cet examen est coûteux et difficile à mettre en place notamment chez la femme enceinte au troisième trimestre car le décubitus dorsal nécessaire au bon déroulement de l'examen est difficile à supporter chez ces femmes du fait de la compression cave qui en résulte. Ainsi la polygraphie ventilatoire est un bon compromis pour le diagnostic de SAS. Cependant, le diagnostic de SAS sur une seule nuit d'enregistrement peut entraîner un biais de classement car il a été bien démontré que l'IAH varie selon les nuits. Il est donc possible de classer une femme dans le groupe SAS positif alors qu'habituellement elle n'en fait pas et inversement. Cependant, il y a plus de risque de faux négatifs lors d'un enregistrement polygraphique nocturne simplement du fait du caractère non physiologique de la nuit. Ainsi la patiente peut avoir peu dormi ou très mal, il est donc important de s'aider de l'interrogatoire de la nuit passée sous enregistrement pour interpréter les données recueillies.

Dans la population générale, il existe de nombreux outils permettant d'orienter le diagnostic de SAS comme l'échelle d'Epworth étudiant la somnolence diurne et le Questionnaire de Berlin sur le ronflement, le sommeil et l'IMC/HTA. Ces questionnaires n'ont pas été validés chez la femme enceinte. Une récente étude a étudié dans la population obstétricale la validité de ces outils et les auteurs ont montré qu'ils avaient tous une faible sensibilité et spécificité, une très faible valeur prédictive positive mais une valeur prédictive négative de l'ordre de 90 à 95 % (147). Dans la littérature, certaines études sur le SAS chez la femme enceinte ont défini le SAS positif sur des critères de ronflement et d'échelle d'Epworth pathologique. Etant donnée la faible valeur prédictive positive de ces questionnaires, la prévalence du SAS dans ces études est donc probablement très surestimée, ce qui fait relativiser leurs conclusions sur les éventuelles implications obstétricales du SAS.

B. Facteurs prédictifs

Dans notre série, la présence d'un ronflement à 30 SA et une aggravation ou une apparition de ce ronflement multipliait par 3,5 le risque d'avoir un SAS. C'est le facteur le plus prédictif de SAS qui est ressorti de notre étude. Ceci est confirmé par la comparaison des réponses du questionnaire de Berlin concernant la première catégorie traitant du ronflement. Cependant, si 84,8 % des patientes du groupe SAS positif ronflaient, 61,4 % du groupe SAS négatif ronflaient également... Les études considérant comme SAS positif les femmes au troisième trimestre de la grossesse qui ronflent montrent des résultats divergents concernant les implications maternelles ou fœtales (133, 136, 151, 154, 158). Comme dans la population générale, il convient donc de différencier clairement les ronflements et le SAS pour ne pas soit méconnaître un diagnostic, soit surestimer le SAS. La fatigue, la somnolence, le ronflement ou le sommeil non réparateur sont souvent présents chez la femme enceinte. Pour orienter le diagnostic il faudrait établir un score à partir de plusieurs éléments cliniques à risque de SAS à forte valeur prédictive négative. Ce score permettrait de dépister les femmes enceintes à risque et donc de les orienter vers un diagnostic polygraphique et éventuellement une prise en charge.

C. Facteurs de risque du SAS

L'obésité est un facteur de risque bien connu de SAS dans la population générale. En effet, dans l'étude épidémiologique française sur l'obésité, la prévalence du SAS traité chez les obèses est de 8,8 % contre seulement 0,8 % si l'IMC est inférieur à 30 (9). Dans les études européennes, l'IMC moyen des patients atteints de SAS est de l'ordre de 30-33 kg/m² (85). Dans la cohorte américaine *the Sleep Heart Health Study*, chez les patients présentant un SAS modéré il y avait 41 % d'obèses. Cette proportion augmentait avec la sévérité du SAS, jusqu'à 61 % d'obèses pour un SAS sévère. Ces résultats sont extrapolables à la femme enceinte. Dans une récente étude chez la femme enceinte de Pien *et al.*, l'obésité ressortait également comme étant un facteur de risque de SAS (139). Les auteurs ont comparé quatre groupes de 25 patientes selon leur IMC, et réalisé à toutes une polysomnographie au premier puis au troisième trimestre. En fin de grossesse, 40 % des femmes obèses (IMC>30) avaient un SAS contre 14,5% des femmes normo-pondérales ou en surpoids. Nous n'avons pas retrouvé de significativité sur l'IMC avant la grossesse ou au troisième trimestre contrairement à ces études. Louis *et al.* retrouvaient un IMC bien supérieur dans le groupe SAS positif comparé au groupe SAS négatif (46,8 +/- 12,2 versus 38,1 +/- 7,5 kg/m² ; $p = 0,002$) (135). Sa série étudiait des patientes ayant un IMC > 30 kg/m² ce qui permet de mettre en évidence plus facilement l'impact de l'IMC. Plus que l'IMC en valeur absolue, c'est l'obésité de type androïde qui est un facteur de risque majeur de SAS en dehors de la grossesse (76, 83). Dans notre série, l'un des seuls facteurs prédictifs de SAS retrouvé était l'augmentation du périmètre abdominal qui augmentait significativement le risque de SAS.

L'un des autres facteurs de risque de SAS est l'âge. En effet en dehors de la grossesse la prévalence maximale se situe à 60-70 ans. Dans notre série, l'âge des patientes ne ressort pas comme étant un des facteurs prédictifs de SAS en fin de grossesse mais on remarque néanmoins que lors de l'analyse par classe d'âge, pour celle des plus de 34 ans les patientes avaient plus de SAS (30,6 % versus 52,9 % ; $p = 0,7$). Dans d'autres études ce facteur avait été retrouvé significatif ($p = 0,04$) avec des patientes du groupe SAS positif qui avaient 2 à 3 ans en moyenne de plus que celle du groupe SAS négatif. Ces études portaient sur des cohortes de femmes à risque de SAS (135, 143). Dans une large cohorte rétrospective américaine, 55 millions de naissances ont été analysées, et l'âge était nettement un facteur de risque de SAS. En effet, l'âge inférieur à 25 ans était un facteur protecteur (OR = 0,31 ; IC 95 % (0,25-0,38) pour les âges inférieurs à 20 ans et OR = 0,53 ; IC 95 % (0,47-0,61) pour les 20-24 ans) tandis qu'après 30 ans, l'âge devenait un facteur de risque (OR = 1,70 ; IC 95 % (1,54-1,88) pour les 30-34 ans et OR = 3,06 ; IC 95 % (2,76-3,39) après 35 ans) (148). Pour cibler les patientes à risque de SAS, le score devrait prendre en compte l'âge des patientes pour en améliorer les valeurs prédictives.

