

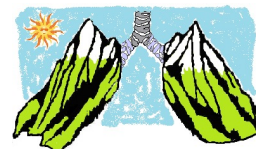
Un espoir pour le traitement pharmacologique du SAS?

P.Escourrou

Centre Interdisciplinaire du Sommeil

75015 Paris

dr.p.escourrou@gmail.com



Déclaration de Relations Professionnelles

Disclosure Statement of Financial Interest

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des deux dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec une société commerciale ou je reçois une rémunération ou des redevances ou des octrois de recherche d'une société commerciale :

I currently have, or have had over the last two years, an affiliation or financial interests or interests of any order with a company or I receive compensation or fees or research grants with a commercial company :

Affiliation/Financial Relationship

- Grant/Research Support
- Consulting Fees/Honoraria
- Meetings

Company

- Philips, Resmed, Vitalaire
- Air Liquide Int
- WITHINGS
- SOS oxygène, VITALAIRE

Traitement de référence: PPC



Obstructive sleep apnea: A sharp increase in the prevalence of patients treated with nasal CPAP over the last decade in France

Laurence Mandereau-Bruno¹, Damien Léger², Marie-Christine Delmas^{1*}

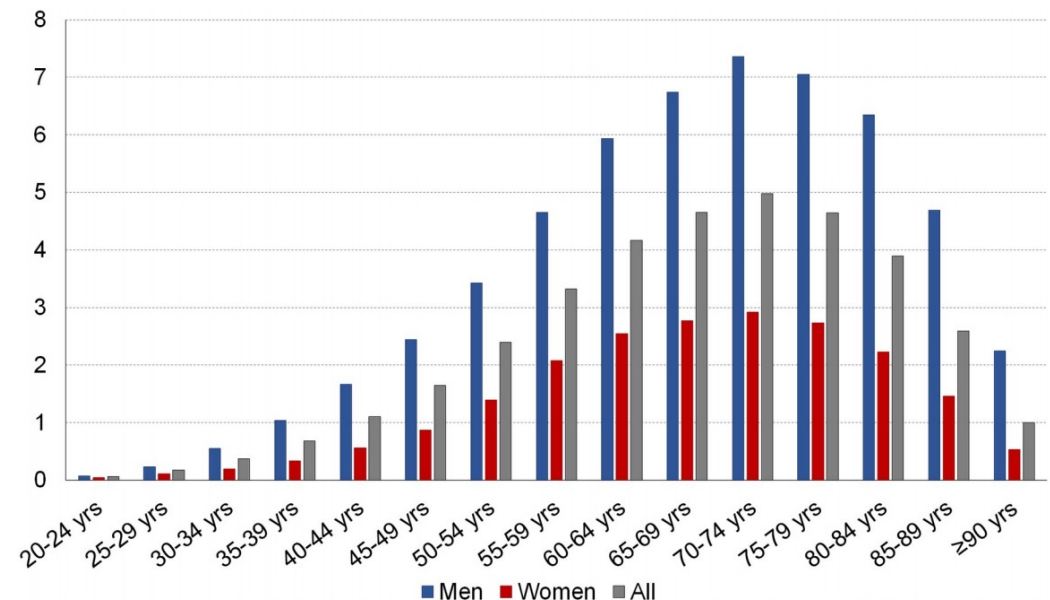


Fig 1. Prevalence (%) of treatment with continuous positive airway pressure by gender and age, France, 2017.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245392.g001>

ISDMS: **2017: 2.3% of French adults aged >20 years (1.150.000) were treated with CPAP** (men: 3.3%; women: 1.3%).

The highest prevalence was observed in people aged **70–74 years (5.0%)**.

From 2009 to 2018, the annual prevalence of CPAP increased 3-fold and the annual incidence 1.9-fold.

During the same period, the rate of patients reimbursed for **MAS 15.000** (first prescription or renewal) was multiplied by 7.6.

The proportion of patients treated with CPAP in 2017 who were no longer treated in **the subsequent year was 6.9%**

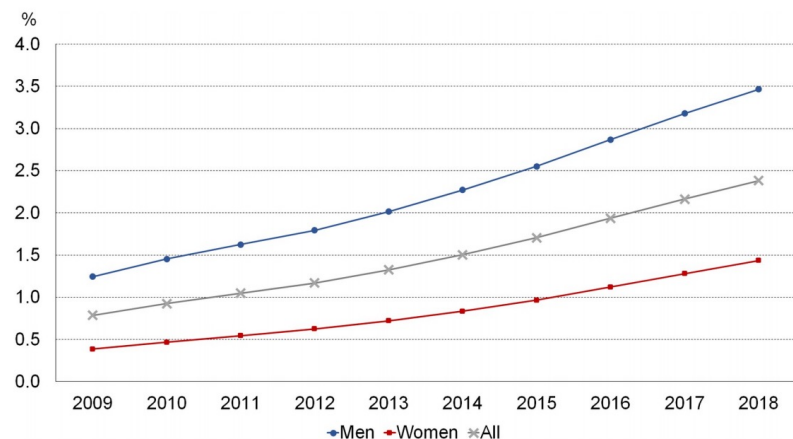


Fig 4. Time trends in the treatment with continuous positive airway pressure in people aged ≥20 years, age-standardized rates, France, 2009–2018.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245392.g004>

Article

CPAP Therapy Termination Rates by OSA Phenotype: A French Nationwide Database Analysis

Jean-Louis Pépin ^{1,*}, Sébastien Bailly ¹, Pierre Rinder ², Dan Adler ³, Daniel Szeftel ², Atul Malhotra ⁴,

