

Université de Montréal

**Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque chez les femmes enceintes atteintes d'apnée obstructive du sommeil**

par

Mathieu Laramée

Département de santé buccale - Section d'orthodontie  
Faculté de Médecine Dentaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de  
M. Sc (médecine dentaire), option orthodontie

Mars, 2020

© Mathieu Laramée, 2020

Université de Montréal  
Département de santé buccale – Section d'Orthodontie  
Faculté de Médecine Dentaire

Ce mémoire intitulé

**Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque chez les femmes enceintes atteintes  
d'apnée obstructive du sommeil**

Présenté par  
**Mathieu Laramée**

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

**Dr Vincent-Claude Péloquin**  
Président-rapporteur

**Pr Nelly Huynh**  
Directrice de recherche

**Dre Léa Douin-Gagné**  
Membre du jury

## Résumé

*Objectif:* Les troubles respiratoires du sommeil (TRS) sont courants pendant la grossesse et sont associés à des conséquences néfastes pour la santé de la mère et du fœtus. Ceux-ci peuvent être causés par des changements dans l'équilibre sympathovagal (ESV), qui peuvent être estimés par des analyses de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Le but de l'étude est d'évaluer la VFC chez les femmes enceintes souffrant d'apnée obstructive du sommeil (AOS) à l'aide d'enregistrements polysomnographiques (PSG) à trois moments.

*Matériel et méthode:* Dix-sept femmes enceintes diagnostiquées avec une AOS légère à modérée ont effectué des PSGs: au 2e trimestre (PSG1), au 3e trimestre, traitées avec une orthèse d'avancement mandibulaire (OAM) titrée (PSG2) et 3-6 mois post-partum (PSG3). Les données ont été analysées par conditions en intervalles cumulés de 5 minutes d'état de base (Baseline) et en intervalles cumulés de 3 minutes avant le début des événements d'AOS (Event) pour chaque stade du sommeil (NREM2, NREM3, REM) au cours de la nuit.

*Résultats:* Le ESV (rapport de puissance spectrale basses fréquences / hautes fréquences) était statistiquement significatif pour toutes les PSGs cumulatifs par conditions (stades de sommeil Baseline  $p < 0,01$  et stades de sommeil Event  $p < 0,01$ ; REM > NREM2 > NREM3). Une diminution significative de l'indice d'apnée-hypopnée (IAH) a été observée à PSG2 (PSG1 vs PSG2;  $p < 0,01$ ). À l'analyse post hoc, à PSG2 uniquement, l'activité parasympathique (puissance spectrale des hautes fréquences normalisées (% HF normalisé)) en condition Event diminue significativement dans les stades de sommeil NREM2 ( $p = 0,01$ ) et NREM3 ( $p < 0,01$ ) par rapport au % HF normalisé en condition Baseline pour les mêmes stades de sommeil.

*Conclusions:* Bien que l'IAH soit réduit avec le traitement de l'OAM pendant la grossesse, l'influence du système nerveux autonome sur les événements respiratoires semble modérée.

**Mots-clés :** [Variabilité de la fréquence cardiaque, Apnée obstructive du sommeil, Grossesse, Orthèse d'avancement mandibulaire]

## **Abstract**

*Purpose:* Sleep breathing disorders are common during pregnancy and are associated with adverse consequences for the health of the mother and the fetus. These can be caused by changes in sympatho-vagal balance (SVB), which can be estimated through heart rate variability (HRV) analyses. The aim of the study is to assess the HRV in pregnant women with obstructive sleep apnea (OSA) at three time points.

*Methods:* Seventeen pregnant women diagnosed with mild to moderate OSA performed 3 polysomnographic recordings (PSG): in the second trimester (PSG1), in the third trimester treated with a titrated oral appliance (OA) (PSG2) and 3-6 months post-partum. Data were analyzed in cumulative 5 minutes baseline interval samples (Baseline) and in cumulative 3 minutes interval samples before the onset of the OSA events (Event) for each sleep stages (NREM2, NREM3, REM) over the course of the night.

*Results:* SVB (Low-/High-Frequency power ratio) was statistically significant for all cumulative PSGs per samples (Baseline sleep stages  $p < 0.01$  and Event sleep stages  $p < 0.01$  ; REM > NREM2 > NREM3). Significant diminution of apnea-hypopnea index (AHI) was observed at PSG2 (PSG1 vs PSG2;  $p < 0,01$ ). In post hoc analysis, at PSG2 only, Event parasympathetic activity (Normalized High-Frequency % (Normalized HF %)) decreases significantly in NREM2 ( $p = 0.01$ ) and NREM3 ( $p < 0.01$ ) when compared to respective Baseline Normalized HF %.

*Conclusions:* Results suggest normal shifts in SVB across sleep stages. Although AHI is reduced with the treatment of OA during pregnancy, the influence of the autonomic nervous system on respiratory events seems to remain mild.

**Keywords:** [Heart rate variability, Obstructive sleep apnea, Pregnancy, Oral appliance]

# Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	7
Liste des figures .....	8
Liste des abréviations.....	9
Remerciements.....	12
Chapitre 1. Introduction .....	13
Chapitre 2. Recension des écrits .....	14
2.1 L’apnée obstructive du sommeil.....	14
2.1.1 Prévalence .....	14
2.1.2 Facteurs de risque .....	15
2.1.3 Manifestations cliniques et diagnostic .....	16
2.1.4 Pathophysiologie.....	18
2.2 Le sommeil chez la femme enceinte .....	20
2.2.1 La progression de l’AOS durant la grossesse .....	23
2.3 Les conséquences des troubles respiratoires du sommeil durant la grossesse.....	24
2.3.1 L’effet sur la santé de la mère.....	24
2.3.2 L’effet sur le fœtus.....	26
2.4 La gestion de l’apnée obstructive du sommeil chez la femme enceinte .....	27
2.5 Le système nerveux autonome durant la grossesse.....	33
2.6 La variabilité de la fréquence cardiaque .....	35
2.6.1 La variabilité de la fréquence cardiaque et l’apnée obstructive du sommeil.....	37
2.6.2 La variabilité de la fréquence cardiaque et l’orthèse d’avancement mandibulaire..	40
Chapitre 3. Objectifs et hypothèses .....	42
3.1 Objectif principal .....	42
3.1.1 Objectifs secondaires .....	42

3.2 Question de recherche.....	42
3.3 Hypothèse de recherche principale .....	42
3.3.1 Hypothèse nulle .....	43
3.3.2 Hypothèses secondaires de recherche .....	43
Chapitre 4. Article.....	44
4.1 Préface.....	44
4.2 Article en préparation à la soumission.....	44
Chapitre 5. Discussion .....	57
5.1 Retour sur les résultats .....	57
5.1.1 Les caractéristiques du sommeil .....	57
5.1.2 La VFC et l'OAM.....	57
5.2 Intérêt clinique .....	59
5.3 Limitations de l'étude .....	59
5.4 Avenues de recherche .....	60
5.5 Sources de financement .....	61
Chapitre 6. Conclusion.....	62
Bibliographie.....	63
Annexe 1 : Méthodologie.....	76
Annexe 2 : Affiche scientifique .....	85

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b>	Symptomatologie diurne et nocturne de l'apnée obstructive du sommeil.....	18
<b>Tableau 2.</b>	Sleep characteristics.....	52
<b>Tableau 3.</b>	Power spectral densities of heart rate variability in different PSG, sleep stages and samples.....	53
<b>Tableau 4.</b>	Mesures et variables d'étude du sommeil répétées aux trois PSG.....	82
<b>Tableau 5.</b>	Mesures et variables étudiées de la variabilité de la fréquence cardiaque.....	83

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b>	Schéma de la problématique de recherche.....	13
<b>Figure 2.</b>	Prévalence de l'apnée du sommeil chez les adultes de 18 à 79 ans, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, 2016 et 2017.....	15
<b>Figure 3.</b>	Un aperçu schématique des mécanismes possibles sous-jacents à l'adaptation hémodynamique maternelle pendant la grossesse. ....	34
<b>Figure 4.</b>	Une représentation schématique des fonctions du système nerveux autonome et son intégration aux stimuli de stress internes et externes.....	38
<b>Figure 5.</b>	Bite registration procedures .....	48
<b>Figure 6.</b>	Study Flowchart. A total of 17 patients completed the study. Each patient completed 5 to 6 visits, depending whether they required a second titration during the 3 <sup>rd</sup> trimester of pregnancy. ....	50
<b>Figure 7.</b>	Power spectral density of HRV comparisons in different PSG, sleep stages and samples. ....	54
<b>Figure 8.</b>	Appareil d'avancement mandibulaire Somnodent Flex.....	81
<b>Figure 9.</b>	Affiche scientifique présentée à la journée scientifique de la faculté de médecine dentaire de l'Université de Montréal .....	85



# Liste des abréviations

## Abréviations en français

AOS : Apnée obstructive du sommeil

Baseline : intervalles cumulés de 5 minutes à l'état de base

BF : Basses Fréquences

ECG : Électrocardiographie

É : Sommeil éveillé

EEG : Électroencéphalographie

EOG : Électrooculographie

ESV : Équilibre sympathovagal

Event : intervalles cumulés de 3 minutes précédant le début de l'événement d'AOS

HF : Hautes Fréquences

IAH : indice d'apnée-hypopnée

[IC] : intervalle de confiance à 95%

IMC : Indice de masse corporelle

NREM : sommeil non-paradoxal

NREM1 : stade 1 du sommeil non-paradoxal

NREM2 : stade 2 du sommeil non-paradoxal

NREM3 : stade 3 du sommeil non-paradoxal

NREM4 : stade 4 du sommeil non-paradoxal

OAM : Orthèse d'avancement mandibulaire

P : Valeur p

PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle de dioxyde de carbone

PPC : Ventilation à pression positive continue des voies respiratoires

PSG : Enregistrements polysomnographiques

Ratio BF / HF : Ratio Basses Fréquences / Hautes Fréquences

REM : sommeil paradoxal

RR : risque relatif

SaO<sub>2</sub> : Saturation artérielle en oxygène

SNA : Système nerveux autonome  
SNP : Système nerveux parasympathique  
SNS : Système nerveux sympathique  
TRS : Troubles respiratoires du sommeil  
VAS : Voies aériennes supérieures  
VFC : Variabilité de la fréquence cardiaque

### **Abréviations en anglais**

AHI: Apnea-hypopnea index  
ANS: Autonomic nervous system  
Baseline: Cumulative 5 minutes baseline interval samples  
BMI: Body mass index  
ECG: Electrocardiography  
EEG: Electroencephalography  
EMG: Electromyography  
EOG: Electrooculography  
Event: Cumulative 3 minutes before the onset of the OSA events interval samples  
HR: Heart rate  
HRV: Heart rate variability  
HF: High frequency  
LF: Low frequency  
LF/HF ratio: LF-/HF-Frequency power ratio  
NREM: non-REM  
OA: Oral appliance  
*p*: P-value  
PSG: Polysomnographic recording  
REM: Rapid eye movement  
SDB: Sleep-disordered breathing  
SpO<sub>2</sub>: nadir oxygen saturation  
SVB: Sympathovagal balance  
TAH : Total apnea hypopnea  
TST: Total sleep time

*Pour Virginie, ma famille, mes collègues, merci pour votre soutien incomparable et vos encouragements. Vous avez tous illuminé mon parcours à votre manière, je vous aime.*

## Remerciements

Je tiens à remercier mon équipe de recherche pour m'avoir guidé et aidé tout au long de mon projet de recherche. Merci, Pr Nelly Huynh, de m'inspirer dans ce domaine depuis le début de mes études de premier cycle. J'ai tellement appris tout au long de ce voyage et j'en ai apprécié chaque étape. Merci aussi à la Dre Léa Drouin-Gagné d'avoir rendu cette recherche possible et pour avoir pris le temps de revoir ma thèse et pour tous les précieux commentaires.

Enfin, je tiens à remercier tous les autres membres de mon équipe pour leur aide précieuse et appréciée dans ce projet: M. Florian Chouchou et Pr Pierre Rainville.

Je remercie également M. Pierre Rompré pour son expertise statistique tout au long de mon projet de recherche. Merci pour votre patience. Merci, Dr Vincent-Claude Péloquin, d'avoir accepté de présider ma thèse et de votre appui inconditionnel depuis le tout début. Vous êtes une source d'inspiration.

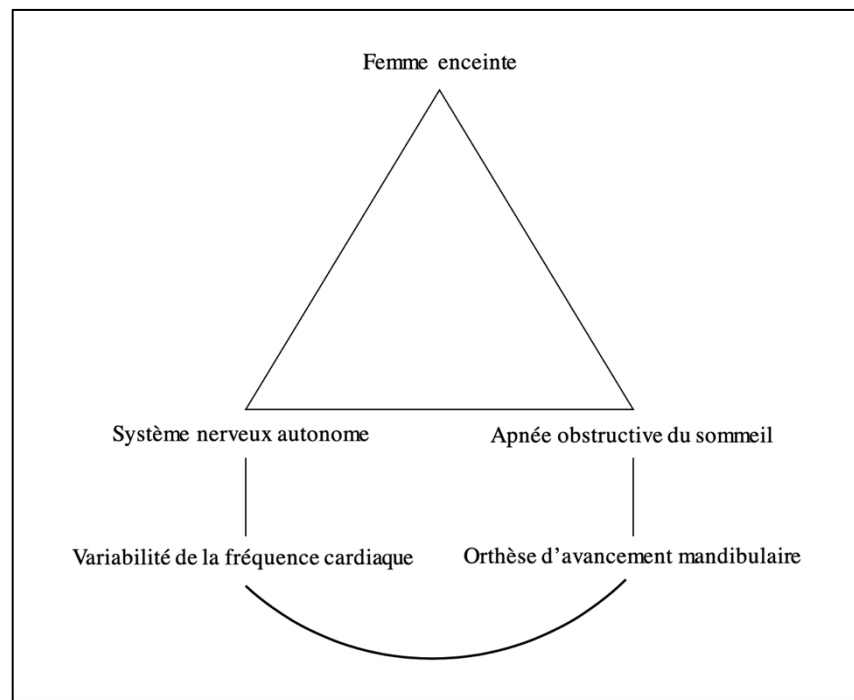
Bien sûr, je tiens à remercier mes collègues de classe, Julia, Khang, Colette et Gabrielle ainsi que tous les autres co-résidents pour avoir rendu ce voyage tellement plus agréable.

Enfin, je voudrais remercier nos directeurs de département, le Dr Claude Remise et Dr Hicham El-Khatib, ainsi que tous les professeurs, les cliniciens et le personnel du département d'orthodontie pour votre expertise, vos enseignements et votre soutien tout au long de ces trois belles années. Vos conseils et enseignements me guideront tout au long de ma carrière.

# Chapitre 1. Introduction

Pendant la grossesse, les symptômes des troubles respiratoires du sommeil (TRS) sont fréquents et s'aggravent avec l'âge gestationnel. Les mécanismes potentiels contribuant comprennent les changements physiologiques, notamment la prise de poids et les changements hormonaux. Les troubles respiratoires du sommeil sont associés à des conséquences néfastes pour la santé de la mère et du fœtus. Pour prévenir ces problèmes, les mécanismes sous-jacents au développement des complications doivent être mieux compris. L'altération du système nerveux autonome (SNA) a été suggérée et l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est une méthode couramment utilisée pour évaluer la modulation du SNA. L'apnée obstructive du sommeil (AOS) est associée à une modification de la VFC. L'orthèse d'avancement mandibulaire (OAM) pourrait contribuer à contrôler l'AOS et du coup, influencer la VFC (figure 1). À notre connaissance, aucune étude n'a analysé la VFC chez la femme enceinte atteinte d'AOS portant l'OAM.

**Figure 1.** Schéma de la problématique de recherche



## **Chapitre 2. Recension des écrits**

### **2.1 L'apnée obstructive du sommeil**

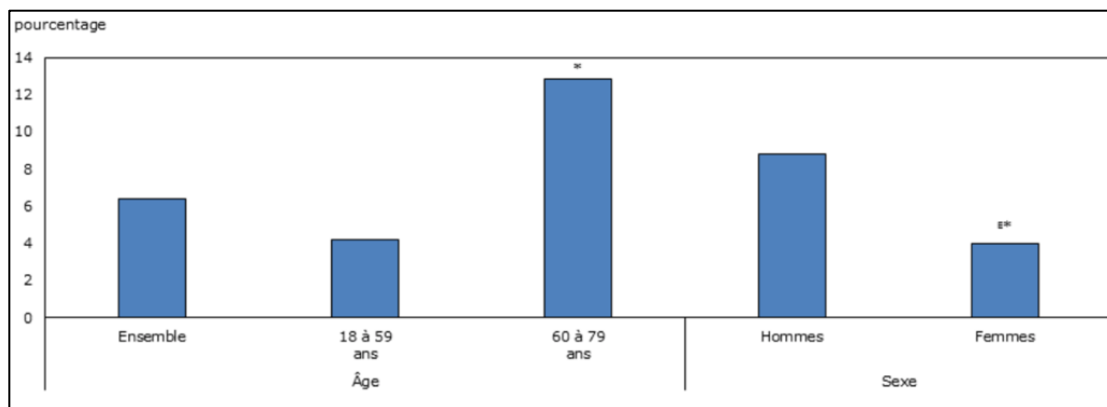
L'AOS est un trouble de la respiration lié au sommeil qui implique une diminution ou une interruption complète du flux d'air malgré un effort maintenu ou augmenté pour respirer. Les épisodes d'AOS se produisent lorsque les muscles se détendent pendant le sommeil, ce qui provoque l'effondrement des tissus mous des voies aériennes supérieures (VAS) obstruant ainsi la respiration. Les épisodes répétés d'obstruction peuvent être partielles ou complètes, respectivement nommées hypopnées et apnées, au niveau des VAS.(1)

Les hypopnées ou apnées sont des événements d'au moins 10 secondes et peuvent être associées à une réduction du taux sanguin d'oxygène, à des micro-éveils(2) ou à des variations de l'adaptation du SNA. Les micro-éveils se définissent comme une perturbation transitoire brève du sommeil de 3 à 15 secondes observée dans le tracé de l'enregistrement encéphalographique (EEG).(3)

#### **2.1.1 Prévalence**

En 2016-2017, l'enquête canadienne sur les mesures de la santé (figure 2) rapporte que 6,4% de la population canadienne ont déclaré avoir reçu un diagnostic de l'apnée du sommeil par un professionnel de la santé. D'ailleurs, les hommes étaient deux fois plus susceptibles que les femmes de déclarer avoir reçu un tel diagnostic.(4) À noter que cette enquête ne distinguait pas les différents types d'apnée tels que l'apnée centrale, mixte ou obstructive.