D. Complications maternelles du SAS

HTA et pré-éclampsie

Dans notre série, la seule complication retrouvée est l'HTAG traitée qui est multipliée par 4 dans cette population d'obèses, sans différence significative concernant l'HTA préexistante. Les études s'accordent relativement toutes pour confirmer ce sur-risque d'HTAG en cas de SAS en cours de grossesse. L'obésité dans la population générale est un facteur de risque majeur d'hypertension artérielle chronique puisqu'elle multiplie également par 4 ce risque. Par ailleurs, le SAS est également un facteur de risque indépendant d'HTA chronique, même sans obésité. L'HTA est présente chez la moitié des patients atteints de SAS ; et inversement, un SAS est observé chez près de 30 % des patients hypertendus (123). Les mécanismes principaux à l'origine de cette HTA sont l'hyperactivité sympathique nocturne contemporaine des apnées et l'altération du fonctionnement de l'endothélium, qui augmentent les résistances vasculaires périphériques.

Les pathologies hypertensives de la grossesse touchent environ 10 % des femmes enceintes (1-5 % d'hypertension artérielle chroniques, 5-6 % d'HTAG, et 1-4 % de pré-éclampsie) (167). Les pathologies hypertensives propres à la grossesse sont dues à un défaut de placentation et l'HTA en est le premier signe. Il s'agit d'une pathologie grave car c'est la première cause de morbidité materno-fœtale et la deuxième cause de mortalité maternelle (après les hémorragies). Ce défaut de placentation survient dès le premier trimestre (lors de la première vague d'invasion trophoblastique) et entraîne ainsi une insuffisance utéro-placentaire dont les conséquences apparaissent à partir de 20 SA. Lors de la grossesse normale, il existe un remodelage des artères spiralées utérines faisant ainsi un système à basse pression pour une bonne invasion trophoblastique. Dans les pathologies hypertensives, ces artères sont plus fines, plus résistantes et conservent un certain degré de contractilité. L'obésité est un facteur de risque de ces défauts de placentation liés à l'augmentation du taux de triglycérides, et multiplie ainsi le risque d'HTAG par 1,6 en cas d'obésité et par 3,3 en cas d'obésité sévère. L'HTAG chez les femmes obèses présentant un SAS en cours de grossesse cumule le risque d'HTA du SAS et le risque d'HTA gravidique de l'obèse lié au défaut de placentation.

En revanche, les données concernant la pré-éclampsie sont discordantes. Dans notre série, le risque de pré-éclampsie (3,1 % versus 4,2 % ; $p = 0,8$) n'était pas du tout influencé par la présence d'un SAS ou non. La pré-éclampsie a les mêmes mécanismes physiopathologiques que l'HTAG, avec un défaut de placentation qui entraîne une micro-angiopathie et ainsi une protéinurie. Or ce défaut de placentation survient au cours du premier trimestre de la grossesse et au maximum jusqu'à 20-22 SA. Les modifications physiologiques altérant le système respiratoire au cours de la grossesse surviennent surtout au troisième trimestre lorsque la placentation et ses anomalies ont déjà eu lieu. Ainsi le risque de pré-éclampsie ne devrait pas être influencé par l'apparition d'un SAS pendant la grossesse.

L'étude prospective sur le SAS chez la femme obèse montre un sur-risque franc de pré-éclampsie dans leur groupe SAS positif (42,3 % versus 16,9 % ; $p = 0,005$). Néanmoins ce

résultat très élevé est probablement biaisé par l'IMC du groupe SAS positif qui a quasiment 10 points de plus que le groupe SAS négatif (46,8 kg/m² versus 38,1 kg/m² ; $p = 0,002$), leur risque augmenté serait donc plutôt lié au facteur obésité (135). La méta-analyse de Pamidi *et al.* de 2014, montre un sur-risque d'HTAG et de pré-éclampsie (non différencié) chez les femmes atteintes de SAS (165). Ce résultat s'explique également par la proportion d'obèses plus importante dans les groupes SAS positif. Comme dans notre étude, Facco *et al.*, dans leur cohorte de femmes à risque de SAS (obèses, hypertendues, diabétiques, avec antécédents de pré-éclampsie et/ou une grossesse multiples) n'ont pas retrouvé de sur-risque de pré-éclampsie dans le groupe SAS positif (143).

Ainsi, le sur-risque d'HTAG est bien expliqué par le cumul du risque lié au SAS et lié à l'obésité mais la pré-éclampsie ne paraît pas être expliquée de façon indépendante par le SAS en dehors de tous autres facteurs confondants, le principal étant l'IMC.

Diabète gestationnel

Dans notre série le risque de diabète gestationnel n'était pas augmenté dans le groupe SAS positif. Les antécédents de diabète préexistant à la grossesse étaient comparables entre les deux groupes, qu'il soit insulino-dépendant ou non. Cependant on remarque que le taux de diabète gestationnel dans notre cohorte était très élevé (environ 30 %) par rapport à la prévalence du diabète gestationnel dans la population générale (3 à 6 %). Cette forte prévalence dans notre étude est due à la population de femme atteinte d'obésité sévère que nous avons étudiée et non au SAS. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Louis *et al.* portant sur les patientes obèses : ils n'ont pas retrouvé de sur-risque significatif de diabète gestationnel dans le groupe SAS positif (135). En revanche, l'étude s'intéressant aux femmes à risque de SAS (obèses, hypertendues chronique, diabétiques de type 2, avec des antécédents de pré-éclampsie ou grossesses multiples) a mis en évidence que le SAS était un facteur de risque de diabète gestationnel. Il y avait plus de risque de développer un diabète gestationnel si le SAS était modéré à sévère qu'avec un SAS léger ou sans SAS (45,5 % versus 35,7 % versus 16 % ; $p = 0,05$) mais sur un faible effectif (143). Notons que dans cette étude un biais important existait car les femmes qui avaient une SAS étaient également des femmes obèses et donc des femmes avec un risque indépendant de diabète gestationnel. Une méta-analyse récente a montré que le risque de diabète gestationnel était multiplié par 1,86 ; IC 95 % (1,30-2,42)) si la patiente était atteinte de SAS mais à nouveau sans prendre en compte l'IMC (165).