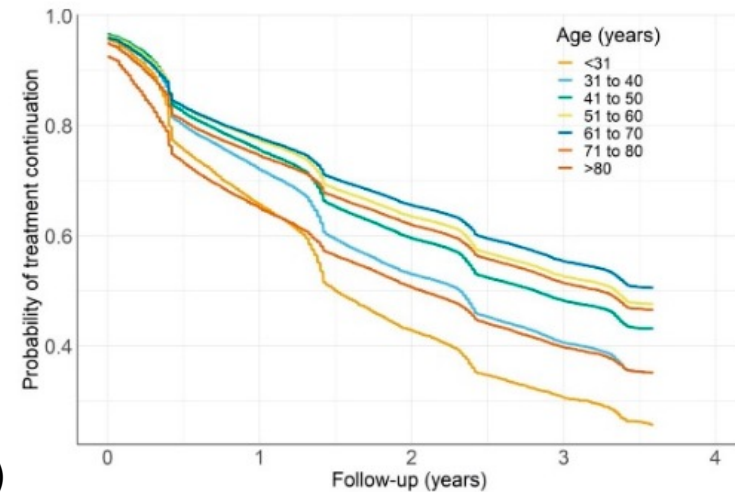
overall rate of CPAP therapy termination
48% at 3 years.

480.000 patients SDNS

On multivariable analysis, age categories, female sex (1.09 (1.08–1.10) and COPD (1.12 (1.10–1.13)) and diabetes (1.18 (1.16–1.19)) were significantly associated with higher CPAP termination risk; patients with hypertension were more likely to continue using CPAP

Therapy termination rates were highest in younger or older patients with ≥ 1 comorbidity.

Comorbidities have an important influence on long-term CPAP continuation in patients with OSA.





??

Traitement du SAS

1. Hygiène de sommeil et suppression de l'alcool et des somnifères, Tt positionnel
2. Diététique, chirurgie si obésité
3. Pression Positive Nasale Continue (CPAP)
4. Myothérapie fonctionnelle
5. Orthèses Mandibulaires
6. Chirurgie voile du palais, avancement maxillo-mandibulaire
7. La stimulation pharyngée



GENIO

Médecine personnalisée

Phénotype

Catégories de patients suivant leurs caractéristiques cliniques:

- symptômes
- comorbidités
- réponse au traitement
- qualité de vie
-

Endotype

Catégories de mécanismes physiopathologiques ou fonctionnels

= phénotype
physiopathologique

More than the Sum of the Respiratory Events: Personalized Medicine Approaches for Obstructive Sleep Apnea

Bradley A. Edwards^{1,2,3*}, Ph.D., Susan Redline³, Scott A Sands³, Robert L. Owens⁴

AJRCCM 2019

- Le SAOS est une maladie **hétérogène**: physiopathologie et expression clinique.
- Cette hétérogénéité n'est **pas reflétée par l'IAH** seul.
- Les traitements devraient être **individualisés** sur la base du mécanisme du SAOS
 - Pour mieux comprendre quels symptômes et conséquences répondent au traitement du SAOS
 - Et pour **sélectionner** des populations qui ont le plus de chances de bénéficier d'une approche thérapeutique spécifique.
- **Traitement Précis et Personnalisé**

Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes

Diego R. Mazzotti^{1,2}, Brendan T. Keenan², Diane C. Lim^{1,2}, Daniel J. Gottlieb^{3,4,5}, Jinyoung Kim^{2,6}, and Allan I. Pack^{1,2}

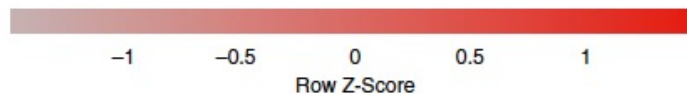
12,2 32,6 16,7 38,5 % total population

7.0	4.5	13.7	10.6	Mean ESS score
23.1%	5.6%	81.6%	7.5%	Do not feel rested upon waking
8.8%	2.3%	77.6%	2.4%	Sleepy during the day
28.6%	9.8%	62.8%	13.1%	Physically tired
49.7%	12.3%	91.5%	97.2%	Fall asleep watching TV
2.7%	0%	17%	3.7%	Fall asleep involuntarily
47.9%	52.2%	85.5%	77.1%	Take naps
0%	0.5%	17.8%	1.9%	Frequent drowsy driving
54.4%	4.8%	24.9%	3.7%	Difficulty falling asleep
95.2%	1.3%	44.5%	3.4%	Difficulty maintaining sleep
69.9%	4.1%	34.8%	5.4%	Waking too early
33.3%	20.6%	38.1%	24.9%	Nose congested at night
6.2%	2.1%	13.3%	3.5%	Perspire heavily at night
5.6%	0.5%	10.9%	1.5%	Wake suddenly, can't breathe
79.6%	75.2%	93.3%	87%	Snoring
Disturbed Sleep	Minimally Symptomatic	Excessively Sleepy	Moderately Sleepy	

SHHS

1,207 patients with OSA
(AHI>15 events/h)