**Figure 2.** Prévalence de l’apnée du sommeil chez les adultes de 18 à 79 ans, selon le groupe d’âge et le sexe, Canada, 2016 et 2017



*Figure adaptée de Statistique Canada (4)*

La différence dans les schémas d’échantillon, dans les disparités des moyens de collectes de données et dans les critères de diagnostic rend difficilement acceptable les estimations de la prévalence de l’AOS retrouvées dans la littérature. Toutefois, une récente revue systématique suggère que la prévalence de l’AOS de la population variait de 9% à 38% et était plus élevée chez les hommes lorsque le diagnostic d’AOS est établi à 5 événements par heure ou plus à l’index d’apnée-hypopnée (IAH).(5, 6)

### 2.1.2 Facteurs de risque

Les facteurs de risque prédisposant à l’AOS sont l’âge, le sexe masculin, l’obésité et la morphologie craniofaciale ou les anomalies des tissus mous des VAS.(6, 7) Les différences hormonales semblent expliquer la différence de prévalence de l’AOS liée au sexe. Étant donné que les niveaux d’hormones sexuelles changent considérablement avec la ménarche, la grossesse et la ménopause, il est plausible que ces changements modifient le risque d’AOS.(8) Le tabagisme, la congestion nasale et les antécédents familiaux sont d’autres facteurs identifiés dans certaines études.(9)

Les prédispositions à l’AOS sont également augmentées en raison de certaines conditions médicales telles que :(9)

- La grossesse(10-12)
- L’insuffisance rénale terminale et l’insuffisance cardiaque congestive

- Les maladies pulmonaires chroniques
- Les accidents vasculaires cérébraux.

D'ailleurs, certaines caractéristiques morphologiques du complexe craniofacial et dentofacial sont des facteurs de risque de la constriction des VAS au réveil et un facteur prédicteur du potentiel de changements dynamiques durant le sommeil pouvant mener à un affaissement complet des VAS et provoquer des apnées ou hypopnées.(13) Les anomalies les plus courantes, déterminant la perméabilité des VAS, seront citées dans la section suivante. Elles incluent une déficience mandibulaire, un os hyoïde situé inférieurement au plan mandibulaire, un espace aérien postérieur rétréci, une plus grande flexion de la base crânienne et un allongement du palais mou.(14)

### **2.1.3 Manifestations cliniques et diagnostic**

Selon le Collège des médecins du Québec, le diagnostic d'AOS est établi quand le patient répond aux critères A ou B et au critère C :(2)

- A. Hypersomnie diurne non expliquée par d'autres facteurs
- B. Deux ou plusieurs des symptômes suivants qui ne peuvent être expliqués par d'autres facteurs :
  - Fatigue
  - Étouffement ou suffocation pendant le sommeil
  - Réveils répétés pendant le sommeil
  - Sommeil non réparateur
  - Manque de concentration ou d'attention
  - Atteinte de l'humeur
- C. Une épreuve diagnostique objective valide doit démontrer un IAH  $\geq 5$  évènements par heure de sommeil sur l'enregistrement polysomnographique (PSG).



L'IAH obstructive est défini par la moyenne horaire des évènements caractérisés d'apnées ou d'hypopnées, malgré le maintien ou l'augmentation de l'effort respiratoire.(2)

On caractérise la sévérité de l'AOS chez l'adulte de la manière suivante :(15)

- Légère :  $\geq 5 < 15$  événements par heure
- Modérée :  $\geq 15 < 30$  événements par heure
- Sévère :  $\geq 30$  événements par heure

À l'examen clinique, les découvertes cliniques suggérant le diagnostic d'AOS sont les suivantes :(16) obésité, circonférence du cou augmentée, voies respiratoires supérieures congestionnées, hypertension, hypertension artérielle pulmonaire, rétrognathie mandibulaire, obstruction nasale, diminution de la saturation en oxygène, insuffisance cardiaque et œdème des membres inférieurs.

Les symptômes diurnes et nocturnes de l'AOS (tableau 1) varient en présentation, en intensité et en fréquence.

**Tableau 1.** Symptomatologie diurne et nocturne de l'apnée obstructive du sommeil

SYMPTÔMES DIURNES	SYMPTÔMES NOCTURNES
Aucun symptôme perçu	Aucun symptôme perçu
Fatigue	Ronflement
Manque d'énergie	Sudations nocturnes
Sommeil non réparateur	Nycturie
Somnolence diurne	Sommeil agité
Atteinte neurocognitive : mémoire, attention et concentration faibles, performance au travail diminuée, mauvaise gestion du temps	Éveils fréquents Éveils avec anxiété Éveils avec palpitations Éveils avec dyspnée ou toux Insomnie
Trouble de l'humeur; humeur dépressive, dépression, anxiété, changement de personnalité, irritabilité	Étouffement Bruxisme
Relations interpersonnelles difficiles	Xérostomie
Céphalées matinales	Maux de gorge
Confusion matinale	Énurésie
Accident de la route, du travail	Pauses respiratoires nocturnes visualisées
Invalidité, absentéisme	Pyrosis, épigastralgie
Diminution de la dextérité	Sialorrhée
Impuissance, diminution de la libido	Céphalées nocturnes Cauchemars Somnambulisme

*Tableau adapté du Collège des médecins du Québec (2014) (2)*

### 2.1.4 Pathophysiologie

La physiopathologie de l'AOS chez l'adulte est multifactorielle et peut varier considérablement d'un individu à l'autre. Les facteurs de risque importants, énoncés précédemment, incluent l'obésité, le sexe masculin et le vieillissement. Cependant, les mécanismes physiologiques sous-jacents à ces facteurs de risque ne sont pas clairement compris.

La pathogenèse de l'AOS est possiblement associée à l'interaction entre la susceptibilité anatomique défavorable des VAS et les modifications de la fonction des VAS liées au sommeil.(17) En effet, une diminution de l'activité des muscles associés aux VAS durant le sommeil chez un individu en bonne santé peut être considéré comme un phénomène physiologique sans conséquence, mais, ce phénomène peut causer un rétrécissement significatif de la lumière des voies respiratoires chez des individus présentant les facteurs de risque de l'AOS.(18) Dans les cas modérés à sévères de rétrécissement des VAS chez des individus prédisposés, une fermeture complète ou partielle peut survenir, entraînant une AOS.

En plus de l'hypotonie musculaire durant le sommeil, des variations du comportement de la fonction respiratoire sont observées selon les stades de sommeil. Plus précisément, le sommeil paradoxal (REM), stade où la fréquence d'apnées ou d'hypopnées est la plus élevée(19), est un état neurophysiologique distinct associé à des modifications du comportement respiratoire et du contrôle ventilatoire par rapport au sommeil éveillé (É) et non-paradoxal (NREM).(20) À noter que la littérature n'est pas unanime concernant les modifications du comportement respiratoires des VAS selon les différents stades de sommeil. Il est suggéré que le sommeil REM est associé à une diminution du tonus musculaire des voies respiratoires supérieures(21), à une altération du réflexe de réponse du muscle génioglosse à des pressions négatives(22) et à une chimiosensibilité réduite.(23) Cependant, la collapsibilité des VAS est similaire au cours du sommeil REM par rapport au stade de sommeil NREM chez les patients souffrant d'AOS, ce qui suggère que l'anatomie des voies respiratoires supérieures n'est pas plus altérée dans cet état de sommeil.(18, 24)

Malgré les multiples changements physiologiques liés à la mécanique respiratoire liés au sommeil et à l'augmentation de la pression partielle de dioxyde de carbone ( $PaCO_2$ ), tous les individus ne développent pas une obstruction complète des VAS. Les individus avec une anatomie des VAS et une mécanique respiratoire favorable sont capables de maintenir une respiration rythmique et des échanges gazeux normaux, tandis que ceux dont les VAS sont fortement compromises peuvent développer une obstruction complète.

Les VAS sont un conduit polyvalent servant à diverses fonctions : la respiration, la déglutition et la phonétique. Les voies respiratoires pharyngiennes sont dépourvues de support structurel osseux ou cartilagineux, agissant comme un tube semi-déformable susceptible de

s'effondrer suite à une pression suffisante appliquée sur les parois pharyngiennes. Les déterminants de la rigidité intrinsèque des VAS ne sont pas complètement compris, car la paroi pharyngienne est constituée de plusieurs composantes.(25) Certains facteurs anatomiques jouent un rôle parmi les facteurs favorisant l'AOS. Ces facteurs, appelés déterminants de la perméabilité des VAS, peuvent être généralement divisés en composantes structurelles, vasculaires et neuromusculaires. Les composantes structurelles incluent :

- La structure craniofaciale; par exemple, une déficience squelettique antéro-postérieure au niveau de la mandibule, un os hyoïde situé inférieurement au plan mandibulaire et une plus grande flexion de la base crânienne;
- Les tissus environnants, y compris les tissus adipeux; comme une hypertrophie des adénoïdes, une macroglossie ou une circonférence du cou augmentée;
- Les structures vasculaires et les facteurs muqueux.

Bien que les facteurs de risque individuels soient connus, les démarches physiopathologiques conduisant à l'obstruction des VAS chez les patients atteints de AOS ne sont pas bien comprises. Parmi les déclencheurs importants de l'obstruction pharyngée pendant le sommeil chez les individus sensibles, on peut citer des modifications de la mécanique des voies respiratoires supérieures pendant le sommeil, des modifications du débit moteur ventilatoire, de la pression des tissus environnants et du rétrécissement expiratoire.

## **2.2 Le sommeil chez la femme enceinte**

Les TRS sont souvent associés à l'obésité. La prise de poids associée à la grossesse représente donc un facteur de risque important des TRS chez la femme enceinte. Le spectre des TRS s'étend de conditions de gravité croissante d'un ronflement habituel à l'AOS. Les changements physiologiques qui surviennent durant la grossesse, tels que la prise de poids, la rétention d'eau et l'œdème transitoire des voies respiratoires supérieures(26), peuvent produire ou aggraver les TRS. Par exemple, le ronflement est la plus commune des TRS. La littérature estime que la prévalence des femmes enceintes qui ronflent au troisième trimestre se situe entre 17 à 45% avec l'élaboration du diagnostic par des enregistrements polysomnographiques

(PSG).(26, 27) La prévalence de la femme qui ronfle dans la population en générale est évaluée à 4%.(28) Le quart des femmes enceintes ont identifié la grossesse comme l'élément déclencheur des nouveaux symptômes de ronflement lors d'évaluation subjective.(29)

En ce qui concerne l'AOS, le diagnostic et la gestion de l'AOS sont similaires chez les femmes enceintes et les femmes non enceintes. Certains aspects de la maladie sont toutefois spécifiques à la grossesse. Les mécanismes potentiels contribuant aux AOS chez la femme enceinte sont développés ci-bas :

- Un rétrécissement des VAS : Le diamètre oro-pharyngé semble diminuer et le grade de Mallampati semble augmenter au fur et à mesure de la grossesse.(30, 31) Bien que le rôle du rétrécissement des VAS dans l'AOS n'ait pas été étudié pendant la grossesse, il existe un lien significatif entre l'AOS et la lumière des VAS dans la population générale, tel que discuté précédemment dans la pathophysiologie de l'AOS. La taille des VAS peut être compromise pendant la grossesse en raison de plusieurs facteurs :
  - Une augmentation du tissu adipeux associée à un gain de poids ou à une obésité sous-jacente avant la grossesse peut être un facteur chez certaines femmes. Un œdème de la muqueuse, qui se produit souvent en fin de grossesse et qui est associé à une augmentation du volume sanguin et à des taux élevés d'œstrogène, peuvent contribuer au rétrécissement des VAS.(32)
  - L'altération des mécanismes dépendant du volume pulmonaire, de par une circonférence abdominale accrue et une capacité résiduelle fonctionnelle réduite.(33)
  - L'œdème des jambes accumulé pendant la journée peut provoquer un décalage nocturne du liquide lymphoïde et ainsi provoquer un œdème transitoire par la redistribution des liquides au niveau du cou et des VAS durant la nuit en position couchée.(34)
- Les changements hormonaux liés à la grossesse peuvent prédisposer la femme enceinte à l'AOS.

- Des niveaux élevés d'œstrogène et d'hormone de croissance placentaire peuvent contribuer à des rhinites gestationnelles chez plus de 20% des femmes enceintes, pouvant ainsi les prédisposer aux TRS.(35)
  - La progestérone agit à plusieurs niveaux. Des niveaux élevés de progestérone pourraient avoir un effet protecteur face aux TRS puisque cette hormone favorise l'activité dilatatrice des muscles des VAS(36) et réduit le dioxyde de carbone expiré. Cependant, la progestérone augmente également la motricité ventilatoire(37), ce qui contribue à la fois à l'instabilité respiratoire et à l'augmentation des pressions intraluminales négatives, aggravant ainsi les TRS.(26) *Lee et coll.* ont démontré des taux de progestérone plus bas chez les femmes enceintes atteintes d'AOS par rapport aux taux de sujets témoins, ce qui suggère un effet protecteur potentiel de la progestérone contre l'AOS.(38)
- Pendant la grossesse, la plupart des femmes ont tendance à dormir dans une posture latérale, ce qui diminue la fréquence des événements d'AOS.
  - La grossesse amène de nombreux changements au niveau du SNA. La section suivante exposera les particularités. Au niveau du sommeil, l'index des micro-éveils est comparable chez le groupe des femmes enceintes et le groupe contrôle.(39) Cependant, le temps de sommeil REM diminue avec la progression de la grossesse, ce qui protège la femme et son fœtus des TRS, car les événements obstructifs sont plus fréquents au cours de ce stade du sommeil.(40, 41)
  - La femme enceinte possède possiblement des mécanismes compensatoires, dits protecteurs, pour permettre le développement optimal du fœtus. Un apport d'oxygène constant au placenta est primordial. Bien que plusieurs facteurs pulmonaires restrictifs similaires à ceux associés à l'obésité soient présents pendant la grossesse, la saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) reste normale chez les femmes enceintes pendant le sommeil.(42)

- Les PSG de niveau III et IV (ambulatoire) ont tendance à sous-estimer les TRS comparativement aux polysomnographies habituellement utilisées dans un contexte de recherche (niveau II) et en milieu hospitalier (niveau I). Ces deux derniers types d'enregistrements incluent des canaux de mesures d'effort respiratoire, de flux d'air et de l'activité encéphalométrique permettant d'évaluer la condition respiratoire de la patiente et d'interpréter les résultats pour tirer des conclusions basées sur une représentation valable des événements respiratoires et des micro-éveils. En effet, les mécanismes compensatoires, dits protecteurs, chez la femme enceinte pourraient sous-estimer les TRS lors des polysomnographies de type III et IV.

La prévalence de l'AOS du sommeil chez la femme enceinte n'est pas clairement définie dans la littérature. Elle dépend fortement de la méthode de validation ou de diagnostic. L'AOS pendant la grossesse est probablement sous-diagnostiquée en raison de plusieurs facteurs, notamment: un manque d'outils de dépistage validés, une sensibilisation insuffisante des professionnels de la santé, la nécessité de mieux comprendre les effets dynamiques de la grossesse sur l'AOS et des particularités de l'évaluation diagnostic énoncées précédemment.(43-45) Une revue systématique récente a évalué la prévalence de l'AOS pendant la grossesse à 15% (intervalle de confiance à 95% ([IC]) 12–18%) avec une variation de 15 à 19% selon les différents trimestres.(46) À titre de comparaison, Peppard *et coll.* rapportent que 4% des femmes entre 30 et 39 ans souffrent de TRS modérés à sévères (IAH >5 événements par heure), basé sur des PSG de niveau I.(47)

La littérature récente suggère que les TRS se détériorent au cours de la grossesse et sont associés à des effets indésirables pour la mère et le fœtus. Ce chapitre se concentra davantage sur l'AOS bien que le ronflement soit un élément pertinent et fréquent des TRS.

### **2.2.1 La progression de l'AOS durant la grossesse**

Pendant la grossesse, les symptômes des AOS sont fréquents et s'aggravent avec l'âge gestationnel.(27) Dans une étude de sommeil récente dans laquelle une PSG a été effectuée chez 105 femmes enceintes, Pien *et coll.* ont mis en évidence que 10,5% des participantes souffraient d'apnée obstructive du sommeil pendant le premier trimestre, comparativement à 26,7% lors du

3<sup>e</sup> trimestre, alors que 4,8% souffraient d'AOS modérée à sévère. Dans cette étude, des PSG ambulatoires ont été réalisées. Également, il a été suggéré qu'un indice de masse corporel (IMC) élevé précédant la grossesse et un âge maternel avancé constituent des facteurs de risques majeurs d'AOS lors du troisième trimestre chez les femmes ne présentant pas de TRS avant la grossesse.(48)

## **2.3 Les conséquences des troubles respiratoires du sommeil durant la grossesse**

Les TRS sont associées à des conséquences néfastes pour la santé de la mère et du fœtus. Ainsi, l'identification précoce, le diagnostic et le traitement des TRS sont importants pendant la grossesse.

Les TRS représentent un spectre d'évènements respiratoires anormaux allant d'un ronflement habituel, à une résistance accrue des VAS et l'AOS. À noter que les études portant sur l'apnée du sommeil pendant la grossesse, au sens large, ont tendance à inclure des femmes présentant un certain nombre de troubles respiratoires liés au sommeil, par exemple, un schéma respiratoire anormal ou une désaturation anormale, et peuvent donc inclure un petit nombre de femmes atteintes du syndrome de l'apnée centrale du sommeil et du syndrome d'hypoventilation ainsi que l'AOS. La classification plus large est souvent utilisée parce que la plupart des études reposent sur des questionnaires et des symptômes rapportés par les patients, sans PSG. La différenciation des TRS étant donc une limite importante des études, les résultats sont à prendre avec considération et peuvent ne pas représenter spécifiquement les conséquences de l'AOS durant la grossesse.

### **2.3.1 L'effet sur la santé de la mère**

Chez les femmes non enceintes, les TRS ont été associés à plusieurs résultats cardio-métaboliques indésirables, notamment l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux et une altération du métabolisme du glucose et des lipides.(35)

Deux études transversales et prospectives ont montré des associations entre l'AOS et les conséquences défavorables de la grossesse, telles que la pré-éclampsie et l'accouchement



prématuré.(49, 50) La pré-éclampsie est une maladie grave qui commence généralement après la 20e semaine de grossesse. L'hypertension artérielle est un facteur contributif principal et elle est associée à une protéinurie.(51) La pré-éclampsie est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelle et périnatale. Les auteurs estiment à entre 50 000 à 60 000 le nombre annuel de décès liés à la pré-éclampsie, à l'échelle mondiale.(51, 52) Par ailleurs, des PSG étaient utilisées pour établir le diagnostic d'AOS. Parmi les naissances vivantes, l'AOS était associée à une augmentation de la fréquence des accouchements par césarienne (65,4% contre 32,8% chez les femmes sans AOS;  $p = 0,003$ ), à la pré-éclampsie (42,3% contre 16,9%;  $p = 0,005$ ) et à l'admission en unité de soins intensifs néonataux (46,1% contre 17,8%;  $p = 0,002$ ). Après contrôle de l'IMC, de l'âge maternel et du diabète, l'AOS (risque relatif (RR) 3,55, [IC] 1,1-11,3), les antécédants de pré-éclampsie (RR 2,79, [IC] 1,09-7,19) et l'hypertension (RR 4,25, [IC] 1,67-10,77) ont été associés au développement de la pré-éclampsie.(50)

La relation entre l'AOS et la résistance à l'insuline dans la population générale est bien établie.(53) Indépendamment des autres facteurs de risque, les personnes souffrant d'AOS ont un risque accru de développer un diabète de type II, une hyperinsulinémie et un syndrome métabolique. Une amélioration du contrôle de la glycémie a été observée après le début du traitement de l'AOS avec un appareil de ventilation à pression positive continue des voies respiratoires (PPC)(54), sans toutefois qu'un lien de causalité n'ait été prouvé. Une revue systématique d'études observationnelles menée par Pamidi *et coll.* a démontré que les femmes enceintes souffrant de TRS risquaient davantage de développer un diabète gestationnel (RR 1,86, [IC] 1,30-2,42; selon cinq études).(35) La présence de TRS était basée sur des données obtenues à partir de questionnaires (quatre études) ou de PSG (une étude). Les données prospectives d'une grande cohorte de sous-étude du sommeil chez plus de 2 400 femmes enceintes aux États-Unis ont confirmé ce résultat. Après contrôle des variables confondantes, le diabète gestationnel était associé à l'AOS en début de grossesse (RR 3,47, [IC] 1,95-6,19) ou en milieu de grossesse (RR 2,79, [IC] 1,63-4,77). Des relations exposition-réponse croissantes ont été observées entre l'IAH et les troubles de l'hypertension ainsi que le diabète gestationnel. Cette récente étude conclut en affirmant qu'il existe une association indépendante entre les TRS et la pré-éclampsie, les troubles hypertensifs de la grossesse et le diabète gestationnel. Ainsi, une augmentation du risque de diabète gestationnel chez les patientes atteintes d'AOS est

plausible et renforcée puisqu'une augmentation de la résistance à l'insuline apparaît indépendamment selon les deux conditions: la grossesse et l'AOS.