La large cohorte rétrospective américaine portant sur 55 millions de femmes a également montré que le SAS augmentait le risque de DG avec un risque multiplié par 3,3 jusqu'à 4,1 en fonction des groupes (148). En effet, les auteurs ont comparé quatre groupes : les non obèses sans SAS, les obèses sans SAS, les non obèses avec SAS et les obèses avec SAS. Le groupe de référence était celui des femmes non obèses et sans SAS. L'obésité étant un facteur de risque indépendant bien connu de diabète gestationnel, le risque chez les obèses sans SAS était déjà multiplié par 3,6, et seulement de 4,1 pour les obèses avec SAS. Mais dans le groupe non obèse avec SAS, le risque par rapport au groupe de référence était de 3,3. La prévalence du diabète

gestationnel dans cette population n'est pas mentionnée, et il n'a pas été comparé dans cette étude les groupes obèses entre eux. Pour établir ce risque il conviendrait de réaliser une étude cas-témoins apparié à l'IMC, un groupe avec SAS et un sans SAS et étudier l'apparition du diabète gestationnel. Ceci est presque le cas dans notre étude puisque l'IMC des patientes avec SAS est très proche des patientes sans SAS. Au vu de tous ces résultats, le SAS ne serait pas un facteur de risque indépendant de diabète gestationnel mais plutôt l'obésité.

Voie d'accouchement

Le taux de césariennes avant travail était plus de deux fois plus important dans le groupe SAS positif (16,3 % versus 30,6 % ; $p = 0,03$) alors que les taux de voies basses et de césariennes en cours de travail étaient comparables. Ce taux de césariennes avant travail est probablement dû à la plus forte proportion de patientes du groupe SAS positif qui s'étaient compliquées d'HTAG et donc pour qui une naissance était souhaitable pour raisons maternelles ou fœtales. On peut penser que ces accouchements avant la mise en travail sur des cols la plupart du temps défavorables, aient conduit à la réalisation de plus de césariennes. En effet sur tous les autres critères qui auraient pu augmenter le taux de césariennes (IMC, parité, utérus cicatriciels, diabète gestationnel, pré-éclampsie ou encore terme de naissance) les groupes étaient comparables. L'étude n'ayant pas été réalisée en double aveugle, la connaissance d'un SAS a pu perturber les équipes obstétricales et anesthésiques qui auraient privilégié la réalisation d'une césarienne programmée pour éviter une prise en charge en urgence de ces patientes. En effet, étant donné le risque anesthésique chez les patientes présentant un SAS et la nécessité d'une surveillance continue après une anesthésie générale, la programmation d'une césarienne paraît plus sécuritaire afin d'éviter une césarienne en urgence sous anesthésie générale. En comparaison avec la cohorte de femmes obèses de Louis *et al.*, le taux est également deux fois plus important dans leur groupe SAS positif mais également deux fois plus important que le nôtre (32,8 % versus 65,4 % ; $p = 0,002$) mais ce taux était leur taux de césariennes total (135). Les deux grandes séries rétrospectives ont également montré que la présence du SAS augmentait le risque de césarienne en le multipliant par 1,5 à 2,5 (148, 149). Le SAS semble donc être un facteur indépendant de risque de césarienne dans notre étude, alors que dans la littérature le nombre de facteurs confondants est important car les patientes atteintes de SAS sont souvent plus grosses, donc plus diabétiques, ont plus d'hypertension artérielle gravidique et par ailleurs ont des enfants plus gros.

Par ailleurs dans notre série, après ajustement, on retrouvait plus d'extractions instrumentales dans le groupe SAS. Cette constatation est probablement due au fait que les enfants dans ce groupe sont plus gros que dans le groupe SAS négatif.

E. Complications fœtales du SAS

RCIU

Le risque de retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou de petit poids pour l'âge gestationnel (57) n'a pas été montré dans notre étude. Au contraire, les nouveau-nés des femmes du groupe SAS positif étaient plus gros (3416 grammes (+/- 603) versus 3505 grammes (+/- 470) ; $p = 0,25$) avec un percentile audipog (calcul en fonction du terme et du sexe de l'enfant) significativement plus élevé (49,5^{ème} versus 59,5^{ème} ; $p = 0,02$). Les données concernant le risque de RCIU chez les femmes atteintes de SAS sont discordantes. Les études sur les femmes à risque de SAS ne retrouvaient pas de risque augmenté de RCIU mais les effectifs de ces nouveau-nés <5^{ème} percentile étaient très petits (135, 143). De même, Louis *et al.*, dans leur large cohorte rétrospective ne retrouvaient pas de risque augmenté de RCIU ou de PAG, quels que soient les groupes comparés (148). Néanmoins, une étude prospective de faible effectif a montré que le SAS était un facteur de risque de RCIU et de PAG dans une population hétérogène de femmes enceintes avec un risque multiplié par 2,67 (43 % versus 11 % ; $p=0,04$). Mais après ajustement à l'IMC, ce sur-risque n'était plus significatif ($p = 0,06$) (171). Dans la méta-analyse de Pamidi *et al.*, le risque de RCIU et PAG était multiplié par 1,4 non significativement ($p = 0,6$) (165). Ainsi, le SAS ne semble pas être un facteur de risque indépendant de RCIU ou de PAG malgré l'hypoxie chronique intermittente qu'il engendre. Cette hypoxie ne semble pas être suffisante pour avoir des conséquences néfastes sur la croissance fœtale. En effet, le RCIU est le plus souvent lié à une insuffisance placentaire due à une mauvaise placentation dès le début de la grossesse. Chez l'obèse, il peut exister une mauvaise placentation du fait de la mauvaise qualité de l'utérus et de l'excès de triglycérides entraînant ainsi une pré-éclampsie et un RCIU vasculaire, que l'on ait un SAS ou non. Mais le RCIU n'est pas reconnu comme étant une complication de l'obésité probablement parce que la croissance du fœtus est contre-balançée par l'hyperinsulinisme fœtal.

Souffrance néonatale

Le pronostic fœtal peut être étudié par des données néonatales comme le score d'Apgar, le pH et les lactates au cordon et la prise en charge en unité de néonatalogie dès la naissance. Dans notre série, il n'y avait pas de différence significative concernant l'état fœtal à la naissance et la prise en charge en néonatalogie. En revanche on pouvait observer que chez les nouveau-nés de mères ayant un SAS il y avait une tendance à être plus en pré-acidose (pH<7,20 chez 15,4% vs 23,1% ; $p = 0,22$) et une proportion plus importante de scores d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes (2,1% vs 8,3% ; $p = 0,07$). Peu d'études ont rapporté l'état des nouveau-nés de femmes présentant un SAS. Une étude rétrospective a montré que les femmes ayant un SAS positif avaient plus de nouveau-nés avec un score d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes (1,3 % versus 0,1 % ; $p < 0,001$) (149). Mais cela concernait très peu de cas (15 enfants sur une série de 792 patientes). Louis *et al.*, dans l'étude comparant les femmes obèses atteintes et non atteintes de SAS, ont montré que dans le groupe SAS positif, il y avait

plus d'hospitalisations en néonatalogie (46 % versus 17,8 % ; $p < 0,05$) (135). Les nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie l'ont été majoritairement à cause de détresse respiratoire. Mais l'augmentation de ce risque est peut-être due à la plus forte prévalence de césariennes dans le groupe SAS positif. En effet, la relation entre détresse respiratoire et naissance par césarienne a déjà été clairement identifiée : le risque de tachypnée du nouveau-né est multiplié par 4 chez les enfants nés à terme par césarienne par rapport aux enfants nés voie basse (185).