Mazzotti 2019

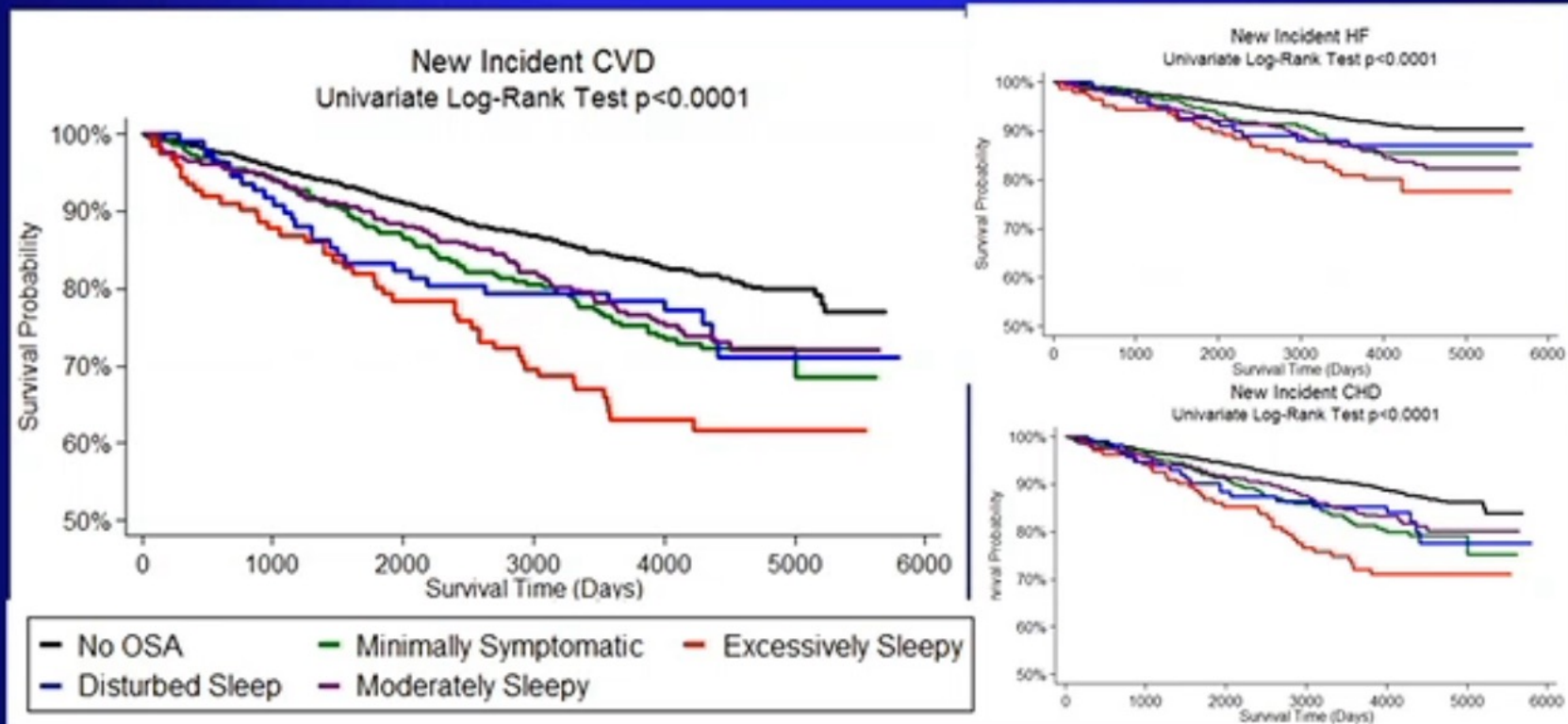


OSA-Related Cardiovascular Risk Comes from the Excessively Sleepy – Survival Analysis

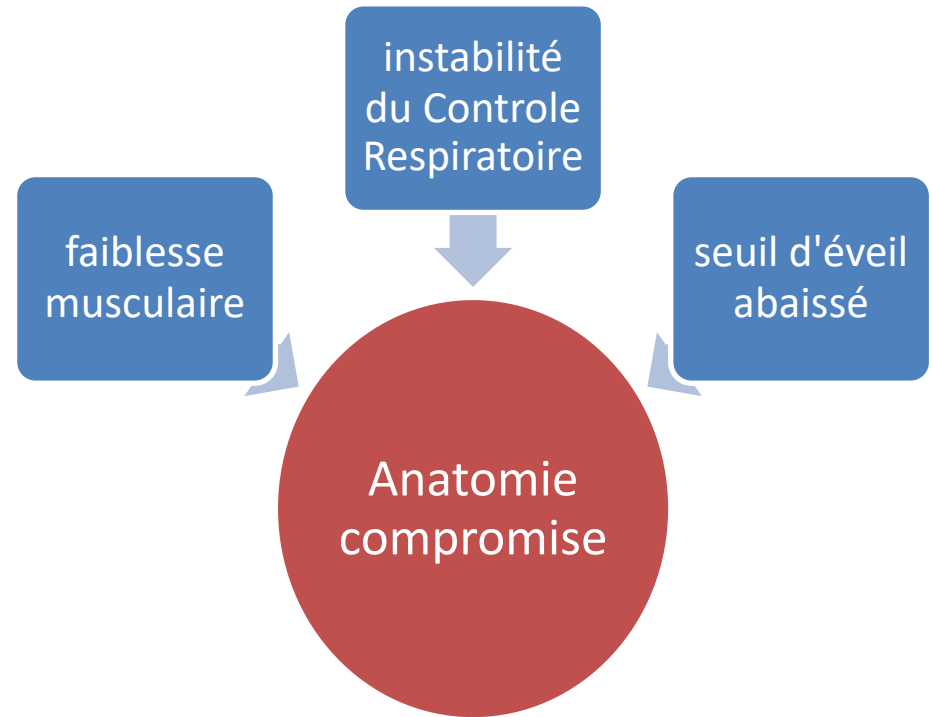
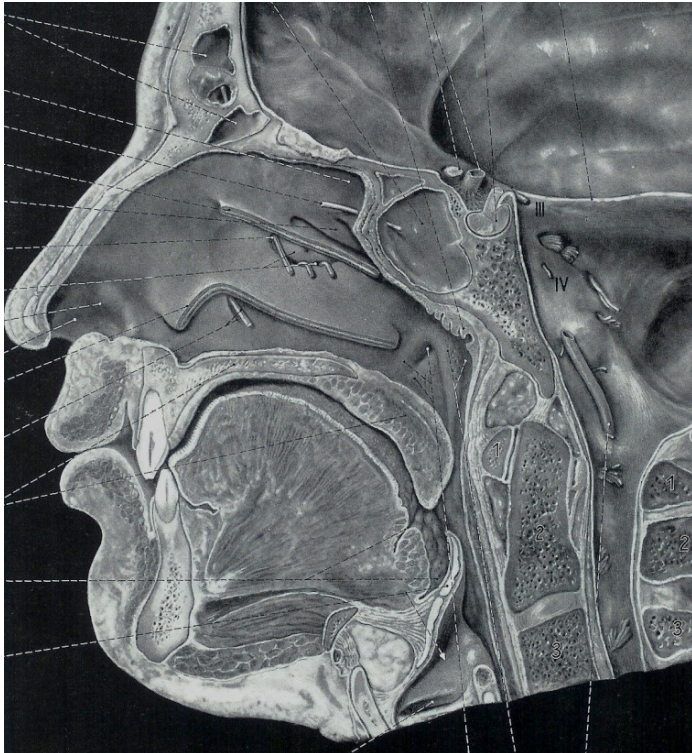
(Mazzotti D, et al, AJRCCM 200:493-506, 2019)