De plus, les complications relatives à l'accouchement semblent être associées à l'AOS. Comparativement aux grossesses sans particularité (n = 114), les femmes atteintes d'AOS (n = 57) présentaient davantage de naissances prématurées (29,8% contre 12,3%; p = 0,007). En contrôlant les comorbidités, l'AOS était associée à un risque accru de naissance prématurée (RR 2,6 [IC] 1,02-6,6), principalement secondaire à la pré-éclampsie (63%). L'accouchement par césarienne (RR, 8,1; [IC] 2,9-22,1) et l'AOS étaient associés à une morbidité maternelle (RR, 4,6; [IC] 1,5-13,7).(55) Dans une vaste étude portant sur des femmes atteintes d'AOS (n = 791 femmes atteintes et 3 955 contrôles), les chances d'avoir une naissance prématurée sont doublées chez les femmes atteintes d'AOS (RR ajusté 2,31, [IC] 1,77-3,01).(56)

Les habitudes, la qualité de sommeil et les comportements psychologiques sont aussi à prendre en considération. En effet, de manière générale, les femmes atteintes d'AOS sont plus susceptibles d'être traitées pour la dépression et/ou de souffrir d'insomnie et d'hypothyroïdie comparativement aux hommes présentant le même degré d'AOS.(57) Il est valable de penser que les femmes enceintes souffrant d'AOS présentent ces mêmes vulnérabilités. De plus, des associations ont été établies entre les troubles du sommeil, la dépression et la réduction de la qualité de vie. En effet, un lien étroit existe entre les troubles du sommeil, la dépression et la réduction de la qualité de vie(58) et ceci peut se répercuter par des comportements anxieux ou encore par des idées suicidaires.

Plusieurs études ont suggéré au cours des dernières années que l'AOS gestationnelle pouvait influencer le risque de décollement placentaire(59) ou encore de mortinaissance et de mort périnatale.(60)

Aucune étude n'a été réalisée sur la différence des résultats cliniques entre les femmes atteintes d'AOS préexistante et celles qui développent la maladie pendant la grossesse.

### **2.3.2 L'effet sur le fœtus**

Dans la littérature, le faible poids à la naissance, la croissance fœtale altérée et les retards de développement sont des éléments mis en valeur chez les naissances de femmes souffrant

d'AOS. Toutefois, les facteurs confondants, notamment la pré-éclampsie, étaient généralement présents.(35, 61-63) Les résultats décrits ci-dessous sont limités par l'inclusion d'études portant sur différentes formes de TRS, l'absence de critères diagnostiques rigoureux et le manque de considération des facteurs maternels confondants, en particulier l'âge maternel et l'IMC.

Une étude de cohorte prospective portant sur des femmes ayant subi un PSG à domicile révèle que l'IAH (> 10 événements par heure) était associé de manière significative à un faible poids pour l'âge gestationnel (RR 2,65, [IC] 1,15-6,10).(63) Plus encore, d'après une revue systématique des TRS durant la grossesse, les conclusions ont démontré que les TRS durant la grossesse sont associés (RR : 1,67, [IC] 1,00-2,78) à une augmentation des naissances de bébés de faible poids (<2500 g).(64)

Les conséquences des TRS progressent tout au long de la maternité et le manque de sommeil peut avoir des répercussions néfastes sur la santé de la mère et du fœtus.(65) Le traitement et le dépistage des troubles du sommeil chez la femme enceinte doivent être renforcés auprès des institutions médicales.

Une revue de littérature(26) du Dre Pamidi et du Dr Kimoff publiée dans *Chest* répertorie les quelques études à faible taille d'échantillon qui ont examiné les effets des traitements de l'appareil à PPC sur les conséquences de TRS durant la grossesse. Les résultats suggèrent que l'appareil à PPC augmente le mouvement du fœtus(66) et améliore la fatigue et la somnolence(67), ainsi que la fonction cardiaque et la résistance périphérique.(68) Toutefois, les résultats étaient mitigés concernant l'influence sur la pression artérielle.(69-71)

Gozal *et coll.* concluent que l'hypoxie intermittente gestationnelle chez le rat induit des altérations de longue durée du contrôle de la respiration. Une telle plasticité respiratoire induite par des hypoxies intermittentes pourrait créer une vulnérabilité sélective à l'hypoxie pendant le développement du fœtus.(72)

## **2.4 La gestion de l'apnée obstructive du sommeil chez la femme enceinte**

Comme pour d'autres aspects de l'AOS, la gestion et les modalités de traitement de l'AOS pendant la grossesse reposent sur une extrapolation à partir des données de la population en

général. Ceci étant dit, il n'existe pas de recommandations spécifiques à la grossesse pour le traitement de l'AOS(73), ni de données permettant d'établir les paramètres fœtaux ou maternels pour le traitement, et à notre connaissance, aucune preuve qu'un traitement à court terme ait un impact sur la morbidité maternelle ou néonatale.

Dans la population générale, les thérapies pour l'AOS comprennent les appareils à PPC, les OAM, la chirurgie de dégagement des VAS, la thérapie positionnelle et la modification des habitudes de vie. Ces traitements seront examinés séparément. L'objectif thérapeutique de l'AOS chez la femme enceinte devrait viser une thérapie non invasive, sécuritaire et conservatrice puisque la maladie progresse durant la grossesse et se résorbe habituellement en post-partum.

La promotion de saines habitudes de vie est essentielle et comprend l'exercice, l'arrêt du tabagisme, une alimentation saine et de bonnes habitudes de sommeil. Le *Collège des Médecins du Québec* affirme que ces mesures de prévention à l'AOS chez les adultes devraient être la première ligne de traitement et une modalité thérapeutique adjuvante aux autres traitements.(2) Une publication de Venkata *et coll.* met en évidence les recommandations de préserver des heures régulières de coucher et de réveil et d'éviter la consommation de sédatifs spécifiquement chez les femmes enceintes.(65)

La thérapie positionnelle utilise des dispositifs qui aident les patients à dormir sur le côté, permettant ainsi d'éviter la position du décubitus dorsal. Environ 50% des cas d'AOS peuvent être améliorés par le positionnement du patient.(74-76) L'AOS positionnelle est définie comme une réduction de 50% de l'IAH lorsque la personne est allongée sur le côté plutôt qu'en décubitus dorsal. Dans le cadre d'une étude, Mador *et coll.* ont constaté que 49,5% des participants avec une AOS légère, 19,4% avec une AOS modérée et 6,5% des participants avec un AOS sévère présentaient une AOS positionnelle.(75) *L'Academy of Sleep Medicine* recommande la thérapie positionnelle comme traitement secondaire efficace pour les patients adultes présentant une AOS positionnelle.(77) Plusieurs dispositifs se retrouvent dans les boutiques médicales spécialisées et comprennent des sacs à dos semi-rigides, des oreillers intégraux, une balle de tennis fixée au dos de la combinaison de nuit et des capteurs électriques avec des alarmes indiquant un changement de position. Les autres options comprennent des dispositifs de soutien, des oreillers et des t-shirts pouvant être utilisés pour entraîner

progressivement les patients à dormir sur le côté. Ces thérapies peuvent constituer une option attrayante en raison de leur rapport coût-efficacité et de leur meilleure observance du traitement, en particulier chez les patients atteints d'un AOS légère à modérée, pour lesquels l'observance du traitement par PPC est particulièrement médiocre.(78, 79) Toutefois, la femme enceinte dort majoritairement sur le côté en raison du confort et il est recommandé de dormir du côté gauche pour préserver une perfusion sanguine adéquate(80) et améliorer le débit cardiaque d'environ 20% à 30% comparativement au sommeil en décubitus dorsal.(81)

Le traitement par l'appareil à PPC est généralement considéré comme un traitement de première intention pour traiter les AOS modérées à sévères parmi les femmes enceintes et la population générale. La PPC est administrée à l'aide d'un masque qui couvre le nez ou parfois, le nez et la bouche. L'appareil à PPC agit en insufflant de l'air dans le nez et la gorge. Cette mécanique dynamique provoque une pression positive pour maintenir les voies respiratoires supérieures ouvertes pendant le sommeil et du même coup, empêcher leur collapsus. Lorsque les voies respiratoires supérieures sont ouvertes, le flux d'air peut circuler sans obstruction dans les poumons. Une personne utilisant l'appareil à PPC dormira plus profondément sans ronflement ni éveil.(82) Une publication du *New England Journal of Medicine* rapporte une adhérence au traitement ( $\geq 4$  heures de port par nuit) estimée à 42%.(83) Toutefois, aucun taux de compliance pendant la grossesse n'a été rapporté. Une étude longitudinale de *Guilleminault et coll.* conclut que l'application précoce de la PPC par voie nasale chez les femmes enceintes a permis d'atténuer les troubles respiratoires liés au sommeil, mais n'était pas suffisante pour prévenir les conséquences négatives de la grossesse. Cependant, une pression positive nasale peut toujours être bénéfique pour réduire la gravité des conséquences liées à l'AOS pendant la grossesse, en particulier si elle est adaptée aux facteurs de risque de la patiente, plus particulièrement l'hypertension artérielle au début de la grossesse.(70) La sécurité du traitement par PPC pendant la grossesse n'a pas été systématiquement étudiée, mais les rapports de cas n'ont pas décrit d'effets indésirables.(67, 84) Dans la population générale, les effets néfastes les plus courants de l'utilisation de la PPC sont les suivants: rhinite, rougeur, douleur due à l'inconfort du masque et xérostomie.(65) De nombreux patients démontrent une adhérence limitée au traitement par PPC et certains patients refusent cette forme de traitement. En conséquence, il est nécessaire d'explorer les thérapeutiques alternatives aussi efficaces que le

traitement par PPC, non seulement en ce qui concerne les symptômes, mais également pour les conséquences cardiovasculaires de l'AOS. Il est suggéré que le sommeil des femmes enceintes soit perturbé par différents événements relatifs à la grossesse et que l'adhérence au traitement de l'appareil à PPC soit ainsi compromise.(85) De plus, les rhinites gestationnelles, tout comme les rhinites allergiques ou les rhinites secondaires au port de l'appareil à PPC, sont aussi un facteur qui peut contribuer à réduire le taux d'adhérence au traitement.(86)

Compte tenu du manque d'efficacité relatif et des conséquences néfastes potentielles de la chirurgie et de l'anesthésie, les traitements chirurgicaux pour l'AOS ne sont pas des approches appropriées pour gérer l'AOS chez les femmes enceintes. La régression de l'AOS suite à l'accouchement ne justifie pas une approche chirurgicale jugée agressive, d'autant plus que l'AOS légère à modérée durant la grossesse se résorbe spontanément suivant l'accouchement dans la plupart des cas.

Les OAM constituent la classe la plus courante d'appareils buccaux utilisés pour le traitement du ronflement et de l'AOS. Comme le nom l'indique, ils déplacent mécaniquement la mandibule dans une position antérieure dans le but d'améliorer la perméabilité des voies respiratoires supérieures et d'éviter ainsi l'apparition de ronflements, d'apnées obstructives et d'hypopnées pendant le sommeil.(87) L'OAM peut être stabilisée par les dents ou encore, bien que rarement utilisée, retenue par la langue par pression d'aspiration. La section suivante se concentrera uniquement sur l'OAM stabilisée par les arcades dentaires. Plusieurs caractéristiques de configuration de l'OAM existent sur le marché où varient la mécanique de titration, le matériel et la configuration monobloc ou duobloc. Ces caractéristiques peuvent influencer la rétention de l'appareil pendant le sommeil, le degré d'avancement de la mandibule et l'amplitude des mouvements permis. Les variations de conception peuvent ainsi affecter l'efficacité clinique, les effets indésirables et l'observance du patient, bien que la littérature soit limitée à ce niveau. Cependant, les dispositifs personnalisés duobloc titrables sont généralement considérés comme capables d'offrir une meilleure rétention et des niveaux de confort et d'efficacité plus élevés.(88)

La croyance générale du mécanisme d'action des OAM est de provoquer un avancement mécanique de la mandibule pour accroître les dimensions antéropostérieures de l'oropharynx. Toutefois, des études réalisées par imagerie tridimensionnelle et endoscopie des voies

respiratoires supérieures suggèrent un changement de paradigme. En effet, ces études démontrent que l'avancement mandibulaire améliore la perméabilité du segment vélopharyngé des voies respiratoires supérieures se produisant principalement dans la dimension latérale.(89-91) La controverse persiste encore à ce niveau puisque la perméabilité vélopharyngée et l'importance des réflexes neuromusculaires des muscles génioglosses avec le port de l'OAM ne sont pas encore bien compris.(92, 93) Il existe des interactions au niveau des tissus mous dans la région de la mandibule, de la langue, des parois latérales du pharynx et du palais mou. L'étirement de ces structures tissulaires par l'avancement mandibulaire est associé à une réduction de la capacité de compression des voies respiratoires supérieures, mesurée par une réduction de la pression de fermeture des voies respiratoires supérieures pendant le sommeil.(94)

Les OAM sont sécuritaires, non invasifs et peuvent être utilisés comme adjuvant thérapeutique efficace pour l'AOS légère à modérée chez les personnes ayant une bonne dentition.(95) Une étude a démontré que la combinaison de la thérapie positionnelle et l'OAM présente une efficacité thérapeutique plus élevée chez les patients atteints d'AOS par rapport à l'une des modalités de traitement utilisée seule.(96)

Le montant de protrusion mandibulaire retrouvé dans la littérature varie en pourcentage (50 à 95%) ou en millimètres (de 3 à 13 mm) selon les différents repères.(97) Un suivi multidisciplinaire et à long terme avec le dentiste et le médecin traitant est requis pour monitorer les changements.

Les études publiées qui partagent les mêmes objectifs de traitement peuvent varier dans leur définition du succès du traitement d'AOS. Cette variabilité complique l'interprétation de l'efficacité. Chez la population générale, les preuves supportant l'utilisation de l'OAM se limitent à quelques essais contrôlés par placebo dans lequel l'OAM a été jugée plus efficace que le placebo.(93, 98-101) Dans l'étude de Mehta *et coll.* (n = 28), la réponse complète est définie comme une résolution des symptômes et une réduction de l'IAH à < 5 événements par heure, et une réponse partielle comme une réduction de  $\geq 50\%$  de l'AHI, mais avec persistance d'un IAH  $\geq 5$ . Des améliorations subjectives avec l'OAM ont été rapportées par la majorité des patients (96%). Des améliorations significatives ont été observées dans l'IAH ( $14 \pm 2$  événements par heure pour l'OAM comparé à  $30 \pm 2$  événements par heure pour le traitement

placebo,  $p < 0,0001$ ) et au niveau de la saturation minimale en oxygène sanguin ( $91 \pm 1\%$  pour l'OAM comparé à  $87 \pm 1\%$  pour le traitement placebo,  $p < 0,0001$ ). Le traitement placebo avec l'appareil de contrôle n'a eu aucun effet significatif sur l'IAH et sur la saturation minimale en oxygène sanguin. Une réponse complète ( $n = 9$ ) ou une réponse partielle ( $n = 6$ ) ont été atteintes chez 62,5% des patients.(93) L'OAM est un traitement efficace chez certains patients atteints de AOS, y compris ceux présentant des apnées modérées ou sévères.(93, 102) L'OAM est un traitement qui doit être considéré chez la femme enceinte. À notre connaissance, aucune étude randomisée contrôlée ne démontre l'efficacité de ce traitement chez la femme enceinte.

Certaines particularités physiologiques sont répertoriées chez la femme enceinte et pourraient influencer l'efficacité de l'OAM. La grossesse produit des changements hormonaux dramatiques où l'on observe une augmentation de niveaux d'œstrogène et de progestérone. L'œstrogène, la progestérone et la relaxine(103) augmentent la laxité des articulations et influencent certaines réponses inflammatoires au niveau de l'articulation temporo-mandibulaire(104), du moins pendant la grossesse. Cette laxité de l'articulation temporo-mandibulaire pourrait jouer un rôle dans le développement des troubles temporo-mandibulaires, bien que cette affirmation soit controversée.(105-107) Ceci étant dit, il est jugé important de considérer ce facteur dans la gestion de l'AOS utilisant l'OAM. Bien que ces modifications hormonales pendant la grossesse puissent représenter un facteur de risque pour l'hyperlaxité articulaire systémique (bassin et membres inférieurs) et pour l'hyperlaxité temporo-mandibulaire, aucune association entre ces deux changements de mobilité articulaire n'a été trouvée selon les trimestres gestationnels.(108) Une autre hypothèse repose sur les changements posturaux de l'axe cranio-cervical durant la grossesse, et ce, dès le premier trimestre. Les femmes enceintes propulsent la tête et utilisent une position de posture antérieure de la tête. Il s'agirait d'une conséquence du déplacement du centre de gravité de la mère par la présence du fœtus. Silveira *et coll.* suggèrent que ces modifications de posture pourraient amener une plus grande prédisposition aux troubles temporo-mandibulaires chez la femme enceinte.(108) Afin de surveiller le développement des désordres temporo-mandibulaires durant la grossesse, les différents intervenants dans la gestion de l'AOS chez la femme enceinte doivent apporter un suivi étroit et établir possiblement un protocole de titration spécifique chez les femmes enceintes.



## 2.5 Le système nerveux autonome durant la grossesse

La grossesse est associée à des changements significatifs au niveau du système cardiovasculaire, commençant durant le premier trimestre de grossesse.(109) La modification des niveaux hormonaux responsables de la pression sanguine et de métabolites vasoactifs joue un rôle majeur dans l'hémodynamique maternelle. En effet, le volume sanguin, le débit cardiaque et le volume systolique commencent à changer après le premier trimestre pour s'adapter à la croissance du fœtus.(110) La compression de la veine cave inférieure, influencée principalement par la taille de l'utérus et la position exacte de la mère et du fœtus, est le facteur déterminant du développement d'une hypotension maternelle (en position couchée). En fin de grossesse, d'autres facteurs peuvent également être importants pour moduler les effets circulatoires de cette compression.(111) Ekholm *et coll.* a proposé en 1994 que les changements hémodynamiques pendant la grossesse se produisent par le biais de mécanismes de contrôle du système nerveux autonome(112), mais le rôle réel du système nerveux autonome pendant la grossesse est encore mal compris à ce jour. L'importance de la compréhension du comportement du système nerveux autonome influençant l'hémodynamique maternelle repose au niveau de la prévention des complications cardiovasculaires pendant la grossesse et en post-partum, de la gestion de l'hypertension gestationnelle et de la pré-éclampsie.