Souffrance fœtale

Mais l'état fœtal peut également être évalué in utero par l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF). Il aurait été intéressant dans notre étude de réaliser un ERCF lors de la polygraphie ventilatoire nocturne afin d'évaluer le retentissement fœtal lors des événements respiratoires. Fung *et al.* ont réalisé cet enregistrement conjoint à partir de 37 SA sur une série de 41 patientes (171). Malgré les événements nocturnes comme des apnées et hypopnées jusqu'à 30 secondes, associés parfois à une désaturation jusqu'à 78 %, il n'avait été constaté aucune anomalie du rythme cardiaque fœtal à l'exception d'un cas. En effet, l'un des ERCF a enregistré lors d'événements respiratoires deux ralentissements prolongés de 2 et 4 minutes. L'enregistrement avait été contrôlé le lendemain et était normal. A la naissance, le nouveau-né était en retard de croissance sévère au premier percentile. Olivarez *et al.* avaient enregistré 19 fœtus de mères présentant un SAS et n'avaient constaté aucune anomalie du RCF lors des événements respiratoires (136). Un case report de 2004 avait enregistré un ralentissement sévère du RCF lors d'un épisode d'apnée associé à une désaturation à 80 %. Dès le réveil, le RCF était redevenu normal. A la naissance le nouveau-né était en retard de croissance sévère (1700 grammes à 38 SA) (175). En revanche, Sahin *et al.*, en 2008 avaient réalisé un ERCF chez 35 femmes lors d'une polygraphie chez des femmes enceintes en fin de grossesse suspectes de SAS. Quatre SAS avaient été dépistés chez 4 obèses (IMC moyen à 37 kg/m² versus 30,6 kg/m² ; $p = 0,062$) et lors des ERCF de ces 4 patientes SAS positif, des anomalies du RCF avaient été retrouvées chez trois d'entre elles. Les nouveau-nés étaient eutrophes, cependant les anomalies du RCF constatées étaient peu inquiétantes (174). On remarque donc que de façon rassurante, les apnées-hypopnées accompagnées de désaturations maternelles entraînent peu de répercussions fœtales. Les seuls fœtus qui souffrent des désaturations maternelles sont ceux qui sont en retard de croissance sévère et ont vraisemblablement une insuffisance utéroplacentaire. Cette constatation implique que la plupart des fœtus sont eutrophes et protégés des hypoxies maternelles grâce à la combinaison des capacités adaptatives du fœtus et de la forte affinité pour l'oxygène de l'hémoglobine fœtale.

Prématurité

La prématurité n'a pas été mise en évidence comme étant une conséquence du SAS positif dans notre étude. Les résultats à ce sujet sont discordants dans la littérature. L'étude sur une cohorte d'obèses n'a pas non plus mis en évidence de risque de prématurité dû au SAS ni avant 37 SA (17,6 % versus 18,5 % ; $p = 0,91$) ni avant 32 SA (135). L'étude de Facco *et al.* a montré que le taux de prématurité (avant 34 SA) dans leur cohorte était de 9 % (143). La moitié de ces accouchements prématurés était induits par des comorbidités maternelles ou fœtales. Il n'avait pas été trouvé de différence entre les deux groupes SAS négatif et SAS positif ni concernant la prématurité spontanée ni iatrogène. Dans sa large cohorte hétérogène asiatique, Chen *et al.*, ont trouvé un risque de prématurité avant 37 SA supérieur dans le groupe SAS positif avec un risque multiplié par 2,3 après ajustement aux facteurs confondants (12,1 % versus 5,4 % ; $p < 0,01$) (149).

F. Comparaison en fonction de la gravité du SAS

Etant donné le manque de significativité de certains de nos résultats et notamment de la pré-éclampsie, nous nous sommes demandé si ce n'était pas biaisé par la forte proportion de SAS léger dans notre groupe SAS positif. Nous avons donc réalisé des analyses en trois sous-groupes en comparant les SAS négatifs aux SAS légers ($5 < \text{IAH} < 15$) et aux SAS modérés-sévères ($\text{IAH} \geq 15$).

Le risque d'HTAG persistait chez les patientes atteintes de SAS mais sans différence entre les SAS légers et les SAS modérés à sévères (5,1 % versus 17,4 % versus 19,2 % ; $p = 0,02$). Les autres complications maternelles et néonatales n'étaient pas différentes entre les trois groupes.

Dans l'étude de Facco *et al.* chez des femmes à risque, la comparaison entre les SAS légers et les SAS modérés-sévères, les résultats étaient identiques, il n'y avait pas de risque ajouté de pré-éclampsie, d'accouchement prématuré ou de RCIU (143). Comme dans notre étude, l'analyse en sous-groupes manque probablement de puissance pour conclure à une aggravation des complications en rapport avec la sévérité du SAS, alors que sur le plan physiopathologique celle-ci serait attendue.

G. Polygraphie à 6 mois du post-partum

A 6 mois du post-partum, la polygraphie ventilatoire nocturne a été réalisée chez 50 patientes soit 69,4 % des patientes qui avaient un SAS pendant la grossesse. Cet examen a permis de nous montrer que le SAS avait disparu chez 13 patientes soit 26 % ; IC 95 % (13,8-38,2). Lors de cette 2^{ème} polygraphie, nous avons constaté que l'IMC était supérieur chez les patientes ayant toujours un SAS 6 mois après l'accouchement (39,1 kg/m² versus 42,2 kg/m²). Ces

patientes avaient probablement un SAS antérieur à la grossesse du fait de leur obésité. Quelques études ont évalué l'aggravation du SAS pendant la grossesse grâce à une polygraphie ou polysomnographie réalisée en début et fin de grossesse (139, 143). Notre étude est la seule à avoir évalué la persistance ou non du SAS chez la femme après la grossesse. La disparition du SAS chez certaines patientes ouvre la voie vers une nouvelle pathologie de la grossesse ayant des implications surtout maternelles : le SAS gestationnel accessible à un traitement efficace par VPPC. La VPPC est un traitement efficace de l'HTA dans la population générale (115, 116). Ainsi, la mise en évidence de ce SAS particulier pendant la grossesse serait intéressante pour diminuer essentiellement l'HTAG d'où l'intérêt de les dépister puis de les diagnostiquer et enfin de les traiter.