Kaplan-Meier Survival Analysis shows the **Excessively Sleepy** have significantly worse survival



Phenotypes psiopathologiques de SAOS



Phénotypes physiopathologiques de SAOS

Physiologic trait (defect)

Impaired upper airway anatomy

Ineffective upper muscle activity during sleep

Low respiratory arousal threshold

**Ventilatory control instability
High loop gain**

Prevalence



Potential treatment strategy

*Upper airway surgery
Oral appliance
Weight loss
Position therapy*

*Stimulation devices
Pharmacological activation of airway muscles
Training*

Certain sedatives

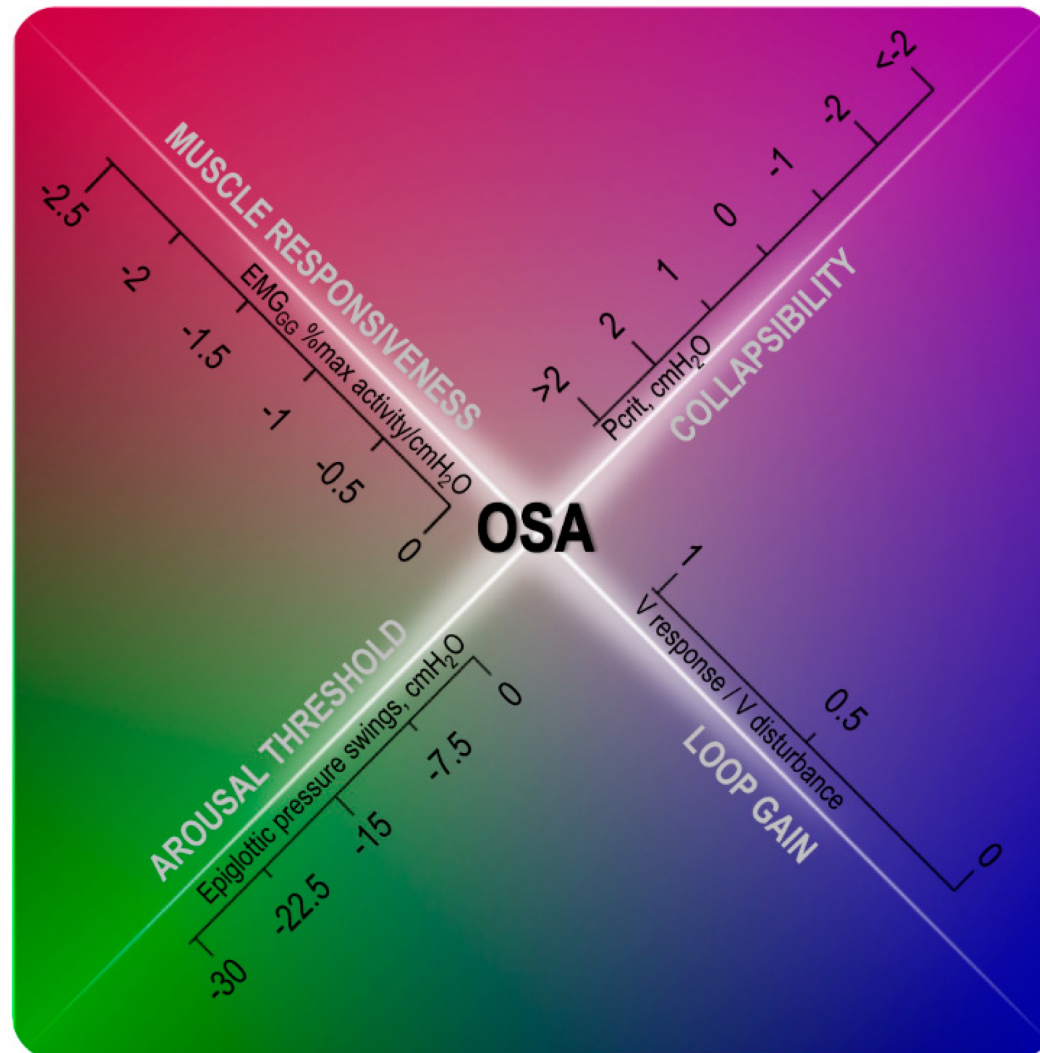
*Supplemental O₂
CO₂
CA-inhibitors*

Endotypage du SAS

(Phénotypes physiopathologiques)

- Nécessite des techniques complexes au cours de la PSG: Pcrit de fermeture (CPAP), Peso, EMG du GG, Ventilation quantifiée...
- Pas réalisable en pratique
- Intérêt des mesures dérivées?
 - Pression nasale (Sands 2018)
 - Niveau de CPAP (Landry 2017)
 - Seuil d'éveil respiratoire (Edwards 2014)