Selon Capeless et Clapp, le débit cardiaque augmente d'un litre par minute à 8 semaines de gestation, ce qui représente plus de 50% du changement total observé. Le débit cardiaque augmenterait principalement par l'augmentation du volume d'éjection systolique plutôt que par la fréquence cardiaque. Il a été noté que suivant la 8<sup>e</sup> semaine de gestation, la résistance vasculaire systémique tombait à 70% de sa valeur pré-gestationnelle. Le développement d'un nouveau circuit vasculaire utéro-placentaire et la rétention de liquides entraînant une expansion du volume sanguin et une vasodilatation systémique primaire justifieraient la chute de la résistance vasculaire systémique.(113)

Les mécanismes sous-jacents à l'adaptation hémodynamique maternelle pendant la grossesse sont illustrés à la figure 3. La pression artérielle nette diminue pendant une grossesse normale. D'une part, l'expansion du volume sanguin qui survient dès la 4<sup>e</sup> semaine de grossesse

est associée à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.(114, 115) L'utilisation des œstrogènes et de la progestérone par voie orale chez des femmes ménopausées, simulant des conditions de grossesses, active le système rénine-angiotensine-aldostérone.(116) L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone peut non seulement conduire à une rétention de volume, mais également à une vasoconstriction, entraînant une augmentation de la pression artérielle.(117) En contrepartie, les modifications hormonales associées à la grossesse ont un effet vasodilatateur rénal spécifique, annulant l'activation secondaire d'autres systèmes de vasoconstriction rénale tel que le système rénine-angiotensine-aldostérone.(118)

**Figure 3.** Un aperçu schématique des mécanismes possibles sous-jacents à l'adaptation hémodynamique maternelle pendant la grossesse.

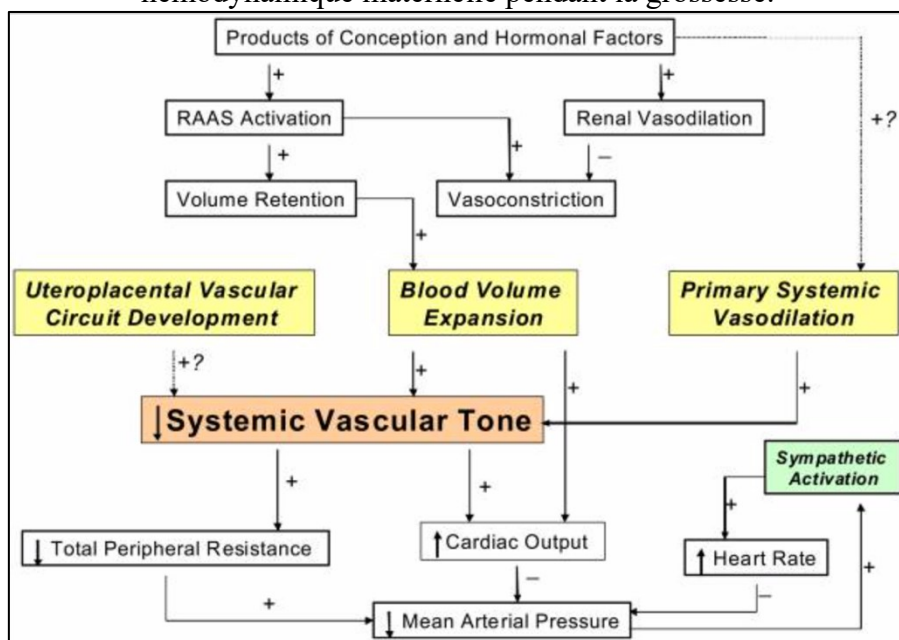


Figure adaptée de Autonomic Circulatory Control during Pregnancy in Humans(119)

Les barorécepteurs en physiologie cardiaque sont d'autres mécanismes importants pour l'homéostasie cardiovasculaire. Toutefois, les résultats concernant le contrôle baroréflexe de la fréquence cardiaque au cours d'une grossesse normale sont controversés.(120-122) À notre connaissance, il n'y a pas de données probantes à savoir si le contrôle des barorécepteurs d'activité sympathique vasomotrice est altéré pendant la grossesse normale. Les barorécepteurs d'activité sympathique sont bien connus pour jouer un rôle important dans le maintien de la pression artérielle chez l'homme.(123) Par ailleurs, l'AOS a été associée à un risque accru d'hypertension dans la population en général(124), ce qui soulève la possibilité d'une association

avec l'hypertension gestationnelle et la pré-éclampsie et l'importance de l'équilibre sympathovagal (ESV).

Au niveau du système respiratoire, la demande en oxygène augmente significativement durant la grossesse. Une consommation accrue de 20% d'oxygène survient. La ventilation par minute augmente de 40 à 50%, principalement en raison d'une augmentation du volume courant et de la fréquence respiratoire.(125) Il existe donc des mécanismes autonomes adaptatifs pour optimiser le maintien de l'homéostasie, autant au niveau hémodynamique que respiratoire, bien qu'ils ne soient pas encore bien compris.

Lors du sommeil, Shiga *et coll.* a mis en lumière les effets des perturbations du sommeil pendant la grossesse sur la modulation de l'autonomie cardiaque au repos. Les perturbations du sommeil entraînent parfois des rythmes circadiens perturbés et une modulation de l'équilibre cardiaque autonome vers un état prédominant sympathique.(126)

À l'éveil, durant le jour, l'activité sympathique des fibres musculaires nerveuses ainsi que le niveau de norépinephrine sanguine circulante sont augmentées chez les patients en bonne santé atteints d'AOS. Cette activité sympathique accrue pendant le repos éveillé en position debout peut refléter une adaptation physiopathologique à l'hypoxie et à des modifications hémodynamiques se produisant lors d'apnées répétitives pendant le sommeil.(127)

## **2.6 La variabilité de la fréquence cardiaque**

La VFC est la fluctuation des intervalles de temps entre les battements de cœur adjacents et est générée par les interactions neuro-cardiaques et les processus dynamiques du SNA.(128) La VFC est une mesure pratique, non invasive et reproductible de la fonction du SNA qui reflète la régulation de l'équilibre autonome de la fonction cardiaque. La mesure des composantes de la VFC suscite un grand intérêt auprès des chercheurs et des experts en santé publique, notamment dans la prédiction et l'évaluation des risques d'événements cardio-métaboliques liés à différentes conditions.

La VFC reflète la capacité du cœur à s'adapter à des circonstances changeantes en détectant et en réagissant rapidement à des stimuli imprévisibles.(129) En effet, l'équilibre des deux composantes du système nerveux autonome, soit le système nerveux sympathique (SNS)

et le système nerveux parasympathique (SNP), contrôle la fréquence cardiaque et assure le maintien de l'homéostasie et le contrôle des actions involontaires. Une augmentation du SNS ou une diminution de l'activité du SNP entraîne une accélération cardiaque. Inversement, une faible activité du SNS ou une activité élevée du SNP provoque une décélération de la fréquence cardiaque. Le degré de VFC fournit des informations sur le fonctionnement du SNA.

La méthode d'analyse de la VFC la plus couramment employée utilise l'énergie spectrale et permet de distinguer la bande des Basses Fréquences (BF) et celle des Hautes Fréquences (HF), respectivement indicatrice de l'activité sympathique et l'activité parasympathique.

L'acquisition des données cardiaques peut être réalisée par un électrocardiogramme (ECG) ou encore par un cardio-fréquencemètre de qualité de signal et précision suffisante (ceinture thoracique ou montre intelligente). L'analyse des données de la VFC s'effectue par la suite à l'aide d'un logiciel algorithmique de traitement des données. Étudier et identifier les anomalies dans les données volumineuses collectées sur plusieurs heures est une tâche ardue et requiert beaucoup de précision.

Une publication du *Medical and Biological Engineering and Computing* énumère les différentes associations répertoriées entre la VFC et certaines conditions médicales : la tension artérielle, l'infarctus du myocarde, le diabète, l'arythmie cardiaque, les désordres du système nerveux (dépression et problèmes psychiatriques), l'insuffisance rénale, consommation de tabac, drogue et alcool et les TRS.(129)

Chez les patients en bonne santé, la puissance spectrale des BF est significativement plus élevée dans le sommeil REM que dans le stade 2 de sommeil non paradoxal (NREM2) et le stade 4 de sommeil non paradoxal (NREM4). Au contraire, la puissance spectrale des HF (liée à l'activité parasympathique) est significativement plus élevée au stade de sommeil NREM2 et NREM4 que pendant le sommeil REM. Le ratio Basses Fréquences / Hautes Fréquences (ratio BF/HF), qui reflète l'ESV, a sa valeur maximale pendant le sommeil REM.(130)

La grossesse influence la VFC. Au premier trimestre, l'activité du SNA se déplace vers une modulation sympathique basse et une modulation parasympathique ou vagale élevée. Le comportement inverse s'observe durant le troisième trimestre gestationnel.(131) D'après cette étude contrôlée, Kuo *et coll.* suggèrent que l'équilibre entre les modifications hémodynamiques

(augmentation rapide du volume sanguin maternel vers le 2<sup>e</sup> trimestre et une diminution pression artérielle systémique) de la grossesse et la compression aorto-cave causée par l'agrandissement de l'utérus gravide peut être responsable des modifications biphasiques de l'activité nerveuse autonome pendant la grossesse.

### **2.6.1 La variabilité de la fréquence cardiaque et l'apnée obstructive du sommeil**

L'importance clinique de l'AOS repose sur sa forte association avec l'obésité, l'hypertension et concerne l'augmentation des risques de maladies cardio-vasculaires, bien que les facteurs physiopathologiques ne soient pas encore bien compris. À cet effet, de nombreuses évidences corroborent l'hypothèse selon laquelle la fragmentation du sommeil et l'hypoxie intermittente sont à l'origine d'une hyperactivation chronique du SNS (figure 4), composante essentielle de la progression des maladies cardiovasculaires.(132, 133) Les conséquences observées du SNA chez les patients atteints d'AOS concernent principalement la régulation barorécepteurs et chimiorécepteurs, avec une modulation du SNA vers une prédominance sympathique et un contrôle parasympathique réduit.(134) De nombreux facteurs influencent l'ESV chez les patients apnéiques et conséquemment, modifie la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

**Figure 4.** Une représentation schématique des fonctions du système nerveux autonome et son intégration aux stimuli de stress internes et externes

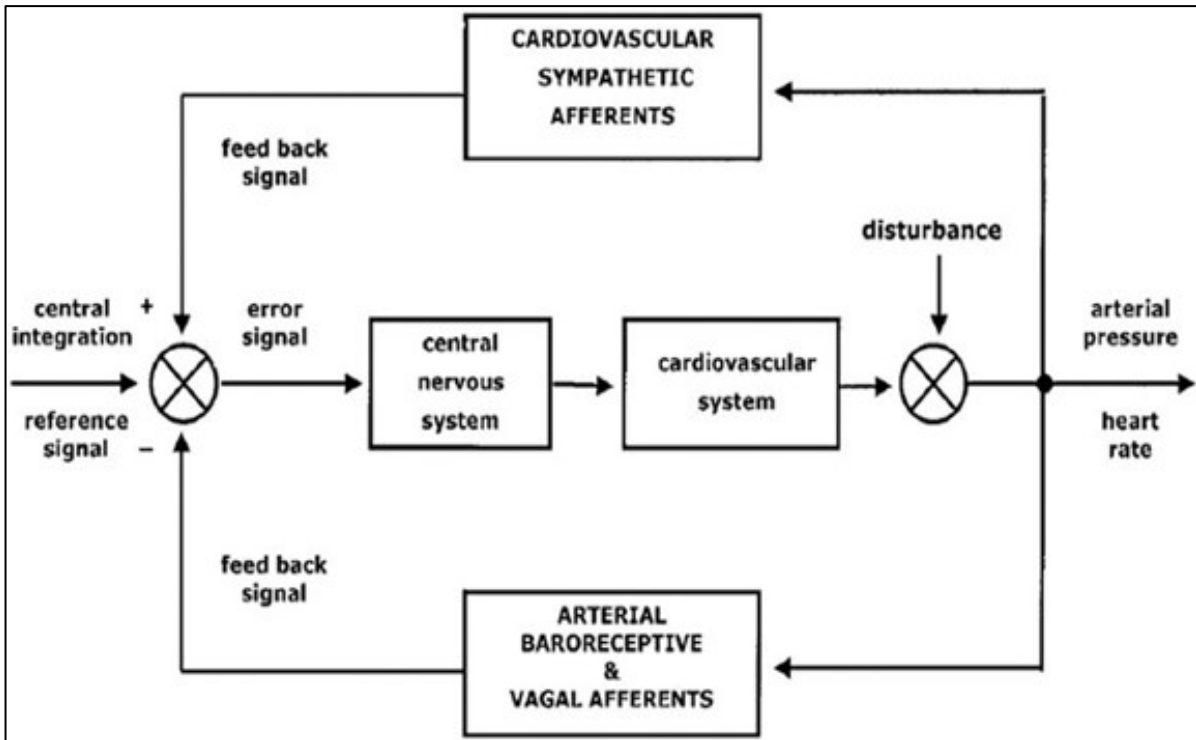


Figure adaptée de Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects (135)

Dans des études contrôlées, les sujets atteints d'AOS se caractérisent par une VFC plus faible et une possible modulation de l'ESV vers une prédominance sympathique et un retrait vagal durant le sommeil, comme le démontre les résultats des analyses spectrales où il y a une augmentation des composantes BF et du ratio BF/HF, et la diminution des composantes HF.(133, 136)

À notre connaissance, aucune étude n'observe la VFC selon les stades de sommeil chez les femmes enceintes atteintes d'AOS. Cependant, trois études analysent le VFC selon les stades de sommeil chez des patients atteints d'AOS.

- La puissance totale spectrale de la VFC et la valeur normalisée des BF du sommeil paradoxal augmentent parallèlement avec la sévérité de l'AOS. Le rapport BF/HF varie significativement selon les stades de sommeil (REM > É > NREM2) alors que la valeur normalisée de HF est significativement inférieure en NREM2 qu'en REM.(137)
- L'étude de Penzel *et coll.* distingue trois groupes (sain, AOS modérée et AOS sévère). Le ratio BF/HF est statistiquement significatif entre les groupes sain et AOS modérée et entre les groupes sain et AOS sévère où les stades de sommeil légers (Stade 1 du sommeil non paradoxal (NREM1) et NREM2) sont supérieurs aux stades de sommeil profonds. Ce dernier résultat suggère une prédominance du SNP lors des stades de sommeils profonds. Chez les patients souffrant d'AOS modérée ou sévère, une diminution de l'activité des HF à tous les stades de sommeil et É a été noté, à l'exception du stade de sommeil REM chez les patients souffrant d'ASO sévère où l'activité des HF n'était pas inférieure à celle des sujets sains.(138)
- En comparant au groupe témoin, le groupe AOS présente une valeur normalisée des HF significativement plus faible ( $p = 0,031$ ) et un ratio BF / HF plus élevé ( $p = 0,018$ ) au stade É, ainsi qu'un intervalle RR significativement plus court ( $p = 0,046$ ) et une RMSSD inférieure ( $p = 0,034$ ) au stade NREM2. Les résultats suggèrent que l'AOS au stade REM n'est pas un facteur important du dysfonctionnement autonome.(139)

Une étude sur les effets des TRS pendant la grossesse sur la modulation autonome cardiaque à l'état de repos en évaluant la VFC a révélé que la somnolence diurne excessive était associée de manière significative à un ratio BF/HF élevé et une valeur élevée de BF normalisées. Les femmes enceintes rapportant un ronflement habituel présentaient une augmentation significative des fréquences cardiaques, de la puissance spectrale des BF et du rapport BF/HF comparativement aux participantes non-ronfleuses.(126)

À noter que l'analyse de la VFC pendant le sommeil doit être rigoureuse puisqu'elle se doit d'être limitée par la présence d'apnées répétitives, de mouvements de jambes ou d'éveils, qui modifient artificiellement l'analyse de la VFC en introduisant un bruit biologique capable de modifier les oscillations cardiovasculaires autonomes.

De manière générale, l'appareil de ventilation à PPC constitue le traitement optimal de l'AOS. Toutefois, les effets de traitements de la PPC à long terme et court terme ont montré des résultats et conclusions contrastés en ce qui concerne les conséquences sur la variabilité de la fréquence cardiaque.(140) En revanche, la tendance suggère que l'effet bénéfique de l'appareil de ventilation à PPC peut être en partie expliqué par une réduction des événements respiratoires et une modulation du SNA par l'augmentation de la puissance spectrale des HF normalisées (liée à l'activité parasympathique) et une diminution du ratio BF/HF (liée à l'ESV). Des études contrôlées avec le port de l'appareil à ventilation à PPC à long terme, en analysant de manière rigoureuse la VFC, devront être réalisées afin de tirer des conclusions.

## **2.6.2 La variabilité de la fréquence cardiaque et l'orthèse d'avancement mandibulaire**

L'effet de la thérapie de l'OAM sur les paramètres de l'activité autonome est peu exploré. Une étude contrôlée chez des patients atteints d'apnée modérée portant sur les paramètres de VFC a montré qu'un traitement de trois mois avec une OAM améliorait la modulation de l'autonomie cardiaque en diminuant le ratio BF/HF.(141) Dal-Fabbro *et coll.* ont étudié les effets d'un traitement d'OAM et de l'appareil de ventilation à PPC sur la VFC après le port de nuit de chaque appareil pendant un mois. Les auteurs ont mis en évidence certaines modifications bénéfiques pour les deux traitements. Les deux traitements actifs ont entraîné une diminution de l'IAH, tout comme dans l'étude de Gloss *et coll.*(142), et de l'échelle de somnolence d'Epworth bien que l'appareil de ventilation à PPC a démontré un effet plus important. Pour la VFC, une diminution significative de la puissance totale dans le domaine temporel pendant la nuit a été notée avec l'appareil de ventilation à PPC ( $14\ 608,6 \pm 960,9$ ) et avec l'OAM ( $15\ 576,9 \pm 1\ 123,3$ ) par rapport à l'appareil oral placebo ( $19\ 108,8 \pm 1\ 759,1$ ).(143) Une particularité intéressante dans l'étude de Gloss *et coll.* est que les HF dans le domaine temporel



étaient significativement plus élevées avec l'OAM que l'appareil placebo lors de la respiration établie à 12 cycles par minute. Il n'y avait pas de différence entre l'appareil de ventilation à PPC et l'appareil placebo.

À notre connaissance, aucune étude n'a évalué la VFC en fonction des stades de sommeil chez les femmes enceintes atteintes d'AOS portant l'OAM. De plus, on ne retrouve aucune donnée probante concernant les paramètres de la VFC précédant un événement d'AOS.

## **Chapitre 3. Objectifs et hypothèses**

La VFC est un indicateur du SNA. La femme enceinte est susceptible à l'AOS et l'OAM est suggérée comme traitement alternatif non invasif et sécuritaire pour l'apnée légère à modérée. À notre connaissance, aucune étude n'a analysé la VFC chez la femme enceinte atteinte d'AOS portant l'OAM.

### **3.1 Objectif principal**

- Évaluer la VFC chez la femme enceinte atteinte d'AOS portant l'OAM.