H. Limites et forces de l'étude

On remarque que peu de nos critères de jugement secondaires ne diffèrent significativement et certains sont à la limite de la significativité. Par ailleurs les intervalles de confiance des odds ratio sont très larges. Ces éléments montrent le manque de puissance de notre étude afin de pouvoir mettre en évidence une différence significative sur ces critères. Une autre étude avec plus de cas serait nécessaire pour mettre en évidence, par exemple, une différence concernant le tour de cou, les antécédents d'HTA traitée, d'HTA gravidique ou de pré-éclampsie comme facteurs prédictifs de SAS. Il en est de même concernant la souffrance périnatale induite par le seul SAS.

Les forces de notre étude sont le caractère prospectif et multicentrique. Le diagnostic de SAS est basé sur une analyse objective par polygraphie ventilatoire chez toutes les patientes de la cohorte. De même tous les critères de jugement secondaires sont basés sur des mesures et des dosages objectifs ne laissant nul place à l'interprétation et évitant ainsi les biais de mesure de la part des investigateurs. Les groupes SAS négatifs et SAS positifs étaient similaires concernant l'IMC, ainsi contrairement aux autres études, l'IMC n'étaient pas un facteur confondant pour l'analyse des résultats.

Conclusion

Le SAS chez la femme enceinte obèse sévère est une pathologie fréquente mais peu connue et peu étudiée. Dans notre étude nous avons diagnostiqué un SAS chez 42,5 % des femmes dont l'IMC était supérieur à 35 kg/m². Les conséquences sur la grossesse et le nouveau-né sont importantes du fait essentiellement du risque majoré d'HTAG dû au SAS.

Le traitement du SAS est la VPPC. Les données des petites séries étudiant sa tolérance et son efficacité pendant la grossesse sont encourageantes. Par ailleurs, dans la population générale, la VPPC permet de diminuer significativement la tension artérielle chez les patients atteints d'un SAS. Dans notre étude, nous avons montré que l'HTAG au troisième trimestre pouvait être due uniquement au SAS. Ainsi, le diagnostic de SAS pendant la grossesse permettrait de traiter ces patientes par VPPC et ainsi d'améliorer leur tension artérielle sans nécessairement un traitement anti-hypertenseur.

Pendant la grossesse, il serait donc intéressant de réaliser un dépistage systématique du SAS chez les femmes obèses sévères afin de prévenir les complications maternelles telles que l'HTAG. On pourrait également cibler les femmes à dépister, telles que les femmes obèses ronflant, hypertendues ou encore ayant un antécédent d'HTAG.

La polygraphie à 6 mois du post-partum dans notre étude a permis de mettre en évidence la disparition d'un SAS diagnostiqué pendant la grossesse. Ce résultat suggère ainsi la possibilité d'une nouvelle pathologie obstétricale : le SAS gestationnel. De ce fait, il est nécessaire de nos jours d'effectuer des études de plus grande ampleur concernant la VPPC chez la femme enceinte afin d'étendre ses indications à ces femmes enceintes présentant un SAS gestationnel quelle que soit sa gravité du fait de ses complications.

En outre, si certaines patientes ont vu leurs SAS disparaître après la grossesse, dans notre série, une femme sur quatre présentait toujours ce SAS 6 mois après l'accouchement. Sans la grossesse, il est probable que ces femmes n'auraient jamais, ou du moins plus tardivement, été diagnostiquées. Etant donnée sa fréquence chez les obèses sévères, profiter de la grossesse pour dépister le SAS permettrait sa prise en charge et le suivi respiratoire précoce afin d'éviter les complications cardiovasculaires qu'il entraîne ultérieurement.

Bibliographie

1. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human reproduction*. 2008;23(2):324-8.
2. Ducarme G, Rodrigues A, Aissaoui F, Davitian C, Pharisien I, Uzan M. [Pregnancy in obese patients: which risks is it necessary to fear?]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2007;35(1):19-24.
3. Seltzer CC. Some re-evaluations of the build and blood pressure study, 1959 as related to ponderal index, somatotype and mortality. *The New England journal of medicine*. 1966;274(5):254-9.
4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization technical report series*. 2000;894:i-xii, 1-253.
5. Han TS, Sattar N, Lean M. ABC of obesity. Assessment of obesity and its clinical implications. *Bmj*. 2006;333(7570):695-8.
6. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *Jama*. 2012;307(5):491-7.
7. Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC public health*. 2008;8:200.
8. Maillard G, Charles MA, Thibault N, Forhan A, Sermet C, Basdevant A, et al. Trends in the prevalence of obesity in the French adult population between 1980 and 1991. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1999;23(4):389-94.
9. http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf. Obepi 2012.
10. http://www.pasteur-lille.fr/fr/recherche/u744/resultat/dossier_presse_monalisa.pdf.
11. Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychological bulletin*. 1989;105(2):260-75.
12. Trayhurn P. The biology of obesity. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2005;64(1):31-8.
13. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Annals of internal medicine*. 2003;138(1):24-32.
14. Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006. *Obesity*. 2008;16(9):2182-6.
15. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocrine reviews*. 2008;29(7):777-822.
16. McMillan DC, Sattar N, McArdle CS. ABC of obesity. Obesity and cancer. *Bmj*. 2006;333(7578):1109-11.
17. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology*. 2003;158(12):1139-47.
18. Pannain S, Mokhlesi B. Bariatric surgery and its impact on sleep architecture, sleep-disordered breathing, and metabolism. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2010;24(5):745-61.
19. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes care*. 2004;27(1):155-61.
20. Ciangura C, Nizard J, Poitou-Bernert C, Dommergues M, Oppert JM, Basdevant A. [Pregnancy and bariatric surgery: Critical points]. *Journal de gynécologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2015;44(6):496-502.
21. Dag ZO, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2015;16(2):111-7.