Les mécanismes de l'obstruction



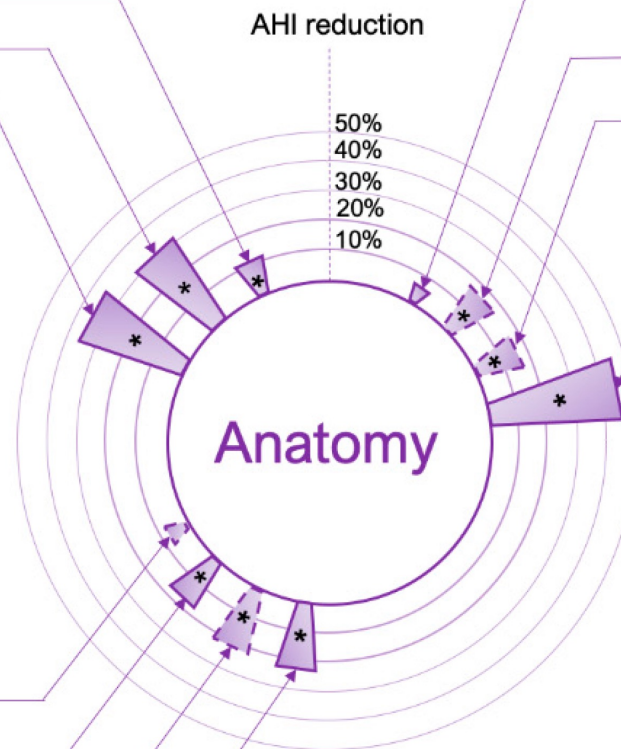
Anatomie

Weight Loss Medications

Liraglutide + WLP, 1 study, $N = 180$
 Sibutramine + WLP, 2 studies, $N = 109$
 Phentermine/Topiramate + LSC,
 1 study, $N = 22$

Diuretics

Hydrochlorothiazide (HT), 1 study, $N = 14$
 Metolazone / Spironolactone (resistant HT)
 1 study, $N = 16$
 Furosemide / Spironolactone
 1 study, $N = 18$
 Spironolactone (resistant HT)
 1 study, $N = 12$

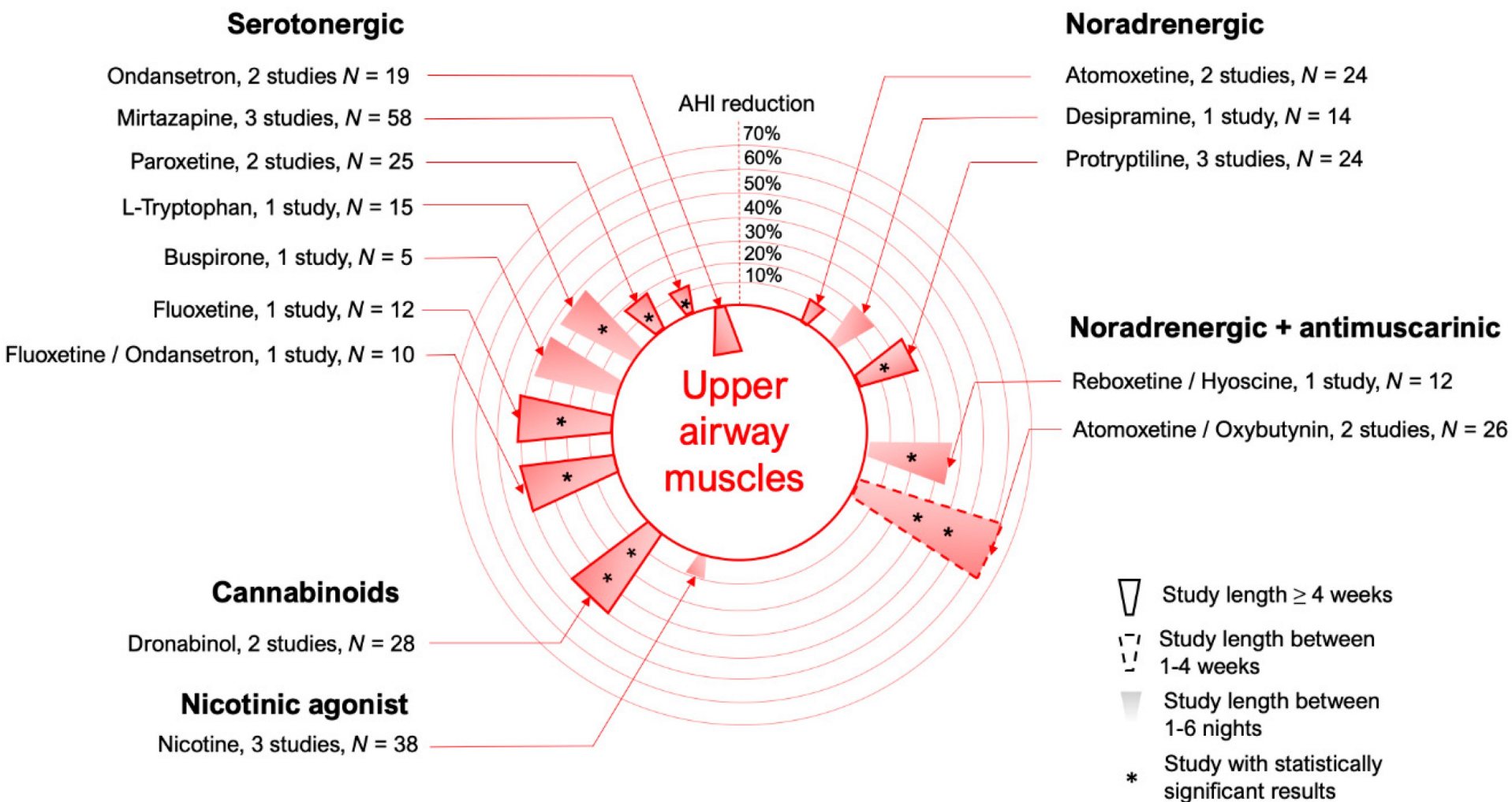


Nasal decongestants

Xylometazoline (chronic nasal congestion)
 1 study, $N = 12$
 Mometasone (allergic rhinitis)
 1 study, $N = 20$
 Tramazoline / Dexamethasone,
 1 study, $N = 21$
 Fluticasone propionate (allergic rhinitis),
 1 study, $N = 13$