#### **3.1.1 Objectifs secondaires**

- Documenter l'ESV obtenu à partir de la VFC selon les événements d'AOS à différents stades de sommeil associés à un micro-éveil et/ou un épisode de désaturation chez la femme enceinte atteinte AOS portant l'OAM.
- Comparer les paramètres de la VFC du 3<sup>e</sup> trimestre avec l'OAM aux paramètres de la VFC post-partum sans l'utilisation de l'OAM.

### **3.2 Question de recherche**

- Retrouve-t-on une tendance de la modulation du SNA chez la femme enceinte atteinte d'AOS portant l'OAM? Décrire et quantifier.

### **3.3 Hypothèse de recherche principale**

- L'utilisation de l'OAM chez la femme enceinte atteinte d'AOS influence la VFC où la modulation du SNA tend vers une prédominance de l'activité parasympathique (augmentation de l'activité du SNP et /ou diminution de l'activité du SNS).

### **3.3.1 Hypothèse nulle**

- La VFC ne varie pas chez la femme enceinte atteinte d'AOS portant l'OAM.

### **3.3.2 Hypothèses secondaires de recherche**

- L'ESV se déplace durant le 3e trimestre vers une modulation sympathique plus élevée. Les événements d'AOS se retrouvent davantage dans le stade de sommeil NREM2 et REM et sont majoritairement associés sans désaturation et micro-éveil.
- L'ESV est positivement corrélée avec l'IAH chez la femme enceinte (2e trimestre, 3e trimestre avec OAM, post-partum) atteinte d'AOS.

# Chapitre 4. Article

## 4.1 Préface

L'article ci-joint est en préparation à la soumission au journal *Sleep and Breathing* (prévue en avril-mai 2020). L'étudiant Mathieu Laramée a fourni un apport original, indépendant et spécifique à la rédaction de celui-ci en agissant à titre de premier auteur. Il a également travaillé à développer les manipulations de données et à analyser les données. Le recrutement et la collecte des données avaient préalablement été réalisés par Dre Léa Drouin-Gagné. Monsieur Pierre Rompré a assuré la réalisation des calculs statistiques. La directrice de recherche, Pr Nelly Huynh, a supervisé de près l'élaboration de l'écriture pour en optimiser le résultat final en plus de diriger les différentes méthodologies requises.

## 4.2 Article en préparation à la soumission

Title: Analysis of heart rate variability in pregnant women with obstructive sleep apnea

Authors : M. Laramée (✉): L. Drouin-Gagné : P. Rompré : S. Palmidi : N. Huynh

Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal, CP 6128 succ. Centre-ville,  
Montréal, (Québec) H3C 3J7, Canada, e-mail: mathieu.laramée@umontreal.ca

Author for correspondence: N. Huynh (✉)

Clinique d'orthodontie de la faculté de médecine dentaire de l'Université de  
Montréal, laboratoire de recherche de Dre Nelly Huynh, 3525 Chemin Queen-Mary,  
Montréal, (Québec), H3V 1H9, Canada  
e-mail: nelly.huynh@umontreal.ca

## **Abstract**

*Purpose* Sleep breathing disorders are common during pregnancy and can cause changes in sympathovagal balance (SVB). These changes can be estimated through heart rate variability (HRV) analyses. The aim of the study is to assess the HRV in pregnant women with obstructive sleep apnea (OSA) at three time points.

*Methods* Seventeen pregnant women diagnosed with mild to moderate OSA performed 3 polysomnographic recordings (PSG): in the second trimester (PSG1), in the third trimester treated with a titrated oral appliance (OA) (PSG2) and 3-6 months post-partum. Data were analyzed in cumulative 5 minutes baseline interval samples (Baseline) and cumulative 3 minutes interval samples before the onset of the OSA events (Event) for each sleep stage (NREM2, NREM3, REM) over the course of the night.

*Results* SVB (Low-/High-Frequency power ratio) was statistically significant for all cumulative PSGs per samples (Baseline sleep stages  $p < 0.01$  and Event sleep stages  $p < 0.01$ ;  $REM > NREM2 > NREM3$ ). Significant diminution of apnea-hypopnea index (AHI) was observed at PSG2 (PSG1 vs PSG2;  $p < 0.01$ ). In post hoc analysis, at PSG2 only, Event parasympathetic activity (Normalized High-Frequency % (Normalized HF %)) decreases significantly in NREM2 ( $p = 0.01$ ) and NREM3 ( $p < 0.01$ ) when compared to respective Baseline Normalized HF %.

*Conclusions* Results suggest normal shifts in SVB across sleep stages. Although AHI is reduced with the treatment of OA during pregnancy, the influence of the autonomic nervous system on respiratory events seems to remain mild.

*Keywords* [Heart rate variability, Obstructive sleep apnea, Pregnancy, Oral appliance]

## **INTRODUCTION**

The prevalence of pregnant women with sleep-disordered breathing (SDB) is estimated at 17 to 45%, compared to 4% in women of the same age.(26, 47) Symptoms of SDB worsen with gestational age, up to 27% in the 3<sup>rd</sup> trimester for obstructive sleep apnea (OSA) only.(48) Treatment of OSA in pregnant women should aim for a non-invasive therapy, safe and

conservative as the disease progresses during pregnancy and usually resolves postpartum. Oral appliance (OA) has been suggested as an alternative treatment to continuous positive airway pressure.(144)

SDB is associated with adverse health consequences for mother and fetus.(26) Several physiological mechanisms contribute to increase risk of developing OSA during pregnancy, such as narrowing of the upper airways(33), hormonal changes(81), weight gain and modification of the autonomic nervous system (ANS).(131) These can be caused by changes in sympathovagal balance (SVB), which can be estimated through heart rate variability (HRV) analyses. Spectral analysis of HRV provides a quantitative assessment of sympathetic and parasympathetic activity of heart function.(145) Low frequency (LF) oscillations (0,04 - 0,15 Hz) reflect sympathetic and parasympathetic activity, whereas high frequency (HF) oscillations (0,15 - 0,4 Hz) are interpreted as the expression of parasympathetic (vagal) activity.(145) Thereby, LF-/HF-frequency power ratio (LF/HF ratio) represents an index of SVB.(146)

In pregnant women, modulation of the ANS appears to be influenced by gestational age. An increase in parasympathetic activity and a decrease in sympathetic activity can be observed in the 1<sup>st</sup> trimester, and where everything switches gradually towards the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimester.(131) Sleep stages also influence the ANS, in fact, literature suggests that an increase LF/HF ratio during rapid eye movement (REM) sleep leads to a greater sympathetic dominance than in light or deep non-REM (NREM) sleep.(137, 138)

To our knowledge, the literature does not include any data on HRV in pregnant women with OSA treated with OA. The aim of the study is to assess the HRV in pregnant women with OSA at three time points, such as in the 2<sup>nd</sup> trimester, in the 3<sup>rd</sup> trimester with the OA and 3 to 6 months post-partum.

## **MATERIALS and METHODS**

### **Sample recruitment**

This prospective uncontrolled experimental cohort study was carried out at the orthodontic clinic of the Université de Montréal (Montréal, Canada), a detailed description of this study was previously published.(144) Pregnant women were initially referred by the

obstetrics center of the McGill University Health Center (Montréal, Canada) and had to be suspected or diagnosed (by a sleep study) with OSA.

The inclusion criteria were as follows: (1) adult female ( $\geq 18$  years of age), (2) gestational age between 14 and 34 weeks, and (3) apnea with an apnea-hypopnea index (AHI)  $\geq 10$  events/hour. If a participant reported one of the following criteria, she was excluded from the study: (1) severe OSA with AHI  $> 30$  and Epworth Sleepiness Scale (ESS)  $> 15$  or with oxygen desaturation index  $> 15$  events / hour and nadir oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>)  $< 80\%$ , (2) an upper airway abnormality (oversized tonsil), (3) severe temporomandibular disorder, (4) periodontal problems or untreated cavities, (5) dental pain, (6) poor dental hygiene, (7) impossible retention of OA (insufficient number of teeth to retain OA in the mouth), (8) evidence of a respiratory sleep disorder other than sleep apnea, (9) a body mass index (BMI)  $> 40$ , and (10) the use of drugs which could influence breathing or sleep. Both institutional Ethics Research Committee approved all study procedures (protocol numbers 16-062-CERES-P and 16-010-MUHC).

### **Polysomnography recordings and sleep variables**

Participants underwent three nights of ambulatory polysomnography recording (PSG) at specific moments: in the 2<sup>nd</sup> trimester of pregnancy without OA (PSG1), in the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy wearing a titrated OA (PSG2) and, 3 to 6 months postpartum without wearing the OA (PSG3). If the PSG2 results demonstrated the need for a second titration (if the AHI  $\geq 10$  or less than 50% AHI reduction compared to PSG1), an additional PSG (PSG2bis) was performed and PSG2bis results were analyzed for the PSG in the 2<sup>nd</sup> trimester of pregnancy.

The ambulatory PSG system type II device (Embla Titanium (Natus Medical, USA)) was used to perform the full-sleep study. The following items were recorded: electrocardiography (ECG), electroencephalography (EEG), bilateral electrooculography (EOG), and electromyography (EMG) of bilateral masseter, temporalis muscles, and leg movements. The nasal cannula, microphone, and breathing effort belts recorded the respiratory activity, while oximetry monitored the level of SpO<sub>2</sub>. Data were scored according to the American Academy of Sleep Medicine 2007 guidelines.<sup>(147)</sup> During PSG, total sleep time (TST), sleep efficiency, AHI, TST in different sleep stages, SpO<sub>2</sub>  $< 90\%$ , total apnea hypopnea event in REM and NREM, snore time and heart rate (HR) were monitored.

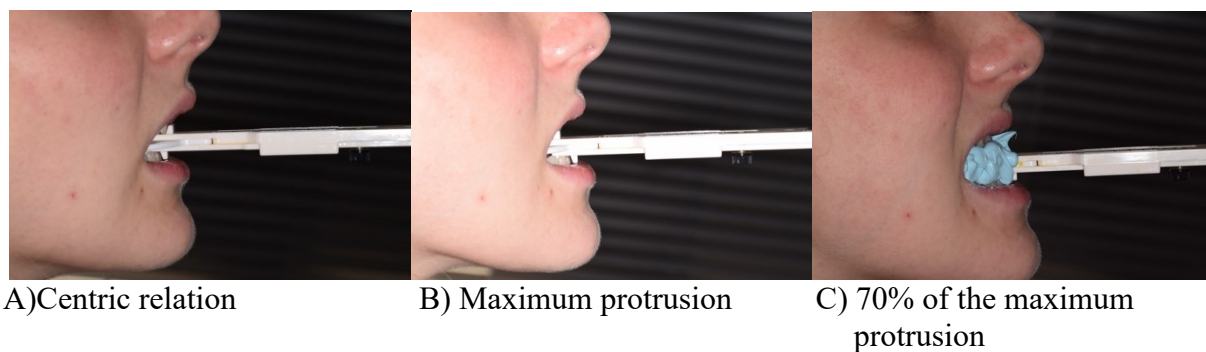
## HRV measurement

ECG recording signal channel was exported for Remlogic™ developed by EMBLA (Embla Systems, Denver CO) to Kubios HRV Premium analysis software (version 3.3, Finland).(148) The HRV signals were described as sequences of R-R intervals. R-peaks were automatically detected, then manually corrected. HRV parameters with (standard HRV frequency bands: LF oscillations [0,04 - 0,15 Hz] and HF oscillations [0,15 - 0,4 Hz]) were extracted from the frequency domain. Welch's periodogram method (Fast Fourier Transform spectrum) method was used on selected RR interval sample for the power spectral densities: LF and HF oscillations. Frequency variables were then normalized, and LF/HF ratio was calculated.

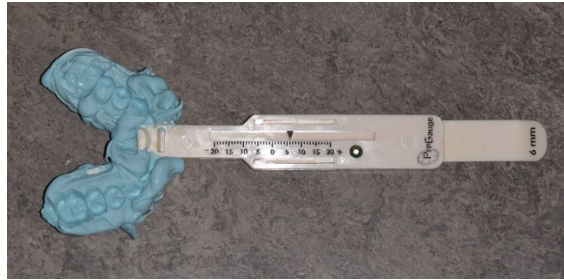
## Orthodontic procedures

Dental evaluation, clinical procedures relative to the OA and data collection were carried out at the Faculty of Dentistry of the University de Montréal. OA device that was used for all participants was the Somnodent Flex (SomnoMed, USA). This device has received approval from Health Canada and is widely used in various dental practices as part of the multidisciplinary team treating sleep apnea. For the realization of the device, alginate (Jeltrate®) impressions of the upper arch and the lower arch were taken. A demonstration and protrusion exercises were carried out to take the joint with the ProGauge® ruler in polysiloxane (blue-foam®) measured at 70% of the maximum protrusion (figure 5).

**Figure 5.** Bite registration procedures







D) Bite registration with ProGauge® ruler

## Data selection

Interval samples were manually selected. These samples presented the following two conditions: Baseline and Event.(126, 149) Data were analyzed in cumulative 5 minutes baseline interval sample (Baseline) for each sleep stages (NREM2, NREM3, REM) and in cumulative 3 minutes interval sample before the onset of the OSA events (Event) for each sleep stages (NREM2, NREM3, REM) over the course of the night. Interval samples were rejected if they included respiratory events (i.e., hypopnea or apnea), micro-arousal, leg movement, oxygen desaturation or excessive artifact.

## Statistical analysis

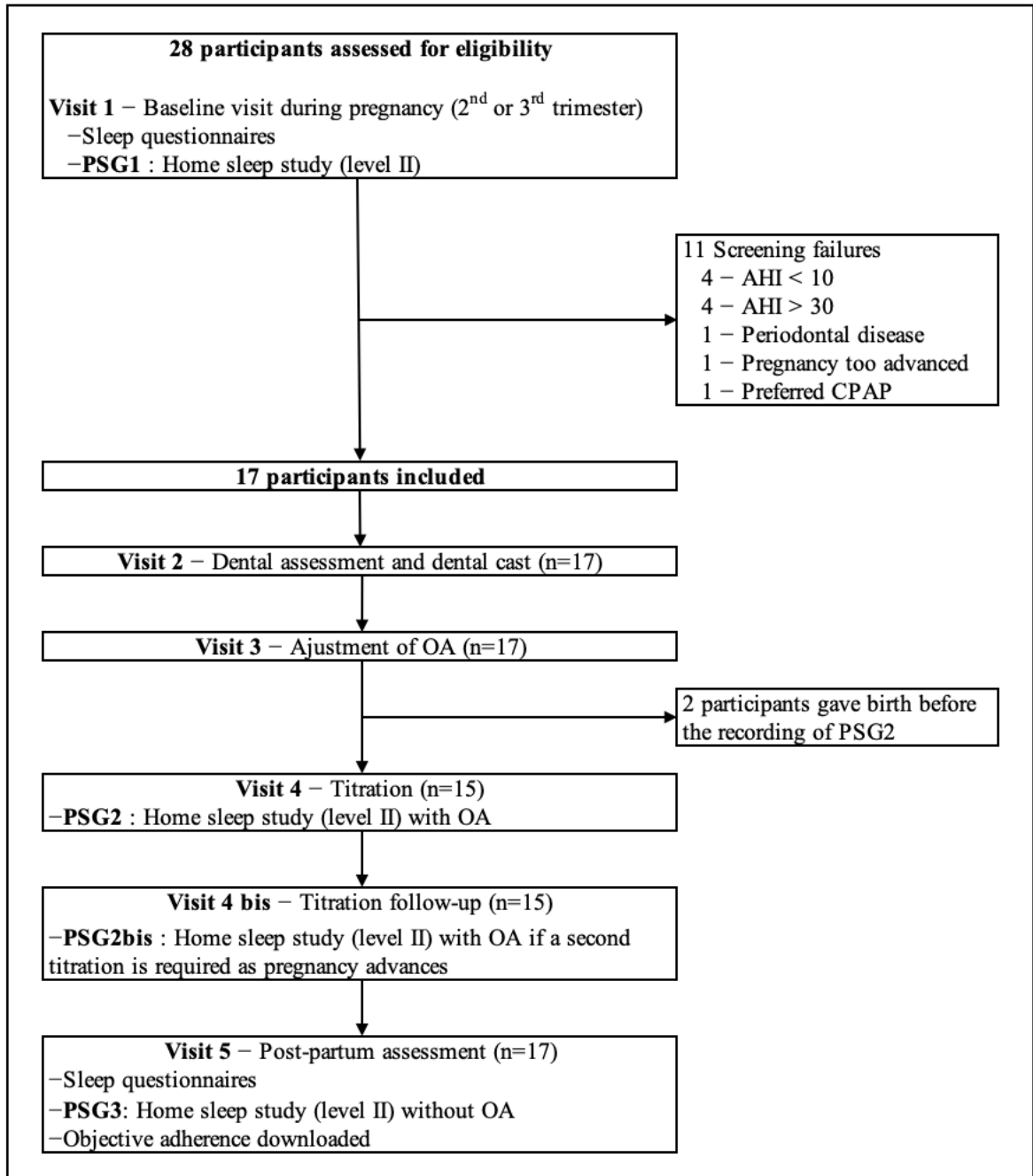
Data were reported as mean  $\pm$  SD. Descriptive parameters were assessed using mixed models for repeated measures or nonparametric ANOVA for repeated measures (Brunner-Langer model). Differences among independent variables (sleep stages and samples) were assessed using nonparametric ANOVA-type statistic for repeated measures followed by post hoc test. All statistical analyses were carried out using statistical software Statistical Package for the Social Sciences version 25.0 (SPSS, Inc., IL, USA). Indicating statistical significance in all of the analyses was  $p$  (p-value)  $< 0.05$ .

## RESULTS

### Demographic and sleep characteristics

Recruitment took place from May 2016 to September 2017. Twenty-eight pregnant women were recruited, and seventeen participants were enrolled in the study (figure 6). Among those participants, two participants gave birth before the recording of PSG2 and were kept in the study to proceed with PSG3.

**Figure 6.** Study Flowchart. A total of 17 patients completed the study. Each patient completed 5 to 6 visits, depending whether they required a second titration during the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy.



The mean age was of  $35.6 \pm 5.6$  years (mean  $\pm$  SD). Sleep characteristics of the three PSG recordings are shown in table 1. Overall sleep characteristics were stable between PSG

recordings, for TST, sleep efficiency, oxygen saturation < 90%.  $TST_{NREM3}$  was statistically different at the three time points ( $p = 0.04$ ). In post hoc analysis,  $TST_{NREM3}$  was significantly greater in PSG3 ( $24.95 \pm 9.29$  %) compared to PSG1 and PSG2 (respectively [ $17.89 \pm 8.08$  % ;  $p = 0.02$ ] and [ $18.61 \pm 9.33$  % ;  $p = 0.04$ ]). The AHI and the NREM total apnea hypopnea (TAH) with the use of OA during the PSG2 decreased significantly ( $p < 0.01$ ) when compared to the 2<sup>nd</sup> trimester (PSG1) without the use of the OA. However, the AHI and NREM TAH at 3 to 6 months postpartum without OA (PSG3) was not different to either PSG1 or PSG2, due to its large variability as two women's AHI normalized ( $AHI \leq 10$ ) while the rest stayed the same or worsened. Snore time was statistically different between all PSGs ( $p < 0.01$ ), in post hoc analysis, participants at PSG1 ( $25.92 \pm 24.50$  % of sleep time) had a significantly greater snore time than PSG2 and PSG3 (respectively [ $7.49 \pm 9.57$  % of sleep time ;  $p < 0.01$ ] and [ $8.78 \pm 12.78$ % of sleep time ;  $p = 0.01$ ]). Furthermore, OA use showed a reduction of snoring time that was not different than at the post-partum evaluation. HR during sleep shown significant differences between all PSGs ( $p < 0.01$ ), with significant post-hoc differences for lower values in the post-partum time (PSG3) in comparison to the 2<sup>nd</sup> trimester without OA and to the 3<sup>rd</sup> trimester with OA ( $p \leq 0.01$ ).