22. Deruelle P. [Obesity and pregnancy]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2011;39(2):100-5.
23. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2007;8(6):515-23.
24. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertility and sterility*. 2003;79(5):1136-40.
25. Mircea CN, Lujan ME, Pierson RA. Metabolic fuel and clinical implications for female reproduction. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2007;29(11):887-902.
26. Metwally M, Tuckerman EM, Laird SM, Ledger WL, Li TC. Impact of high body mass index on endometrial morphology and function in the peri-implantation period in women with recurrent miscarriage. *Reproductive biomedicine online*. 2007;14(3):328-34.
27. Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Human reproduction*. 2010;25(5):1123-6.
28. Chu SY, Kim SY, Bish CL. Prepregnancy obesity prevalence in the United States, 2004-2005. *Maternal and child health journal*. 2009;13(5):614-20.
29. Hamon C, Fanello S, Catala L, Parot E. [Maternal obesity: effects on labor and delivery: Excluding other diseases that might modify obstetrical management]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2005;34(2):109-14.
30. American College of O, Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121(1):213-7.
31. ? CRwrousfag. Joint guideline : management of women with obesity in pregnancy 2010.
32. Kuehn BM. Guideline for pregnancy weight gain offers targets for obese women. *Jama*. 2009;302(3):241-2.
33. Davies GA, Maxwell C, McLeod L, Gagnon R, Basso M, Bos H, et al. Obesity in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2010;32(2):165-73.
34. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(4):1091-7.
35. Joy S, Istwan N, Rhea D, Desch C, Stanziano G. The impact of maternal obesity on the incidence of adverse pregnancy outcomes in high-risk term pregnancies. *American journal of perinatology*. 2009;26(5):345-9.
36. Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR. Maternal super-obesity and perinatal outcomes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(7):924-30.
37. Alanis MC, Goodnight WH, Hill EG, Robinson CJ, Villers MS, Johnson DD. Maternal super-obesity (body mass index > or = 50) and adverse pregnancy outcomes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(7):924-30.
38. Crane JM, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. Maternal and perinatal outcomes of extreme obesity in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2013;35(7):606-11.
39. Lutsiv O, Mah J, Beyene J, McDonald SD. The effects of morbid obesity on maternal and neonatal health outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(7):531-46.
40. français Cndgeo. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2010;39:670-84.
41. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;25(8):1175-82.

42. Grossetti E, Beucher G, Regeasse A, Lamendour N, Herlicoviez M, Dreyfus M. [Obstetrical complications of morbid obesity]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2004;33(8):739-44.
43. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2007;30(8):2070-6.
44. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(6):1357-64.
45. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 2):1152-8.
46. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(6):611-9.
47. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2009;301(6):636-50.
48. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *Jama*. 1996;275(14):1089-92.
49. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz AM, et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(8):745-50.
50. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Rothman KJ, Milunsky A. Folate intake and the risk of neural tube defects: an estimation of dose-response. *Epidemiology*. 2003;14(2):200-5.
51. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1589-97.
52. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(3):223-8.
53. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(2):250-9.
54. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(2):219-24.
55. Cnattingius S, Taube A. Stillbirths and rate of neonatal deaths in 76,761 postterm pregnancies in Sweden, 1982-1991; a register study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1998;77(5):582-3.
56. Krishnamoorthy U, Schram CM, Hill SR. Maternal obesity in pregnancy: Is it time for meaningful research to inform preventive and management strategies? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(10):1134-40.
57. Champagne KA, Kimoff RJ, Barriga PC, Schwartzman K. Sleep disordered breathing in women of childbearing age & during pregnancy. *The Indian journal of medical research*. 2010;131:285-301.
58. Marpeau LR, H. Diguët, A. Sergent, F. Conséquences obstétricales de l'obésité maternelle. extrait des mises à jour en gynécologie obstétrique. 2007;XXXI.
59. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(2 Pt 1):419-33.
60. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis G. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *Bmj*. 2010;341:c3428.
61. Denison FC, Price J, Graham C, Wild S, Liston WA. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(6):720-5.
62. Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(3):343-8.

63. Kumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2001;73(2):101-7.
64. Saravanakumar K, Rao SG, Cooper GM. Obesity and obstetric anaesthesia. *Anaesthesia*. 2006;61(1):36-48.
65. Hood DD, Dewan DM. Anesthetic and obstetric outcome in morbidly obese parturients. *Anesthesiology*. 1993;79(6):1210-8.
66. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(6):768-72.
67. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(5 Pt 1):943-51.
68. Barbier A, Poujade O, Fay R, Thiebaugeorges O, Levardon M, Deval B. [Is primiparity, the only risk factor for type 3 and 4 perineal injury, during delivery?]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2007;35(2):101-6.
69. Roman H, Goffinet F, Hulsey TF, Newman R, Robillard PY, Hulsey TC. Maternal body mass index at delivery and risk of caesarean due to dystocia in low risk pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(2):163-70.
70. Meslier N. [Snoring and the snorer: how should they be defined?]. *Revue des maladies respiratoires*. 2006;23 Spec No 2:7S40-7S3.
71. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annual review of medicine*. 1976;27:465-84.
72. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
73. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*. 1993;328(17):1230-5.
74. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(3 Pt 1):608-13.
75. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respiratory care*. 2010;55(9):1155-67.
76. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):136-43.
77. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(3 Pt 1):685-9.
78. Ip MS, Lam B, Launder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest*. 2001;119(1):62-9.
79. Ip MS, Lam B, Tang LC, Launder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest*. 2004;125(1):127-34.
80. Udawadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(2):168-73.
81. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(10):1108-13.

82. Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest*. 2006;130(1):149-56.
83. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*. 2013;177(9):1006-14.
84. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(4):310-8.
85. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *Journal of applied physiology*. 2005;99(4):1592-9.
86. Ryan S, Crinion SJ, McNicholas WT. Obesity and sleep-disordered breathing--when two 'bad guys' meet. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2014;107(12):949-54.
87. Chen X, Niu X, Xiao Y, Dong J, Lu M, Kong W. Effect of continuous positive airway pressure on leptin levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2015;152(4):610-8.
88. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal*. 1992;5(4):377-81.
89. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *Journal of sleep research*. 2009;18(4):397-403.
90. Evans J, Skomro R, Driver H, Graham B, Mayers I, McRae L, et al. Sleep laboratory test referrals in Canada: sleep apnea rapid response survey. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society*. 2014;21(1):e4-10.
91. Martins AB, Tufik S, Moura SM. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2007;33(1):93-100.
92. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(9):1186-92.
93. Wesstrom J, Ulfberg J, Nilsson S. Sleep apnea and hormone replacement therapy: a pilot study and a literature review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2005;84(1):54-7.
94. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep medicine reviews*. 2000;4(6):583-602.
95. Chi L, Comyn FL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI, et al. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1689-98.
96. O'Connor GT, Lind BK, Lee ET, Nieto FJ, Redline S, Samet JM, et al. Variation in symptoms of sleep-disordered breathing with race and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2003;26(1):74-9.
97. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(1):186-92.
98. Li KK, Powell NB, Kushida C, Riley RW, Adornato B, Guilleminault C. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *The Laryngoscope*. 1999;109(12):1937-40.
99. Villaneuva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep medicine reviews*. 2005;9(6):419-36.
100. Krishnan V, Dixon-Williams S, Thornton JD. Where there is smoke...there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea. *Chest*. 2014;146(6):1673-80.
101. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Archives of internal medicine*. 1994;154(19):2219-24.
102. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1995;107(6):1545-51.

103. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Annals of internal medicine*. 1995;122(3):174-8.
104. Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly JE, Shea SA, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep*. 2000;23(4):519-32.
105. Busetto L, Enzi G, Inelmen EM, Costa G, Negrin V, Sergi G, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in morbid obesity: effects of intragastric balloon. *Chest*. 2005;128(2):618-23.
106. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(17):1619-26.
107. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*. 2014;370(24):2265-75.
108. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama*. 2000;284(23):3015-21.
109. Morong S, Hermsen B, de Vries N. Sleep-disordered breathing in pregnancy: a review of the physiology and potential role for positional therapy. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2014;18(1):31-7.
110. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest*. 2005;128(4):2130-7.
111. Sunnergren O, Brostrom A, Svanborg E. Positional sensitivity as a confounder in diagnosis of severity of obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2013;17(1):173-9.
112. Societe de Pneumologie de Langue F, Societe Francaise d'Anesthesie R, Societe Francaise de C, Societe Francaise de Medecine du T, Societe Francaise d'ORL, Societe de P, et al. [Recommendations for clinical practice. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in adults]. *Revue des maladies respiratoires*. 2010;27(7):806-33.
113. Marshall NS, Barnes M, Travier N, Campbell AJ, Pierce RJ, McEvoy RD, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61(5):430-4.
114. Schumann R. Anaesthesia for bariatric surgery. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2011;25(1):83-93.
115. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, Patel SR, Quan SF, Babineau DC, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*. 2014;370(24):2276-85.
116. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(5):587-96.
117. Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Kilkus J, Whitmore H, et al. Eight Hours of Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea Improves Glucose Metabolism in Patients with Prediabetes. A Randomized Controlled Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(1):96-105.
118. Doumouchtsis SK, Boama V, Gorti M, Tosson S, Fynes MM. Prospective evaluation of combined local bupivacaine and steroid injections for the management of chronic vaginal and perineal pain. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(3):681-5.
119. Lee JE, Lee CH, Lee SJ, Ryu Y, Lee WH, Yoon IY, et al. Mortality of patients with obstructive sleep apnea in Korea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2013;9(10):997-1002.
120. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2014;10(4):355-62.

121. Pichel F, Zamarron C, Magan F, Rodriguez JR. Sustained attention measurements in obstructive sleep apnea and risk of traffic accidents. *Respiratory medicine*. 2006;100(6):1020-7.
122. Horne JA, Reyner LA. Sleep related vehicle accidents. *Bmj*. 1995;310(6979):565-7.
123. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *Jama*. 2000;283(14):1829-36.
124. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Bmj*. 2000;320(7233):479-82.
125. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *The European respiratory journal*. 2014;44(4):931-41.
126. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
127. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.
128. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(8):910-6.
129. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94.
130. Monahan K, Brewster J, Wang L, Parvez B, Goyal S, Roden DM, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *The American journal of cardiology*. 2012;110(3):369-72.
131. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(5):920-9.
132. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(1):1-13, vii.
133. Edwards N, Middleton PG, Blyton DM, Sullivan CE. Sleep disordered breathing and pregnancy. *Thorax*. 2002;57(6):555-8.
134. Bobrowski RA. Pulmonary physiology in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2010;53(2):285-300.
135. Louis J, Auckley D, Miladinovic B, Shepherd A, Mencin P, Kumar D, et al. Perinatal outcomes associated with obstructive sleep apnea in obese pregnant women. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):1085-92.
136. Olivarez SA, Maheshwari B, McCarthy M, Zacharias N, van den Veyver I, Casturi L, et al. Prospective trial on obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal heart rate monitoring. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(6):552 e1-7.
137. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(9):1181-5.
138. Ko HS, Kim MY, Kim YH, Lee J, Park YG, Moon HB, et al. Obstructive sleep apnea screening and perinatal outcomes in Korean pregnant women. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(3):429-33.
139. Pien GW, Pack AI, Jackson N, Maislin G, Macones GA, Schwab RJ. Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy. *Thorax*. 2014;69(4):371-7.
140. Facco FL, Kramer J, Ho KH, Zee PC, Grobman WA. Sleep disturbances in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(1):77-83.
141. Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep*. 2004;27(7):1405-17.
142. Santiago JR, Nolleto MS, Kinzler W, Santiago TV. Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Annals of internal medicine*. 2001;134(5):396-408.