- ▽ Study length ≥ 4 weeks
- ▤ Study length between 1-4 weeks
- ▥ Study length between 1-6 nights
- * Study with statistically significant results

Activité musculaire



Seuil d'éveil

Benzodiazepines

Flurazepam, 2 studies, $N = 24$
 Triazolam, 1 study, $N = 12$
 Temazepam, 2 studies, $N = 27$
 Brotizolam, 1 study, $N = 12$
 Nitrazepam, 1 study, $N = 11$

Z-drugs

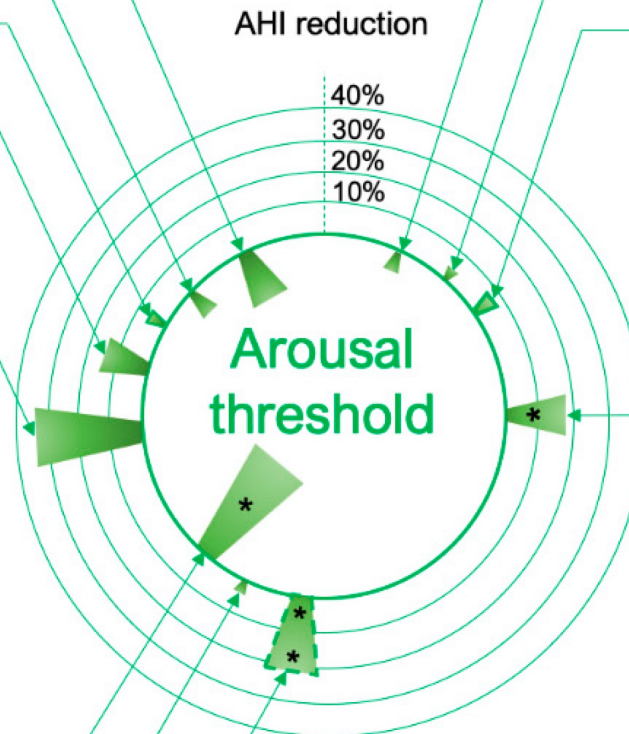
Zolpidem (10 mg), 2 studies, $N = 54$
 Eszopiclone, 2 studies, $N = 38$
 Zopiclone, 2 studies, $N = 26$