**Tableau 2.** Sleep characteristics

Table 1. Sleep characteristics					
	(PSG1) = 2nd trimester without OA n = 17	(PSG2) = 3rd trimester with OA n = 15	(PSG3) = 3-6 months post-partum without OA n = 17	p value	Post hoc
TST, min	382.62 ± 75.74	343.62 ± 111.00	341.38 ± 97.06	0.26	
Sleep efficiency, %	82.12 ± 8.98	80.50 ± 12.88	82.31 ± 9.45	0.84	
AHI	17.62 ± 5.09	13.29 ± 6.42	17.91 ± 13.06	0.08	(PSG1) vs. (PSG2) $p < 0.01$ (PSG1) vs. (PSG3) $p = 0.30$ (PSG2) vs. (PSG3) $p = 0.29$
TST <sub>NREM1</sub> , %	13.66 ± 4.59	11.41 ± 3.51	13.39 ± 5.03	0.36	
TST <sub>NREM2</sub> , %	50.07 ± 6.16	50.54 ± 9.39	44.51 ± 7.66	0.07	
TST <sub>NREM3</sub> , %	17.89 ± 8.08	18.61 ± 9.33	24.95 ± 9.29	0.04	(PSG1) vs. (PSG2) $p = 0.78$ (PSG1) vs. (PSG3) $p = 0.02$ (PSG2) vs. (PSG3) $p = 0.04$
TST <sub>REM</sub> , %	18.39 ± 6.31	19.43 ± 4.29	17.14 ± 5.46	0.52	
SaO <sub>2</sub> < 90%, min	5.03 ± 11.18	24.72 ± 43.96	3.14 ± 4.31	0.35	
Total apnea hypopnea <sub>NREM</sub> event	21.03 ± 28.27	9.59 ± 6.26	15.81 ± 14.21	0.04	(PSG1) vs. (PSG2) $p < 0.01$ (PSG1) vs. (PSG3) $p = 0.19$ (PSG2) vs. (PSG3) $p = 0.26$
Total apnea hypopnea <sub>REM</sub> event	35.76 ± 13.75	30.27 ± 18.21	41.11 ± 22.00	0.16	
Snore time, % of sleep time	25.92 ± 24.50	7.49 ± 9.57	8.78 ± 12.78	<0.01	(PSG1) vs. (PSG2) $p < 0.01$ (PSG1) vs. (PSG3) $p = 0.01$ (PSG2) vs. (PSG3) $p = 0.87$
HR during sleep, beats/min	76.26 ± 6.91	80.61 ± 8.73	69.41 ± 9.03	<0.01	(PSG1) vs. (PSG2) $p = 0.19$ (PSG1) vs. (PSG3) $p = 0.01$ (PSG2) vs. (PSG3) $p < 0.01$
SD HR during sleep, beats/min	4.12 ± 1.05	4.36 ± 1.23	5.22 ± 2.82	0.29	

Data are presented as Mean ± standard deviation (SD) and were assessed using mixed models for repeated measures or nonparametric ANOVA for repeated measures (Brunner-Langer model)  
Underlined p value: statistical trend  
Abbreviations: PSG1 polysomnography at 2nd trimester; PSG2 polysomnography at 3rd trimester with the use of oral appliance; PSG3 polysomnography at 3 to 6 months post partum; OA oral appliance; TST total sleep time, min minute; AHI apnea-hypopnea index; NREM1 non-rapid eye movement sleep stage 1, NREM2 non-rapid eye movement sleep stage 2, NREM3 non-rapid eye movement sleep stage 3, REM rapid eye movement sleep stage, SaO<sub>2</sub> oxygen saturation; HR heart rate; SD standard deviation.

### Power spectral density of HRV comparisons in different PSG, sleep stages and events

HRV results are shown in table 2 and figure 1. No significant differences were found between the PSG for the Normalized LF %, for either sleep stages or samples. In regard to sleep stages (NREM2, NREM3, REM), Normalized HF % was statistically significant for all cumulative PSGs per samples (respectively Baseline sleep stages  $p < 0.01$  and Event sleep stages  $p = 0.02$ ; NREM3 > NREM2 > REM), also as LF/HF ratio (respectively Baseline sleep stages  $p < 0.01$  and Event sleep stages  $p < 0.01$ ; REM > NREM2 > NREM3). In post hoc analysis, at PSG2 only, Baseline Normalized HF % was statistically higher when compared to Event Normalized HF% in sleep stages NREM2 ( $31.12 \pm 17.33$  % vs.  $14.61 \pm 12.18$  %, respectively;  $p = 0.01$ ) and NREM3 ( $45.06 \pm 12.55$  % vs.  $27.30 \pm 19.71$  %, respectively;  $p < 0.01$ ). In post hoc analysis, for all cumulative PSGs, Event Normalized HF % in NREM 2 and NREM3 were statistically higher when respectively compared to Event Normalized HF % in REM

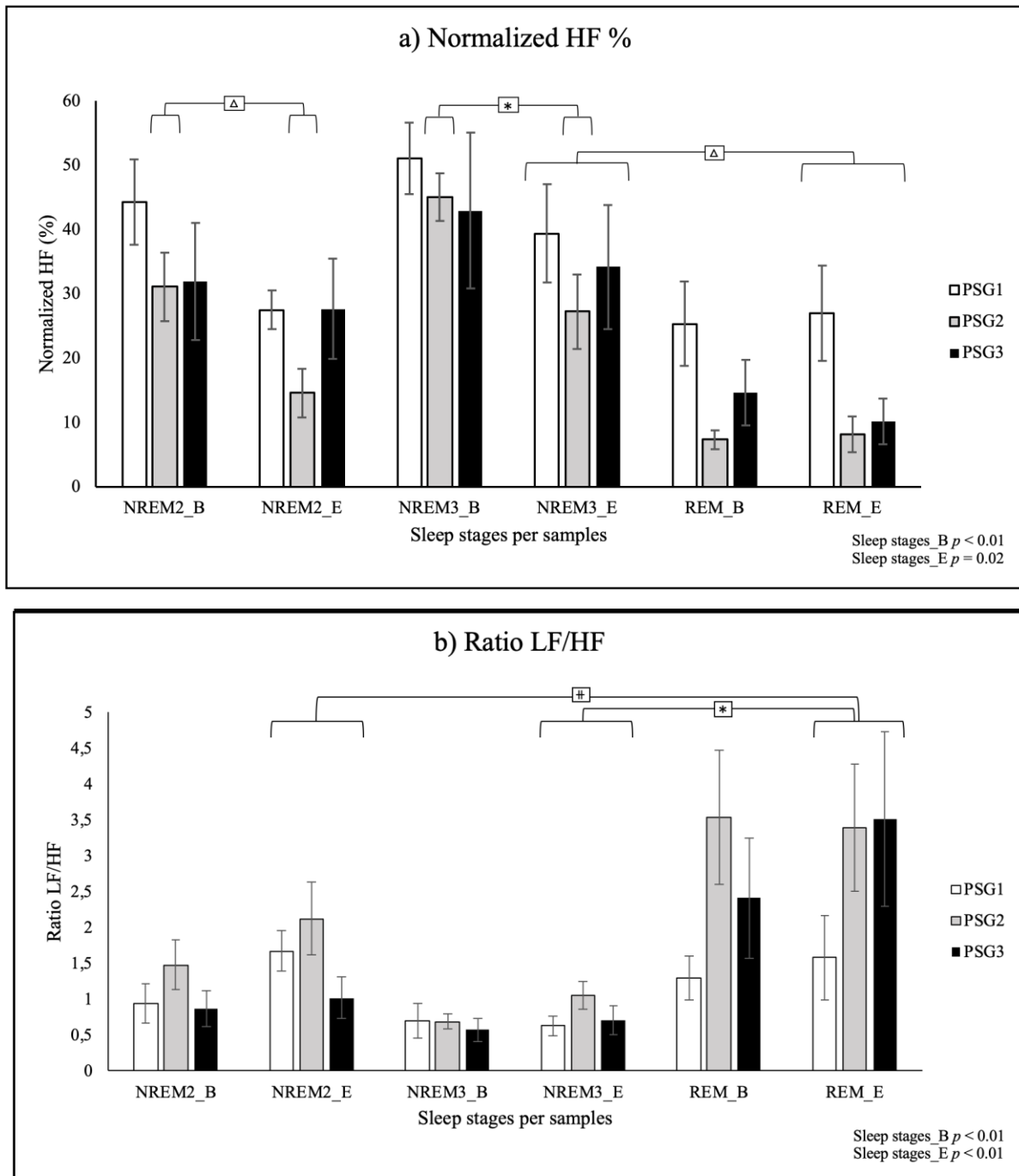
(respectively,  $trend\ p = 0.07$  and  $p = 0.01$ ). Similarly, Event LF/HF ratio in NREM 2 and NREM3 were statistically different when respectively compared to Event LF/HF ratio in REM (respectively,  $p = 0.04$  and  $p < 0.01$ ).

**Tableau 3.** Power spectral densities of heart rate variability in different PSG, sleep stages and samples.

Table 2. Power spectral densities of heart rate variability in different polysomnography, sleep stages and samples.						
		(PSG1) = 2nd trimester without OA <i>n</i> = 17	(PSG2) = 3rd trimester with OA <i>n</i> = 15	(PSG3) = 3-6 months post-partum without OA <i>n</i> = 17	Sleep stages <i>p</i> value	Post hoc
Normalized LF, %	NREM2_B	28.96 ± 21.35	31.54 ± 12.45	23.54 ± 12.01	0.70	
	NREM3_B	23.65 ± 10.50	27.82 ± 8.24	20.58 ± 7.58		
	REM_B	20.83 ± 6.76	24.26 ± 20.32	26.32 ± 13.17		
	NREM2_E	25.34 ± 14.63	18.08 ± 8.28	23.54 ± 9.78	0.73	
	NREM3_E	17.52 ± 9.06	22.46 ± 14.30	17.91 ± 9.84		
	REM_E	20.87 ± 7.77	21.20 ± 15.72	24.47 ± 13.92		
Normalized HF, %	NREM2_B	44.33 ± 23.50	31.12 ± 17.33	31.97 ± 17.8	<0.01	(NREM2_B) vs. (NREM2_E) at PSG2 $p = 0.01$ (NREM3_B) vs. (NREM3_E) at PSG2 $p < 0.01$ (REM_B) vs. (REM_E) at PSG2 $p = 0.88$ (NREM2_E) vs. (NREM3_E) for all cumulative PSGs $p = 0.25$ (NREM2_E) vs. (REM_E) for all cumulative PSGs $p = 0.07$ (NREM3_E) vs. (REM_E) for all cumulative PSGs $p = 0.01$
	NREM3_B	51.15 ± 18.90	45.06 ± 12.55	42.97 ± 17.01		
	REM_B	25.37 ± 18.96	7.41 ± 3.95	14.64 ± 12.53		
	NREM2_E	27.53 ± 10.73	14.61 ± 12.18	27.68 ± 14.81	0.02	
	NREM3_E	39.42 ± 25.78	27.30 ± 19.71	34.22 ± 21.57		
	REM_E	27.02 ± 21.51	8.21 ± 7.46	10.21 ± 7.55		
LF/HF ratio	NREM2_B	0.94 ± 0.96	1.48 ± 1.13	0.87 ± 0.44	< 0.01	(NREM2_E) vs. (NREM3_E) for all cumulative PSGs $p = 0.15$ (NREM2_E) vs. (REM_E) for all cumulative PSGs $p = 0.04$ (NREM3_E) vs. (REM_E) for all cumulative PSGs $p < 0.01$
	NREM3_B	0.7 ± 0.8	0.69 ± 0.37	0.57 ± 0.3		
	REM_B	1.3 ± 0.89	3.54 ± 2.51	2.41 ± 1.39		
	NREM2_E	1.67 ± 1.00	2.12 ± 1.64	1.02 ± 0.56	< 0.01	
	NREM3_E	0.63 ± 0.45	1.06 ± 0.66	0.71 ± 0.42		
	REM_E	1.58 ± 1.7	3.39 ± 2.39	3.51 ± 3.16		

Data are presented as Mean ± standard deviation (SD). Differences among independent variables (sleep stages and samples) were assessed using nonparametric ANOVA-type statistic for repeated measures followed by post hoc test. Underlined *p* value: statistical trend. Cumulative PSGs results per samples were used to establish sleep stages *p* value. Abbreviations: E Event ; B Baseline

**Figure 7.** Power spectral density of HRV comparisons in different PSG, sleep stages and samples.



Data are illustrated as Mean  $\pm$  Standard Deviation (SD). Differences among independent variables (sleep stages and samples) were assessed using nonparametric ANOVA-type statistic for repeated measures followed by post hoc test. Abbreviations: E Event ; B Baseline. \*  $p < 0.01$  ;  $\Delta$   $p = 0.01$  ; #  $p = 0.04$

## DISCUSSION

In the present study, parasympathetic activity (Normalized HF %) and SVB (LF/HF ratio) demonstrated significant differences between all sleep stages during pregnancy, while treated with an OA and at post-partum. The ANS switches to an increase in sympathetic activity and/or a reduction in parasympathetic activity in REM sleep compared to NREM sleep (NREM2 and NREM3). Thus, modulation of the ANS during pregnancy seems to follow the published normal pattern during sleep in adults as per SVB (REM > NREM2 > NREM3).(137, 138) It is clinically important because profound sympathetic activation and cardiovascular instability have been associated in REM sleep.(132) In general population, REM sleep represents approximately 18–25% of total sleep time(150), consistent with our findings.

In pregnant OSA patients, although AHI during the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy is reduced with the treatment of OA, the influence of ANS on respiratory events seems to remain mild. Our results showed a reduction in parasympathetic activity (Normalized HF %) associated with a respiratory event is observed in the NREM2 and NREM3 sleep stages when compared to their respective Baseline when treated with an OA during pregnancy. The cardiac and respiratory instability increase with the gestational age.(26, 151) We therefore hypothesize that the respiratory events significantly reduce the parasympathetic activity (Normalized HF %) only during the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy in the NREM sleep stages (NREM2 and NREM3), whereas REM sleep is less influenced due to its greater sympathetic dominance.(137, 138) However, no changes were observed with the use of OA on the SVB estimated with LF/HF ratio.

The ANS tends towards a reduction in parasympathetic activity (Normalized HF %) and an increase in SVB (LF/HF ratio) without being statistically significant at baseline in the 3<sup>rd</sup> trimester when compared to the 2<sup>nd</sup> trimester. These trends are consistent with results registered in non-apneic pregnant participants in all sleep positions (supine, right decubitus and left decubitus) by Kuo & al..(131) The use of the OA did not improve the cardiac autonomic modulation of our participants as a trend is observed in the literature in healthy patients with OSA of mild degree.(141, 142) We hypothesize that the influence of the pregnancy seems to override the benefits of the OA on the modulation of ANS.

Maternal SDB is linked with the development of adverse pregnancy outcomes.(26) Regarding the benefits of the OA, snore time and AHI decrease significantly. Moreover, it was a well-tolerated treatment with little side effects.(144) However, the lack of published data on

OA during pregnancy raises some indeterminacies concerning the optimal duration of treatment in the context of pregnancy and the ideal time to initiate treatment and have an impact on the consequences for the health of the mother and fetus.

The study presented some strength, such as it is the first study to analyze the HRV in mild to moderate OSA pregnant women treated with the OA. On the other hand, the sample size was small and OA effect on pregnant women was variable. Further controlled studies should investigate the influence of HRV on pregnant women with OSA.

## **CONCLUSION**

- The modulation of the ANS during sleep in pregnant patients follows the normal pattern across sleep stages as per SVB (REM > NREM2 > NREM3).
- The results with OA in the 3<sup>rd</sup> trimester showed a reduction in parasympathetic activity (Normalized HF %) in NREM2 and NREM3 sleep stages when comparing Event to their respective Baseline.
- Although AHI and snoring time is reduced with the treatment of OA during pregnancy, the influence of the ANS on respiratory events seems to remain mild.

### **Compliance with ethical standards**

**Conflict of interest** All authors declared to have no conflict of interest.

**Ethical approval** McGill University Health Center Ethics Committee, in addition to University of Montreal Health Research Ethics and Scientific Committee approved all study procedures (protocol numbers 16-062-CERES-P and 16-010-MUHC)

**Acknowledgments** The authors would like to thank Pierre Rainville, Florian Chouchou, and the participants for their input and support.

**Sources of funding** This study was funded by research funds from Nelly Huynh's laboratory



# Chapitre 5. Discussion

## 5.1 Retour sur les résultats

### 5.1.1 Les caractéristiques du sommeil

Les TRS s'aggravent avec l'âge gestationnel. La prise de poids, les changements hormonaux et le rétrécissement des VAS représentent les facteurs de risque principaux prédisposant à l'AOS. La progression naturelle de l'AOS durant la grossesse est connue. Toutefois, nos résultats ont démontré une diminution significative de l'IAH et du pourcentage ronflement lors du port de l'OAM titrée pendant la grossesse (PSG1 vs PSG2). Concernant l'interprétation des résultats en postpartum, la résolution de l'AOS ( $IAH \leq 10$ ) s'est observée chez seulement 2 femmes sur 17 (11,8%). La génétique, l'allaitement, l'IMC en postpartum sont quelques facteurs confondants qui peuvent expliquer ces résultats. Ce faisant, il serait justifié de suggérer le maintien du port de l'OAM en postpartum lors du sommeil.

Le manque de données publiées sur l'OAM durant la grossesse soulève certaines indéterminations concernant la durée optimale du traitement dans le contexte de la grossesse et le moment idéal pour débiter le traitement et avoir un impact sur les conséquences sur la santé de la mère et du fœtus.(26) Il s'agit tout de même de la première étude à analyser la VFC chez les femmes enceintes atteintes d'AOS légères à modérées traitées par l'OAM.

### 5.1.2 La VFC et l'OAM

Dans la présente étude, l'activité parasympathique (% HF normalisé) et l'ESV (ratio BF / HF) des PSGs cumulés ont montré des différences significatives entre tous les stades de sommeil pendant la grossesse, pendant le traitement avec l'OAM et en postpartum. Le SNA passe à une augmentation de l'activité sympathique et/ou à une réduction de l'activité parasympathique dans le sommeil REM par rapport au sommeil NREM (NREM2 et NREM3).

Ainsi, la modulation du SNA pendant la grossesse semble suivre le schéma normal publié pendant le sommeil chez l'adulte selon l'ESV (REM > NREM2 > NREM3). (137, 138) Il est cliniquement important, car une activation sympathique profonde et une instabilité cardiovasculaire ont été associées au sommeil paradoxal (132) et à l'âge gestationnel. (26, 151) Dans la population générale, le sommeil paradoxal représente environ 18 à 25% du temps de sommeil total (150), ce qui est conforme à nos résultats.