143. Facco FL, Ouyang DW, Zee PC, Strohl AE, Gonzalez AB, Lim C, et al. Implications of sleep-disordered breathing in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(6):559 e1-6.
144. Stokvis A, Coert JH, van Neck JW. Insufficient pain relief after surgical neuroma treatment: Prognostic factors and central sensitisation. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2010;63(9):1538-43.
145. Facco FL, Ouyang DW, Zee PC, Grobman WA. Development of a pregnancy-specific screening tool for sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(4):389-94.
146. Antony KM, Agrawal A, Arndt ME, Murphy AM, Alapat PM, Guntupalli KK, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy: reliability of prevalence and prediction estimates. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2014;34(8):587-93.
147. Lockhart EM, Ben Abdallah A, Tuuli MG, Leighton BL. Obstructive Sleep Apnea in Pregnancy: Assessment of Current Screening Tools. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(1):93-102.
148. Louis JM, Mogos MF, Salemi JL, Redline S, Salihu HM. Obstructive sleep apnea and severe maternal-infant morbidity/mortality in the United States, 1998-2009. *Sleep*. 2014;37(5):843-9.
149. Chen YH, Kang JH, Lin CC, Wang IT, Keller JJ, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the risk of adverse pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(2):136 e1-5.
150. Ayrim A, Keskin EA, Ozol D, Onaran Y, Yiidirim Z, Kafali H. Influence of self-reported snoring and witnessed sleep apnea on gestational hypertension and fetal outcome in pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;283(2):195-9.
151. Sarberg M, Svanborg E, Wirehn AB, Josefsson A. Snoring during pregnancy and its relation to sleepiness and pregnancy outcome - a prospective study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14:15.
152. O'Brien LM, Bullough AS, Owusu JT, Tremblay KA, Brincat CA, Chames MC, et al. Pregnancy-onset habitual snoring, gestational hypertension, and preeclampsia: prospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(6):487 e1-9.
153. Frederick IO, Qiu C, Sorensen TK, Enquobahrie DA, Williams MA. The prevalence and correlates of habitual snoring during pregnancy. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2013;17(2):541-7.
154. Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest*. 2000;117(1):137-41.
155. Guilleminault C, Kreutzer M, Chang JL. Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep medicine*. 2004;5(1):43-51.
156. Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep*. 2005;28(10):1299-305.
157. Bourjeily G, Raker CA, Chalhoub M, Miller MA. Pregnancy and fetal outcomes of symptoms of sleep-disordered breathing. *The European respiratory journal*. 2010;36(4):849-55.
158. Loubé DI, Poceta JS, Morales MC, Peacock MD, Mitler MM. Self-reported snoring in pregnancy. Association with fetal outcome. *Chest*. 1996;109(4):885-9.
159. Izci B, Martin SE, Dundas KC, Liston WA, Calder AA, Douglas NJ. Sleep complaints: snoring and daytime sleepiness in pregnant and pre-eclamptic women. *Sleep medicine*. 2005;6(2):163-9.
160. Guilleminault C, Querra-Salva M, Chowdhuri S, Poyares D. Normal pregnancy, daytime sleeping, snoring and blood pressure. *Sleep medicine*. 2000;1(4):289-97.
161. Calaora-Tournadre D, Ragot S, Meurice JC, Pourrat O, D'Halluin G, Magnin G, et al. [Obstructive Sleep Apnea Syndrom during pregnancy: prevalence of main symptoms and relationship with Pregnancy Induced-Hypertension and Intra-Uterine Growth Retardation]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2006;27(4):291-5.
162. Ursavas A, Karadag M, Nalci N, Ercan I, Gozu RO. Self-reported snoring, maternal obesity and neck circumference as risk factors for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2008;76(1):33-9.

163. Fung AM, Wilson DL, Barnes M, Walker SP. Obstructive sleep apnea and pregnancy: the effect on perinatal outcomes. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2012;32(6):399-406.
164. Izci-Balserak B, Pien GW. Sleep-disordered breathing and pregnancy: potential mechanisms and evidence for maternal and fetal morbidity. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2010;16(6):574-82.
165. Pamidi S, Pinto LM, Marc I, Benedetti A, Schwartzman K, Kimoff RJ. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2014;210(1):52 e1- e14.
166. Reid J, Skomro R, Cotton D, Ward H, Olatunbosun F, Gjevre J, et al. Pregnant women with gestational hypertension may have a high frequency of sleep disordered breathing. *Sleep.* 2011;34(8):1033-8.
167. O'Brien LM, Bullough AS, Chames MC, Shelgikar AV, Armitage R, Guilleminault C, et al. Hypertension, snoring, and obstructive sleep apnoea during pregnancy: a cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2014;121(13):1685-93.
168. Yin TT, Williams N, Burton C, Ong SS, Loughna P, Britton JR, et al. Hypertension, fetal growth restriction and obstructive sleep apnoea in pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2008;141(1):35-8.
169. Reutrakul S, Zaidi N, Wroblewski K, Kay HH, Ismail M, Ehrmann DA, et al. Interactions between pregnancy, obstructive sleep apnea, and gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98(10):4195-202.
170. Gozal D, Reeves SR, Row BW, Neville JJ, Guo SZ, Lipton AJ. Respiratory effects of gestational intermittent hypoxia in the developing rat. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2003;167(11):1540-7.
171. Fung AM, Wilson DL, Lappas M, Howard M, Barnes M, O'Donoghue F, et al. Effects of maternal obstructive sleep apnoea on fetal growth: a prospective cohort study. *PloS one.* 2013;8(7):e68057.
172. Tauman R, Sivan Y, Katsav S, Greenfeld M, Many A. Maternal snoring during pregnancy is not associated with fetal growth restriction. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2012;25(8):1283-6.
173. Blyton DM, Sullivan CE, Edwards N. Reduced nocturnal cardiac output associated with preeclampsia is minimized with the use of nocturnal nasal CPAP. *Sleep.* 2004;27(1):79-84.
174. Sahin FK, Koken G, Cosar E, Saylan F, Fidan F, Yilmazer M, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal outcome. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2008;100(2):141-6.
175. Roush SF, Bell L. Obstructive sleep apnea in pregnancy. *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice.* 2004;17(4):292-4.
176. Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen T, Kesby GJ, Sullivan CE. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2000;162(1):252-7.
177. Poyares D, Guilleminault C, Hachul H, Fujita L, Takaoka S, Tufik S, et al. Pre-eclampsia and nasal CPAP: part 2. Hypertension during pregnancy, chronic snoring, and early nasal CPAP intervention. *Sleep medicine.* 2007;9(1):15-21.
178. Romero R, Badr MS. A role for sleep disorders in pregnancy complications: challenges and opportunities. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2014;210(1):3-11.
179. Ursavas A, Karadag M. Sleep breathing disorders in pregnancy. *Tuberkuloz ve toraks.* 2009;57(2):237-43.
180. Madaeva IM, Kolesnikova LI, Protopopova NV, Sakh'ianova NL, Berdina ON. [Features of the sleep pattern during pregnancy]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk / Rossiiskaia akademiia meditsinskikh nauk.* 2014(1-2):93-7.

181. Chang JJ, Pien GW, Duntley SP, Macones GA. Sleep deprivation during pregnancy and maternal and fetal outcomes: is there a relationship? *Sleep medicine reviews*. 2010;14(2):107-14.
182. Micheli K, Komninos I, Bagkeris E, Roumeliotaki T, Koutis A, Kogevinas M, et al. Sleep patterns in late pregnancy and risk of preterm birth and fetal growth restriction. *Epidemiology*. 2011;22(5):738-44.
183. Williams MA, Miller RS, Qiu C, Cripe SM, Gelaye B, Enquobahrie D. Associations of early pregnancy sleep duration with trimester-specific blood pressures and hypertensive disorders in pregnancy. *Sleep*. 2010;33(10):1363-71.
184. Althuisen E, van Poppel MN, Seidell JC, van Mechelen W. Correlates of absolute and excessive weight gain during pregnancy. *Journal of women's health*. 2009;18(10):1559-66.
185. Tutdibi E, Gries K, Bucheler M, Misselwitz B, Schlosser RL, Gortner L. Impact of labor on outcomes in transient tachypnea of the newborn: population-based study. *Pediatrics*. 2010;125(3):e577-83.