Antidepressant

Trazodone, 2 studies, $N = 22$

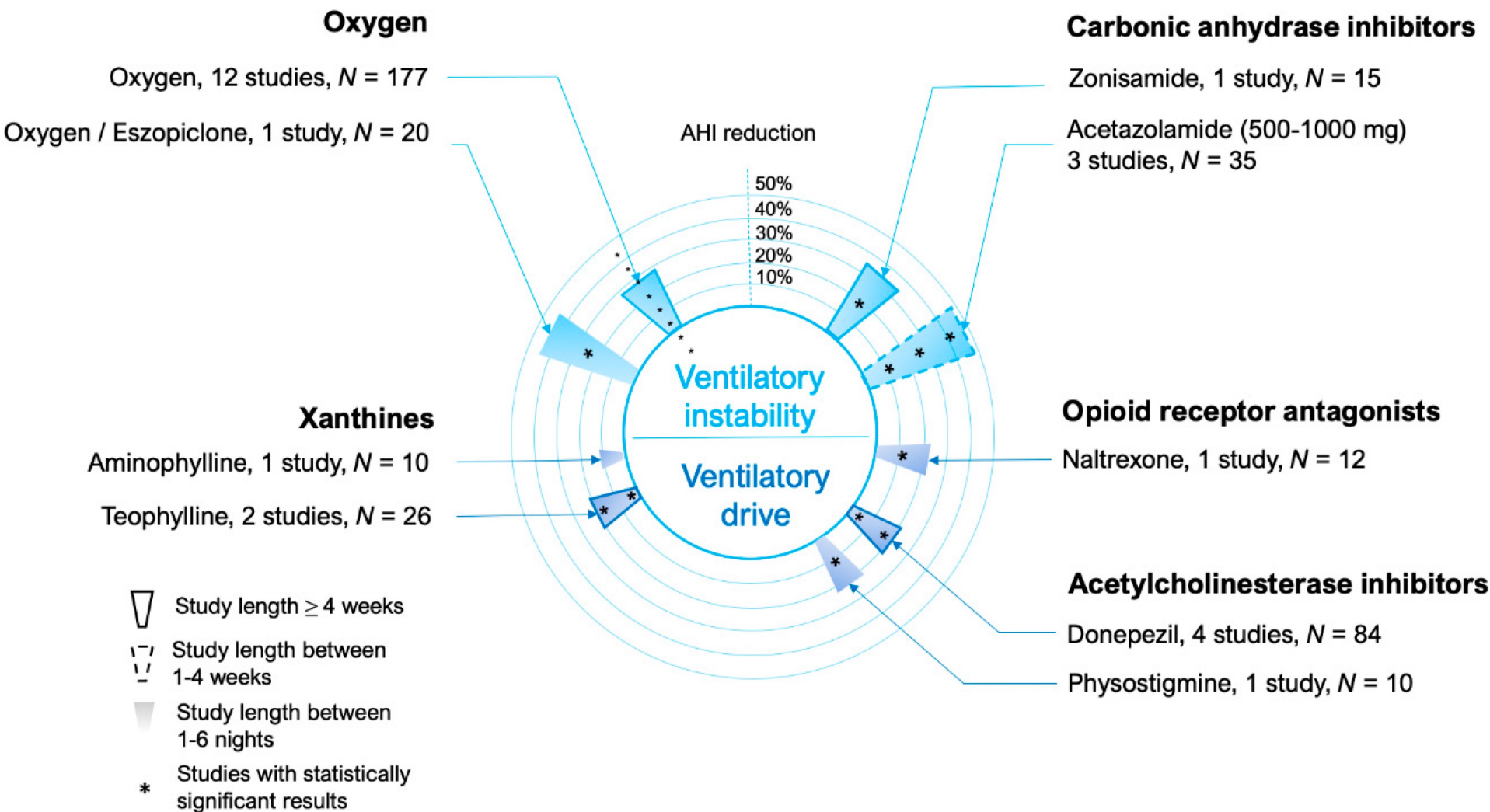
GABAergic drugs

Gabapentin, 1 study, $N = 8$
 Tiagabine, 1 study, $N = 14$
 Sodium Oxybate, 2 studies, $N = 64$



-  Study length ≥ 4 weeks
-  Study length between 1-4 weeks
-  Study length between 1-6 nights
-  Study with statistically significant results

Instabilité ventilatoire



The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial

Luigi Taranto-Montemurro ¹, Ludovico Messineo ^{1,2}, Scott A. Sands ¹, Ali Azarbarzin ¹, Melania Marques ^{1,3}, Bradley A. Edwards ^{4,5}, Danny J. Eckert ⁶, David P. White ¹, and Andrew Wellman ¹

AJRCCM 2019

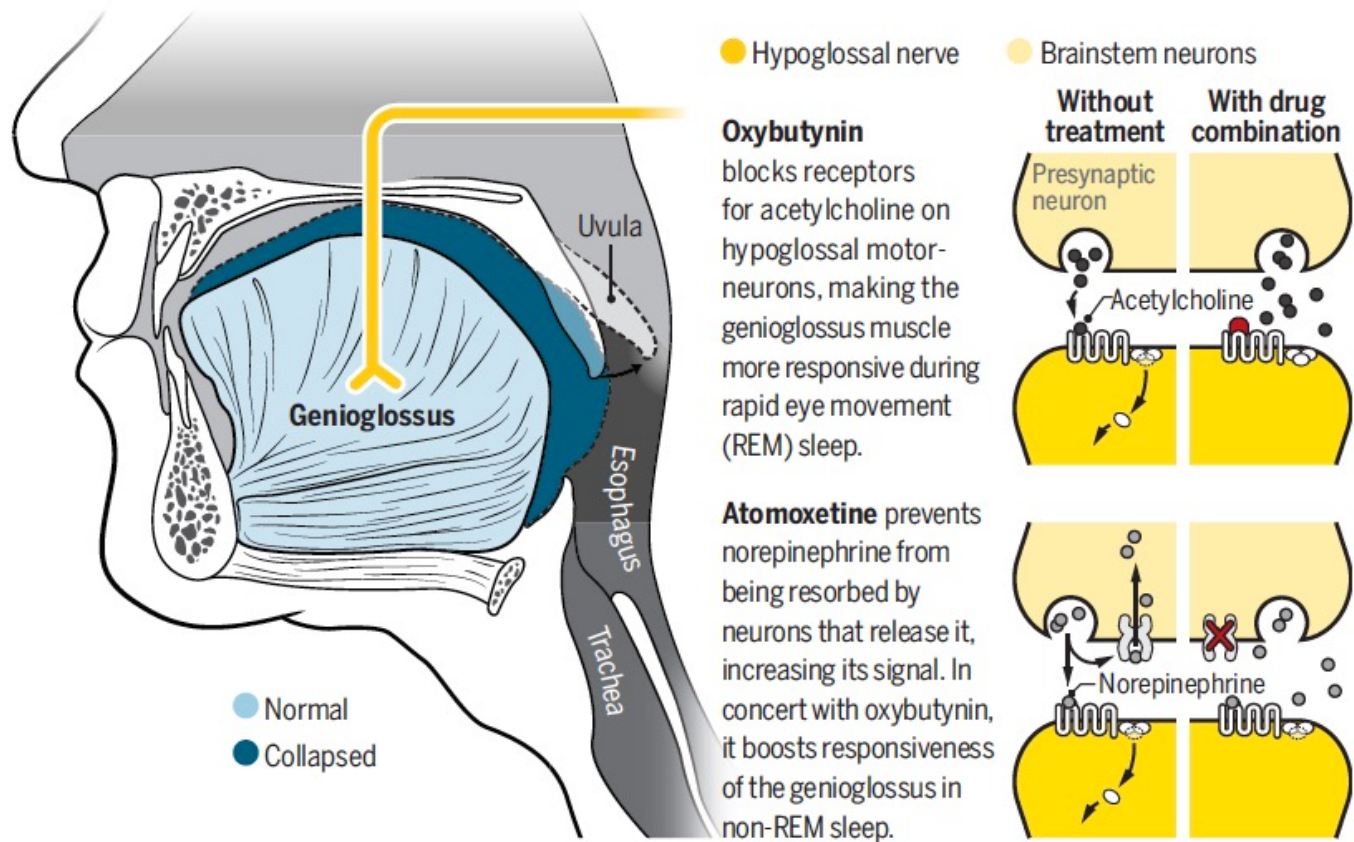
L'étude évalue l'efficacité de la combinaison:

- d'un *agoniste adrénergique* (**atomoxetine**) pour préserver le tonus noradrénergique des motoneurones pharyngés (qui disparaît pendant le sommeil)
 - un antimuscarinique (**oxybutynin**) pour contrer la forte inhibition cholinergique (muscarinique) des muscles pharyngés (génio-glosse) au cours du Sommeil paradoxal.
- sur la sévérité du SAS et la réponse du muscle aux oscillations de la pression oesophagienne versus placebo.