Chez les patientes enceintes souffrant d'AOS, bien que l'IAH au cours du troisième trimestre soit réduite avec le traitement de l'OAM, l'influence du SNA sur les événements respiratoires semble rester modérée. Nos résultats ont montré qu'une réduction de l'activité parasympathique (% HF normalisé) associée à un événement respiratoire est observée aux stades de sommeil NREM2 et NREM3 par rapport à leur condition de baseline respective lorsqu'elles sont traitées avec l'OAM titrée pendant la grossesse. L'instabilité cardiaque et respiratoire augmente avec l'âge gestationnel. (26, 151) Nous émettons donc l'hypothèse que les événements respiratoires réduisent significativement l'activité parasympathique (% HF normalisé) uniquement au cours du troisième trimestre de la grossesse aux stades de sommeil NREM (NREM2 et NREM3), tandis que le sommeil paradoxal est moins influencé en raison de sa plus grande dominance sympathique. (137, 138) Cependant, aucun changement n'a été observé avec l'utilisation d'OAM sur l'ESV estimé avec le ratio BF/HF. Afin de supporter cette hypothèse, il aurait été pertinent d'évaluer et de quantifier l'activité cardiaque sympathique en d'observer une augmentation des BF en stade de sommeil REM. Toutefois, l'analyse de la VFC de la composante unique des BF est controversée dans la littérature. (152) La relation entre la puissance des BF de la VFC et l'activité cardiaque sympathique n'est pas claire.

Le SNA tend vers une réduction de l'activité parasympathique (% HF normalisé) et une augmentation de l'ESV (ratio BF / HF) sans être statistiquement significatif en condition de baseline au troisième trimestre par rapport au deuxième trimestre. Ces tendances sont cohérentes avec les résultats enregistrés chez les participantes enceintes non apnéiques dans toutes les positions de sommeil (décubitus dorsal, décubitus droit et décubitus gauche) par Kuo *et*

*coll.*(131) L'utilisation de l'OAM n'a pas amélioré la modulation autonome cardiaque de nos participantes comme une tendance est observée dans la littérature chez des patients en bonne santé atteints d'AOS de degré modéré.(141, 142) Nous émettons l'hypothèse que l'influence de la grossesse semble excéder les avantages de l'OAM concernant la modulation du SNA.

## **5.2 Intérêt clinique**

Ce domaine de recherche mérite et nécessite plus d'attention. Les TRS non-traités peuvent amener des conséquences néfastes sur la santé de la mère et du fœtus.

Cette étude novatrice permet de soutenir l'importance de la modulation du SNA. L'exploration du traitement de l'OAM chez la femme enceinte atteinte d'AOS mérite d'être développée dans l'évaluation de la stabilité de la santé cardio-vasculaire.

## **5.3 Limitations de l'étude**

La taille de l'échantillon était petite, ce qui aurait pu limiter l'effet du traitement. Il serait pertinent de sensibiliser les différentes cliniques universitaires d'obstétrique aux bienfaits potentiels de l'OAM durant la grossesse et d'augmenter les lieux de recrutement. Pour ce faire, d'autres études contrôlées devraient étudier l'influence de la VFC sur les femmes enceintes souffrant d'AOS.

La grossesse représente aussi une période à multiples changements, notamment en ce qui concerne les habitudes de sommeil et de niveau de fatigue et peut provoquer certains désagréments. Du coup, adopter de nouvelles habitudes de sommeil représente donc un véritable défi. Dre Léa Drouin-Gagné et Pr Nelly Huynh ont réalisé une étude de faisabilité du port de l'OAM durant la grossesse chez la femme atteinte d'AOS(144). Elles ont observé que les patientes sont satisfaites du traitement en général et que la compliance au traitement de l'OAM est bonne ; 6,4 h/nuit pendant la grossesse.

Si la taille de l'échantillon nous l'avait permis, il aurait été appréciable de comparer les groupes de femmes selon la sévérité d'OAS et selon les catégories d'évènements respiratoires (associés à un micro-éveil et/ou un épisode de désaturation). Dans le même ordre d'idée, la variation de l'IMC par rapport à l'âge gestationnel aurait pu être prise en considération dans le cadre de l'analyse de la VFC.

Le design de l'étude et le matériel utilisé ne nous permettait pas d'effectuer un enregistrement vidéo de sommeil pour ensuite observer la position de sommeil et d'en analyser la VFC associée.

Évaluer les paramètres de la VFC dans les 2 conditions précédentes la grossesse ainsi que la sévérité d'AOS seraient pertinents afin d'analyser l'évolution de santé cardio-vasculaire à partir de la VFC lors de la grossesse.

Il aurait aussi été pertinent d'effectuer deux nuits de sommeil consécutives (une avec l'OAM et l'autre sans l'OAM) au troisième trimestre. De ce fait, l'effet de la grossesse sur la VFC pourrait être mieux contrôlé, ce qui isolerait davantage l'influence de l'OAM sur la VFC.

## **5.4 Avenues de recherche**

Des recherches futures doivent se concentrer à combler le manque de données publiées sur l'OAM durant la grossesse. Certaines indéterminations relatives au traitement de l'OAM doivent être comprises. Elles concernent la durée optimale du traitement dans le contexte de la grossesse et le moment idéal pour débiter le traitement et avoir un impact positif sur la santé de la mère et du fœtus.

Il serait aussi intéressant d'approfondir les connaissances très limitées dans le comportement de la VFC précédant un événement d'AOS chez différentes populations, notamment chez les enfants.

## **5.5 Sources de financement**

Pour la réalisation du projet, le Fonds de recherche du laboratoire de Nelly Huynh fut sollicité pour l'achat du logiciel Kubios. Le Fonds Paul-Geoffrion a remboursé la majeure partie des dépenses relatives à la participation aux Journées de l'Orthodontie par la Fédération Française d'Orthodontie. Lors de ce congrès, ce projet s'est mérité la 3<sup>e</sup> place dans la catégorie intitulée « Graine de Conférencier ».

## Chapitre 6. Conclusion

Notre objectif principal était d'évaluer la variabilité de la fréquence cardiaque chez la femme enceinte atteinte d'AOS portant l'OAM. À cet effet, trois conclusions peuvent être tirées.

- La modulation du SNA pendant la grossesse suit le schéma normal pendant le sommeil selon l'ESV (REM > NREM2 > NREM3).
- L'activité parasympathique (% HF normalisé) en condition Event diminue significativement dans les stades de sommeil NREM2 et NREM3 par rapport au % HF normalisé en condition Baseline pour les mêmes stades de sommeil.
- Bien que l'IAH soit réduit avec le traitement de l'OAM pendant la grossesse, l'influence du SNA sur les événements respiratoires semble modérée.

L'analyse de la VFC est une méthode simple, non-invasive et sécuritaire pour évaluer la condition cardio-vasculaire de la femme enceinte. Il serait optimal que les femmes enceintes traitées par l'OAM soient entourées d'une équipe multidisciplinaire où il existe une excellente communication entre l'obstétricien, le pneumologue, le dentiste ou l'orthodontiste.

Des futures études randomisées et contrôlées doivent être publiées afin de déterminer l'efficacité du traitement de l'OAM sur la fréquence de la VFC dans le contexte de grossesse. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à traitement de la VFC chez les femmes atteintes d'AOS portant l'OAM.

## Bibliographie

1. American Academy of Sleep Medicine [En ligne] ; c2008. Obstructive Sleep Apnea. [cité le 26 sept 2018]. Disponible: <https://aasm.org/resources/factsheets/sleepapnea.pdf>.
2. Collège des médecins du Québec [En ligne] ; c2014. Apnée obstructive du sommeil et autres troubles respiratoires du sommeil. [cité le 14 octobre 2018]. Disponible : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2014-03-01-fr-apnee-sommeil-et-autres-troubles-respiratoires.pdf>.
3. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1992;15(2):173-84.
4. Statistique Canada [En ligne] ; c2018. Apnée du sommeil au Canada, 2016 et 2017. [cité le 25 nov 2018]. Disponible: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2018001/article/54979-fra.htm>.
5. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ*. 2009;108(5):246-9.
7. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2009;33(4):907-14.
8. Huang T, Lin BM, Redline S, Curhan GC, Hu FB, Tworoger SS. Type of Menopause, Age at Menopause, and Risk of Developing Obstructive Sleep Apnea in Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol*. 2018;187(7):1370-9.
9. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291(16):2013-6.
10. Ayyar L, Shaib F, Guntupalli K. Sleep-Disordered Breathing in Pregnancy. *Sleep Med Clin*. 2018;13(3):349-57.
11. Louis JM, Koch MA, Reddy UM, Silver RM, Parker CB, Facco FL, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):521 e1- e12.

12. Truong KK, Guilleminault C. Sleep disordered breathing in pregnant women: maternal and fetal risk, treatment considerations, and future perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(3):177-89.
13. Gibson GJ. *Clinical tests of respiratory function.* 3. ed. London: Hodder Arnold; 2009. 431 p.(13).
14. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology.* 1996;1(3):167-74.
15. 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.
16. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(9):E298-310.
17. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.
18. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2007;132(1):325-37.
19. Findley LJ, Wilhoit SC, Suratt PM. Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1985;87(4):432-6.
20. Rowley JA, Zahn BR, Babcock MA, Badr MS. The effect of rapid eye movement (REM) sleep on upper airway mechanics in normal human subjects. *J Physiol.* 1998;510 ( Pt 3):963-76.
21. McSharry DG, Saboisky JP, Deyoung P, Jordan AS, Trinder J, Smales E, et al. Physiological mechanisms of upper airway hypotonia during REM sleep. *Sleep.* 2014;37(3):561-9.
22. Eckert DJ, McEvoy RD, George KE, Thomson KJ, Catcheside PG. Genioglossus reflex inhibition to upper-airway negative-pressure stimuli during wakefulness and sleep in healthy males. *J Physiol.* 2007;581(Pt 3):1193-205.
23. Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology.* 2017;22(1):43-52.
24. Schwartz AR, O'Donnell CP, Baron J, Schubert N, Alam D, Samadi SD, et al. The hypotonic upper airway in obstructive sleep apnea: role of structures and neuromuscular activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1051-7.



25. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):144-53.
26. Pamidi S, Kimoff RJ. Maternal Sleep-Disordered Breathing. *Chest.* 2018;153(4):1052-66.
27. 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.
28. Loube DI, Poceta JS, Morales MC, Peacock MD, Mitler MM. Self-reported snoring in pregnancy. Association with fetal outcome. *Chest.* 1996;109(4):885-9.
29. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(6):487 e1-9.
30. Izci B, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J.* 2006;27(2):321-7.
31. Pilkington S, Carli F, Dakin MJ, Romney M, De Witt KA, Dore CJ, et al. Increase in Mallampati score during pregnancy. *Br J Anaesth.* 1995;74(6):638-42.
32. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation.* 2014;130(12):1003-8.
33. Owens RL, Malhotra A, Eckert DJ, White DP, Jordan AS. The influence of end-expiratory lung volume on measurements of pharyngeal collapsibility. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(2):445-51.
34. White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens.* 2015;29(6):342-50.
35. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(1):52 e1- e14.
36. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol (1985).* 1998;84(3):1055-62.
37. Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S, Bruce EN. Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1142-9.

38. Lee J, Eklund EE, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Butterfield K, Curran P, et al. Serum Progesterone Levels in Pregnant Women with Obstructive Sleep Apnea: A Case Control Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(3):259-65.
39. Bourjeily G, Sharkey KM, Mazer J, Moore R, Martin S, Millman R. Central sleep apnea in pregnant women with sleep disordered breathing. *Sleep Breath*. 2015;19(3):835-40.
40. Hertz G, Fast A, Feinsilver SH, Albertario CL, Schulman H, Fein AM. Sleep in normal late pregnancy. *Sleep*. 1992;15(3):246-51.
41. Brunner DP, Munch M, Biedermann K, Huch R, Huch A, Borbely AA. Changes in sleep and sleep electroencephalogram during pregnancy. *Sleep*. 1994;17(7):576-82.
42. Van Hook JW, Harvey CJ, Anderson GD. Effect of pregnancy on maternal oxygen saturation values: use of reflectance pulse oximetry during pregnancy. *South Med J*. 1996;89(12):1188-92.
43. Abdullah HR, Nagappa M, Siddiqui N, Chung F. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea during pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(3):317-24.
44. Karan S, Ginosar Y. Gestational sleep apnea: have we been caught napping? *Int J Obstet Anesth*. 2016;26:1-3.
45. Dominguez JE, Lockhart EM, Miskovic A, Bullough AS. Recognition of obstructive sleep apnea in pregnancy survey. *Int J Obstet Anesth*. 2016;26:85-7.
46. Liu L, Su G, Wang S, Zhu B. The prevalence of obstructive sleep apnea and its association with pregnancy-related health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018.
47. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
48. 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.
49. Facco FL, Liu CS, Cabello AA, Kick A, Grobman WA, Zee PC. Sleep-disordered breathing: a risk factor for adverse pregnancy outcomes? *Am J Perinatol*. 2012;29(4):277-82.
50. 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. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1085-92.

51. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. x, 89 pages p.
52. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(7):547-53.
53. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(3):261-72.
54. Lurie A. Metabolic disorders associated with obstructive sleep apnea in adults. *Adv Cardiol.* 2011;46:67-138.
55. Louis JM, Auckley D, Sokol RJ, Mercer BM. Maternal and neonatal morbidities associated with obstructive sleep apnea complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(3):261 e1-5.
56. Chen YH, Kang JH, Lin CC, Wang IT, Keller JJ, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):136 e1-5.
57. Sheperdycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2005;28(3):309-14.
58. Qiu C, Gelaye B, Zhong QY, Enquobahrie DA, Frederick IO, Williams MA. Construct validity and factor structure of the Pittsburgh Sleep Quality Index among pregnant women in a Pacific-Northwest cohort. *Sleep Breath.* 2016;20(1):293-301.
59. Downes KL, Shenassa ED, Grantz KL. Neonatal Outcomes Associated With Placental Abruption. *Am J Epidemiol.* 2017;186(12):1319-28.
60. 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.
61. Sahin FK, Koken G, Cosar E, Saylan F, Fidan F, Yilmazer M, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(2):141-6.
62. Charbonneau M, Falcone T, Cosio MG, Levy RD. Obstructive sleep apnea during pregnancy. Therapy and implications for fetal health. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):461-3.

63. Reyes-Zuniga M, Torre-Bouscoulet L. Obstructive Sleep Apnea and Perinatal Risk. *Rev Invest Clin.* 2016;68(6):281-5.
64. Brown NT, Turner JM, Kumar S. The intrapartum and perinatal risks of sleep-disordered breathing in pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):147-61 e1.
65. Venkata C, Venkateshiah SB. Sleep-disordered breathing during pregnancy. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(2):158-68.
66. Blyton DM, Skilton MR, Edwards N, Hennessy A, Celermajer DS, Sullivan CE. Treatment of sleep disordered breathing reverses low fetal activity levels in preeclampsia. *Sleep.* 2013;36(1):15-21.
67. Guilleminault C, Kreutzer M, Chang JL. Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med.* 2004;5(1):43-51.
68. 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.
69. Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen T, Kesby GJ, Sullivan CE. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):252-7.
70. Guilleminault C, Palombini L, Poyares D, Takaoka S, Huynh NT, El-Sayed Y. Preeclampsia and nasal CPAP: part 1. Early intervention with nasal CPAP in pregnant women with risk-factors for pre-eclampsia: preliminary findings. *Sleep Med.* 2007;9(1):9-14.
71. Reid J, Taylor-Gjevrev R, Gjevrev J, Skomro R, Fenton M, Olatunbosun F, et al. Can gestational hypertension be modified by treating nocturnal airflow limitation? *J Clin Sleep Med.* 2013;9(4):311-7.
72. Gozal D, Reeves SR, Row BW, Neville JJ, Guo SZ, Lipton AJ. Respiratory effects of gestational intermittent hypoxia in the developing rat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(11):1540-7.
73. Dominguez JE, Krystal AD, Habib AS. Obstructive Sleep Apnea in Pregnant Women: A Review of Pregnancy Outcomes and an Approach to Management. *Anesth Analg.* 2018;127(5):1167-77.
74. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep.* 1984;7(2):110-4.

75. 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.
76. Oksenberg A, Arons E, Greenberg-Dotan S, Nasser K, Radwan H. [The significance of body posture on breathing abnormalities during sleep: data analysis of 2077 obstructive sleep apnea patients]. *Harefuah*. 2009;148(5):304-9, 51, 50.
77. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
78. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, Crocetti J, Gaughan JP, D'Alonzo GE, et al. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(3):238-43.
79. Zuberi NA, Rekab K, Nguyen HV. Sleep apnea avoidance pillow effects on obstructive sleep apnea syndrome and snoring. *Sleep Breath*. 2004;8(4):201-7.
80. Morong S, Hermsen B, de Vries N. Sleep-disordered breathing in pregnancy: a review of the physiology and potential role for positional therapy. *Sleep Breath*. 2014;18(1):31-7.
81. Bourjeily G, Ankner G, Mohsenin V. Sleep-disordered breathing in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011;32(1):175-89.
82. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(5):273-85.
83. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.
84. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features. *Sleep*. 2002;25(4):412-9.
85. Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med*. 2015;16(4):483-8.
86. Virk JS, Kotecha B. When continuous positive airway pressure (CPAP) fails. *J Thorac Dis*. 2016;8(10):E1112-E21.
87. Cistulli PA, Gotsopoulos H, Marklund M, Lowe AA. Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with mandibular repositioning appliances. *Sleep Med Rev*. 2004;8(6):443-57.

88. Vanderveken OM, Devolder A, Marklund M, Boudewyns AN, Braem MJ, Okkerse W, et al. Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(2):197-202.
89. Chan AS, Sutherland K, Schwab RJ, Zeng B, Petocz P, Lee RW, et al. The effect of mandibular advancement on upper airway structure in obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2010;65(8):726-32.
90. Ryan CF, Love LL, Peat D, Fleetham JA, Lowe AA. Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea: effect on awake calibre of the velopharynx. *Thorax.* 1999;54(11):972-7.
91. Op de Beeck S, Dieltjens M, Verbruggen AE, Vroegop AV, Wouters K, Hamans E, et al. Phenotypic Labelling Using Drug-Induced Sleep Endoscopy Improves Patient Selection for Mandibular Advancement Device Outcome: A Prospective Study. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(8):1089-99.
92. Safiruddin F, Vanderveken OM, de Vries N, Maurer JT, Lee K, Ni Q, et al. Effect of upper-airway stimulation for obstructive sleep apnoea on airway dimensions. *Eur Respir J.* 2015;45(1):129-38.
93. Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1457-61.
94. Ng AT, Gotsopoulos H, Qian J, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(2):238-41.
95. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2002;347(7):498-504.
96. Dieltjens M, Vroegop AV, Verbruggen AE, Wouters K, Willemsen M, De Backer WA, et al. A promising concept of combination therapy for positional obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2015;19(2):637-44.
97. Ahrens A, McGrath C, Hagg U. A systematic review of the efficacy of oral appliance design in the management of obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod.* 2011;33(3):318-24.

98. Hans MG, Nelson S, Luks VG, Lorkovich P, Baek SJ. Comparison of two dental devices for treatment of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997;111(5):562-70.
99. Blanco J, Zamarron C, Abeleira Pazos MT, Lamela C, Suarez Quintanilla D. Prospective evaluation of an oral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2005;9(1):20-5.
100. Johnston CD, Gleadhill IC, Cinnamond MJ, Gabbey J, Burden DJ. Mandibular advancement appliances and obstructive sleep apnoea: a randomized clinical trial. *Eur J Orthod.* 2002;24(3):251-62.
101. Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):743-8.
102. Petri N, Svanholt P, Solow B, Wildschiodtz G, Winkel P. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. *J Sleep Res.* 2008;17(2):221-9.
103. Mushayandebvu TI, Goldsmith LT, Von Hagen S, Santoro N, Thurston D, Weiss G. Elevated maternal serum relaxin concentrations throughout pregnancy in singleton gestations after superovulation. *Obstet Gynecol.* 1998;92(1):17-20.
104. Calguneri M, Bird HA, Wright V. Changes in joint laxity occurring during pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 1982;41(2):126-8.
105. LeResche L, Sherman JJ, Huggins K, Saunders K, Mancl LA, Lentz G, et al. Musculoskeletal orofacial pain and other signs and symptoms of temporomandibular disorders during pregnancy: a prospective study. *J Orofac Pain.* 2005;19(3):193-201.
106. Mayoral VA, Espinosa IA, Montiel AJ. Association between signs and symptoms of temporomandibular disorders and pregnancy (case control study). *Acta Odontol Latinoam.* 2013;26(1):3-7.
107. Westling L. Temporomandibular joint dysfunction and systemic joint laxity. *Swed Dent J Suppl.* 1992;81:1-79.
108. Silveira EB, Rocabado M, Russo AK, Cogo JC, Osorio RA. Incidence of systemic joint hypermobility and temporomandibular joint hypermobility in pregnancy. *Cranio.* 2005;23(2):138-43.

109. Phippard AF, Horvath JS, Glynn EM, Garner MG, Fletcher PJ, Duggin GG, et al. Circulatory adaptation to pregnancy--serial studies of haemodynamics, blood volume, renin and aldosterone in the baboon (*Papio hamadryas*). *J Hypertens*. 1986;4(6):773-9.
110. Oakley CM. Cardiovascular disease in pregnancy. *Can J Cardiol*. 1990;6 Suppl B:3B-9B.
111. Kinsella SM, Lohmann G. Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol*. 1994;83(5 Pt 1):774-88.
112. Ekholm EM, Piha SJ, Erkkola RU, Antila KJ. Autonomic cardiovascular reflexes in pregnancy. A longitudinal study. *Clin Auton Res*. 1994;4(4):161-5.
113. Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6 Pt 1):1449-53.
114. Sealey JE, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S, James GD, August P, Thaler I, et al. Estradiol- and progesterone-related increases in the renin-aldosterone system: studies during ovarian stimulation and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):258-64.
115. Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, Letcher RL, Romney BM, Von Oeyon P, et al. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med*. 1980;68(1):97-104.
116. Jespersen CM, Arnung K, Hagen C, Hilden T, Nielsen F, Nielsen MD, et al. Effects of natural oestrogen therapy on blood pressure and renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive menopausal women. *J Hypertens*. 1983;1(4):361-4.
117. LB R. *Human Cardiovascular Control*: Oxford University Press; 1993.
118. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int*. 1998;54(6):2056-63.
119. Fu Q, Levine BD. Autonomic circulatory control during pregnancy in humans. *Semin Reprod Med*. 2009;27(4):330-7.
120. Yang CC, Chao TC, Kuo TB, Yin CS, Chen HI. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(4):H1269-73.



121. Voss A, Malberg H, Schumann A, Wessel N, Walther T, Stepan H, et al. Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in normal pregnancy. *Am J Hypertens.* 2000;13(11):1218-25.
122. Silver HM, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Eckberg DL. Comparison of vagal baroreflex function in nonpregnant women and in women with normal pregnancy, preeclampsia, or gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1189-95.
123. Johnson JM, Rowell LB, Niederberger M, Eisman MM. Human splanchnic and forearm vasoconstrictor responses to reductions of right atrial and aortic pressures. *Circ Res.* 1974;34(4):515-24.
124. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension.* 2014;63(2):203-9.
125. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89-94.
126. Shiga K, Murata K, Kodama H. Effects of sleep disturbances during pregnancy on cardiac autonomic modulation in the resting state. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119(2):149-53.
127. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1993;103(6):1763-8.
128. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(2):71-80.
129. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006;44(12):1031-51.
130. Busek P, Vankova J, Opavsky J, Salinger J, Nevsimalova S. Spectral analysis of the heart rate variability in sleep. *Physiol Res.* 2005;54(4):369-76.
131. Kuo CD, Chen GY, Yang MJ, Lo HM, Tsai YS. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy. *Br J Anaesth.* 2000;84(3):323-9.
132. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;328(5):303-7.
133. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand.* 2003;177(3):385-90.

134. Narkiewicz K, Somers VK. Cardiovascular variability characteristics in obstructive sleep apnea. *Auton Neurosci*. 2001;90(1-2):89-94.
135. Monti A, Medigue C, Nedelcoux H, Escourrou P. Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2002;87(2):174-81.
136. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.
137. Reynolds EB, Seda G, Ware JC, Vinik AI, Risk MR, Fishback NF. Autonomic function in sleep apnea patients: increased heart rate variability except during REM sleep in obese patients. *Sleep Breath*. 2007;11(1):53-60.
138. Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, Peter JH, Bunde A. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003;50(10):1143-51.
139. Oh SM, Choi SH, Kim HJ, Park KS, Lee YJ. The association between obstructive sleep apnea during REM sleep and autonomic dysfunction as measured by heart rate variability. *Sleep Breath*. 2019;23(3):865-71.
140. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol*. 2013;4:294.
141. Coruzzi P, Gualerzi M, Bernkopf E, Brambilla L, Brambilla V, Broia V, et al. Autonomic cardiac modulation in obstructive sleep apnea: effect of an oral jaw-positioning appliance. *Chest*. 2006;130(5):1362-8.
142. Glos M, Penzel T, Schoebel C, Nitzsche GR, Zimmermann S, Rudolph C, et al. Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime. *Sleep Breath*. 2016;20(2):635-46.
143. Dal-Fabbro C, Garbuio S, D'Almeida V, Cintra FD, Tufik S, Bittencourt L. Mandibular advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. *Sleep Breath*. 2014;18(4):749-59.
144. Drouin-Gagné L. Apnée obstructive du sommeil durant la grossesse et orthèse dentaire : une étude pilote de faisabilité [Mémoire en ligne]. Montréal (QC): Université de Montréal; 2018 [cité le 3 avril 2020]. Disponible: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/21346>.

145. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
146. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol*. 1994;73(10):3C-9C.
147. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
148. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):210-20.
149. Huynh N, Kato T, Rompre PH, Okura K, Saber M, Lanfranchi PA, et al. Sleep bruxism is associated to micro-arousals and an increase in cardiac sympathetic activity. *J Sleep Res*. 2006;15(3):339-46.
150. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-73.
151. Izci Balsarak B. Sleep disordered breathing in pregnancy. *Breathe (Sheff)*. 2015;11(4):268-77.
152. Goldstein DS, Benth O, Park MY, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol*. 2011;96(12):1255-61.
153. Facco FL, Parker CB, Reddy UM, Silver RM, Koch MA, Louis JM, et al. Association Between Sleep-Disordered Breathing and Hypertensive Disorders of Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):31-41.
154. SomnoMed [En ligne] ; c2017. SomnoDent Flex. [cité le 6 mars 2020]. Disponible : <https://somnomed.com/ca-en/dentists/somnodent/somnodent-flex/>.

# Annexe 1 : Méthodologie

## *Devis de l'étude*

Étude prospective expérimentale non-contrôlée de cohorte: projet pilote

Le projet de l'analyse de la VFC chez les femmes enceintes atteintes AOS est un sous-projet du projet de maîtrise de Dre Léa Drouin-Gagné nommée « l'apnée obstructive du sommeil durant la grossesse et orthèse dentaire: une étude pilote de faisabilité », sous la direction de Pr Nelly Huynh. Le projet principal est d'ailleurs toujours en cours.

## *Population de recherche*

Dix-sept femmes enceintes atteintes d'apnée obstructive du sommeil répondant aux :

a. Critères d'inclusions

- Femme adulte ( $\geq 18$  ans)
- Femme enceinte (âge gestationnel entre 14 et 34 semaines)
- IAH  $\geq 10$  événements/heure

b. Critères d'exclusion

- AOS sévère avec IAH  $> 30$  et Échelle de somnolence d'Epworth (ESS)  $> 15$  ou avec indice de désaturation d'oxygène  $> 15$  événements/heure et SpO<sub>2</sub>  $< 80\%$
- Anomalie des VAS (amygdale surdimensionnée)
- Désordre temporo-mandibulaire sévère
- Problèmes parodontaux et caries non traités
- Douleur dentaire
- Mauvaise hygiène dentaire

- Rétention impossible de l'OAM (nombre de dents insuffisant pour retenir l'OAM en bouche)
- Évidence d'un trouble respiratoire du sommeil autre que l'apnée du sommeil
- IMC supérieur à 40
- Usage de médicaments qui pourraient influencer la respiration ou le sommeil

### *Détails de la participation*

Dans le cadre du projet de recherche du Dre Léa Drouin-Gagné et de Pr Nelly Huynh, les participantes étaient encouragées à participer à ce projet et à contribuer à l'avancement de la recherche pour une durée de 6 à 12 mois au total, soit 3-6 mois pour la période périnatale et 3-6 mois pour la période post-partum. À noter que la participation est établie sur une base volontaire et où les participantes peuvent se retirer de l'étude à tout moment sans justification.

De plus, l'équipe de recherche peut déterminer à tout moment de retirer une participante de l'étude, notamment, en raison d'un changement médical ou du manque de collaboration des participantes quant à la présence aux rendez-vous de recherche. Chaque participante retirée sera remplacée par une nouvelle participante invitée dans l'étude. Le suivi médical des OAM pour les participantes retirées de l'étude se fera dans un cadre extérieur à l'étude.

### *Éthique*

Le projet était préalablement accepté par le comité scientifique et éthique de l'Université de Montréal et par le comité éthique du Centre Universitaire de Santé McGill (22 avril 2016).

### *Recrutement*

Les femmes enceintes étaient référées par le centre obstétrique du centre de santé universitaire de McGill et devaient présenter une suspicion ou avoir un diagnostic (par une étude de sommeil) d'AOS.

## *Procédures*

### Enregistrements de sommeil :

Les enregistrements de sommeil de niveau II seront effectués au domicile des participantes, en utilisant du matériel ambulatoire Embla Titanium (Natus Medical, USA). Un technicien de sommeil procédera au domicile des patientes à la pose des électrodes selon le protocole technique standard utilisé en laboratoire de sommeil.

Des enregistrements ont été effectués à trois reprises auprès des participantes selon des conditions différentes.

- PSG1 où l'enregistrement de sommeil est effectué au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse, et ce, sans le port de l'appareil d'avancement mandibulaire. Cet enregistrement servira d'outil diagnostique pour établir la sévérité de l'AOS et de créer les groupes à l'étude : femmes enceintes atteintes d'apnée obstructive du sommeil légère ( $IAH \geq 5$  à  $< 15$  événements/heure) ou modérée ( $IAH \geq 15 < 30$  événements/heure à la PSG1).
- PSG2 où l'enregistrement de sommeil est effectué au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, et ce, avec le port de l'OAM qui a été titré. Si les résultats de la PSG2 démontrent le besoin d'une seconde titration (si  $IAH \geq 10$  ou une réduction de 50% de l'IAH), un PSG supplémentaire (PSG2bis) sera effectué.
- PSG3 où l'enregistrement du sommeil est effectué dans un délai de 3 à 6 mois après l'accouchement dans le but d'évaluer la persistance de l'AOS en postpartum.

## *Acquisition des données*

Parmi le montage comportant 23 canaux d'enregistrement de paramètres de sommeil, les canaux suivants ont été utilisés dans le cadre du projet de recherche.

- EEG : dérivations frontales, centrales et occipitales

- Électrooculogramme (EOG) : enregistrements bilatéraux des mouvements oculaires
- ECG: 2 électrodes collées sur le thorax
- Électromyogramme (EMG): activité musculaire du mentonnier et du tibialis
- Le flot respiratoire
- Une oxymétrie

### *Analyse des données*

Le logiciel Embla Titanium RemLogic (Natus Medical, USA) est utilisé pour analyser manuellement les enregistrements de sommeil en respectant les critères de recherche (Chicago) de l'AASM pour le sommeil et la respiration(147). Un seul technicien procède à l'aveugle à l'analyse des données, par la suite, une révision est effectuée par un médecin spécialisé. Il s'agit d'un protocole standard préalablement utilisé par des chercheurs concernant l'AOS chez la femme enceinte(153).

La sélection d'événements d'apnée ou hypopnée obstructive était réalisée manuellement par le résident en orthodontie, Mathieu Laramée en respectant les conditions suivantes(149).

- Trois minutes précédant le début de l'événement respiratoire, il doit y avoir une absence d'un autre événement respiratoire (préalablement filtré par un classeur Excel (Microsoft, USA) ou une absence de mouvements des jambes ou de micro-éveils afin de limiter le bruit biologique capable de modifier les oscillations cardiovasculaires autonomes.
- Les événements respiratoires étaient catégorisés selon les stades de sommeil (N1, N2, N3 ou REM) et selon l'association à un épisode de désaturation avec ou sans micro-éveil.

Des intervalles de cinq minutes de Baseline selon les stades de sommeil étaient sélectionnés en absence de micro-éveil, mouvement des jambes et/ou épisode de désaturation. Un intervalle d'une durée minimale de 5 minutes était requis. Lorsqu'il était impossible de

repérer un intervalle continu, plusieurs intervalles étaient combinés afin d'obtenir un minimum de 5 minutes d'enregistrements par stade de sommeil.

Une fois les événements sélectionnés, le tracé du canal de l'enregistrement de l'échocardiogramme est exporté en European Data Format (.edf) vers le logiciel d'analyse de variabilité de fréquence cardiaque Kubios HRV (Premium, version 3.3, Finland)(148). En superposant les événements respiratoires sélectionnés sur le tracé de l'ECG, l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque était effectuée sur les trois minutes précédant le début de l'événement respiratoire. Les séquences d'analyse étaient combinées si elles présentaient les mêmes conditions. L'analyse de la variabilité cardiaque des intervalles de Baseline de 5 minutes était réalisée sur la période sélectionnée. Encore une fois, les séquences d'analyse étaient combinées si elles présentaient les mêmes conditions. L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque utilisait le repérage des ondes R et chaque segment analyse était corrigé manuellement si le repérage automatique des ondes R était fautif.

Les données cliniques incluent : l'anamnèse médicale pré-natale et péri-natale (ex : IMC, âge maternel, présence de diabète gestationnel, hypertension, pré-éclampsie, poids du bébé à la naissance et naissance prématurée ou à terme).

### *Appareil utilisé*

L'appareil d'avancement mandibulaire qui a été utilisé pour toutes les participantes est le Somnodent Flex (SomnoMed,USA) (figure 8) en addition de la puce DentiTrac (Braebon, Canada) qui mesure l'adhérence au traitement. Cet appareil a reçu l'approbation de Santé Canada et il est utilisé couramment dans les diverses pratiques dentaires faisant partie de l'équipe multidisciplinaire traitant l'apnée du sommeil.



**Figure 8.** Appareil d'avancement mandibulaire Somnodent Flex



*Figure adaptée de SomnoMed (154)*

Pour la réalisation de l'OAM, des empreintes alginate (Jeltrate®) de l'arcade supérieure et de l'arcade inférieure sont prises. Une démonstration et des exercices de protrusion sont réalisés pour procéder à la prise de l'articulé avec la règle ProGauge® en polysiloxane (blue-mousse®) mesurée à 70% de la protrusion maximale. Ce pourcentage est légèrement supérieur à la valeur initiale recommandée à la clinique d'orthodontie de l'Université de Montréal pour des patients atteints d'AOS. L'augmentation de 10% est justifiable par l'hyperlaxité ligamentaire retrouvée chez la femme enceinte et par la contrainte de temps. Un suivi téléphonique sera effectué par l'équipe de recherche afin de surveiller l'inconfort suivant la mise en bouche. La titration sera diminuée jusqu'au confort si la participante ne peut pas tolérer l'appareil. L'appareil devra être porté toutes les nuits.

**Tableau 4.** Mesures et variables d'étude du sommeil répétées aux trois PSG

<i>Paramètre</i>	<i>Description</i>	<i>Unités</i>
TST	Durée totale du sommeil	minutes
Efficacité	Efficacité du sommeil	%
AHI	Index d'apnée et d'hypopnée	
SaO <sub>2</sub> <90	Saturation en oxygène inférieure à 90%	minutes
TST_N1	Pourcentage de la durée du sommeil en stade N1	%
TST_N2	Pourcentage de la durée du sommeil en stade N2	%
TST_N3	Pourcentage de la durée du sommeil en stade N3	%
TST_R	Pourcentage de la durée du sommeil en stade REM	%
Mean_SaO <sub>2</sub>	Saturation moyenne en oxygène	%
Min_SaO <sub>2</sub>	Saturation minimum en oxygène durant le sommeil	%
Mean_HR_during_sleep	Fréquence de battements cardiaques moyenne durant le sommeil	Battements/min
Min_HR_during_sleep	Fréquence de battements cardiaques minimale durant le sommeil	Battements/min

Max_HR_during_sleep	Fréquence de battements cardiaques maximale durant le sommeil	Battements/min
AHI_R	Index d'apnée et d'hypopnée dans le stade REM	
AHI_NR	Index d'apnée et d'hypopnée dans le stade NREM	
Obstructive_apnea_rem	Index d'apnée obstructive dans le stade REM	
Obstructive_apnea_nrem	Index d'apnée obstructive dans le stade NREM	
Obstructive_hypopnea_rem	Index d'hypopnée obstructive dans le stade REM	
Obstructive_hypopnea_nrem	Index d'hypopnée obstructive dans le stade NREM	
meve	Index de micro-éveil total	
ron	Temps de ronflement	% du sommeil total

**Tableau 5.** Mesures et variables étudiées de la variabilité de la fréquence cardiaque

<i>Paramètres(145)</i>	<i>Description</i>	<i>Unités</i>
<b>Analyse de domaine temporel</b>		
RR	La moyenne des intervalles RR	ms
STD RR (SDNN)	L'écart type des intervalles RR	ms

HR	La fréquence cardiaque moyenne	1/min
RMSSD	Racine carrée des différences quadratiques moyennes entre les intervalles RR successifs	ms
NN50	Nombre de paires d'intervalles RR successives qui diffèrent de plus de 50 ms	-
pNN50	NN50 divisé par le nombre total d'intervalles RR	%
TINN	Largeur de base de l'histogramme des intervalles RR	ms
<b>Analyse fréquentielle</b>		
Ptot	Puissance spectrale totale	ms <sup>2</sup>
paBF and paHF	Puissance absolue des bandes spectrales BF et HF	ms <sup>2</sup>
prBF and prHF	Puissance relative des bandes spectrales BF et HF	%
Ratio BF/HF	Rapport entre les puissances des bandes BF et HF	-

Les transformées de Fourier Rapide seront utilisées pour l'analyse fréquentielle.