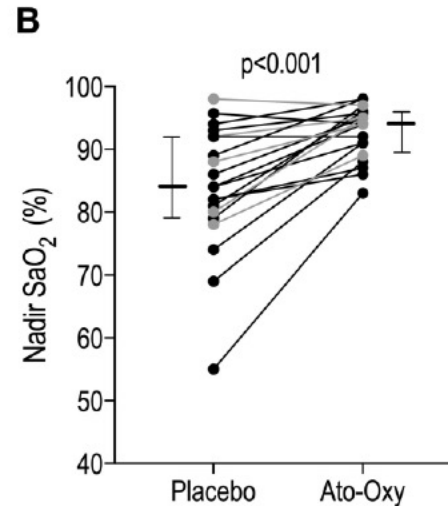
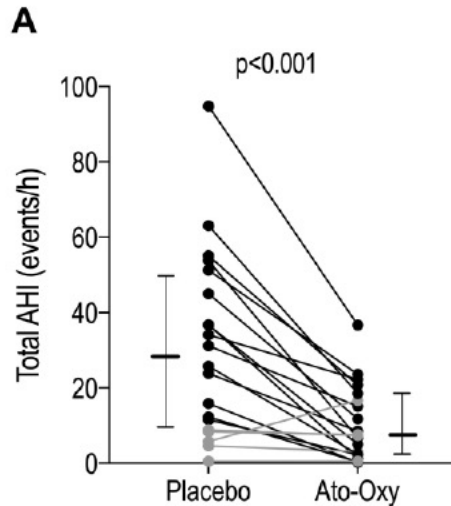
La combinaison de drogues administrées **une nuit** diminue l'IAH , améliore l'oxygénation et augmente l'activité du muscle génioglosse muscle.

vs. placebo

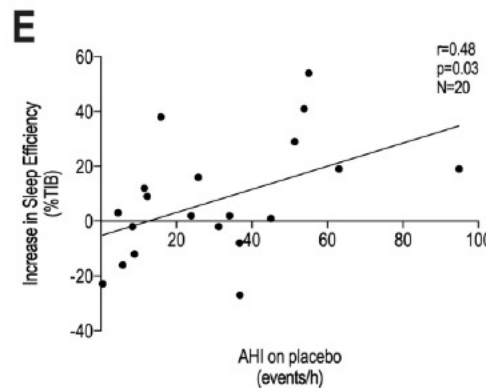
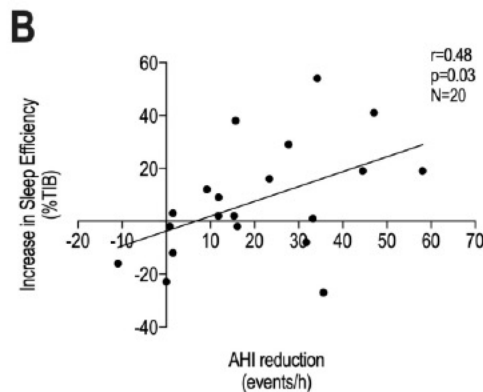
Combinaison d'un inhibiteur muscarinique (oxy) et d'un agoniste adrénergique (ato)



Effect of ato-oxy on AHI and sleep



Ato-oxy lowered AHI by **63%** [34-86%], from 28.5 [10.9-51.6] events/h to 7.5 [2.4-18.6] events/h ($p < 0.001$).



Genioglossus responsiveness increased ~3-fold

The improvement in sleep efficiency from placebo to ato-oxy night were all related to the severity of OSA

Limitations

- Side-effects with ato-oxy:
 - difficulty in initiating *micturition* (N=2 males), dry mouth in the morning (N=1), *headache* in the morning (N=1), and *insomnia* symptoms (difficulty initiating and maintaining sleep; N=1).
 - On placebo, 3 patients reported insomnia symptoms.
- Partial effect: 8 patients had still a residual $AHI \geq 10$ events/hr
- Long term effects? Maintained at 1 week

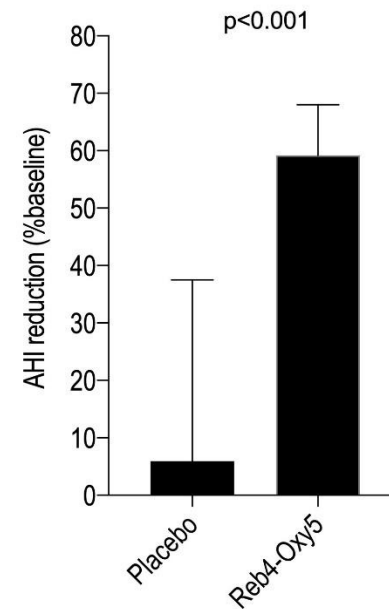
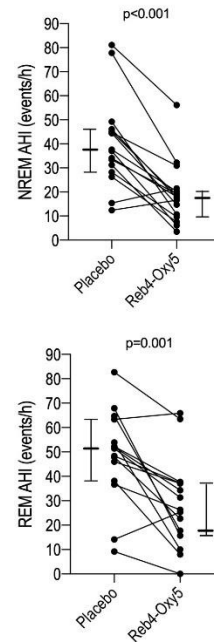
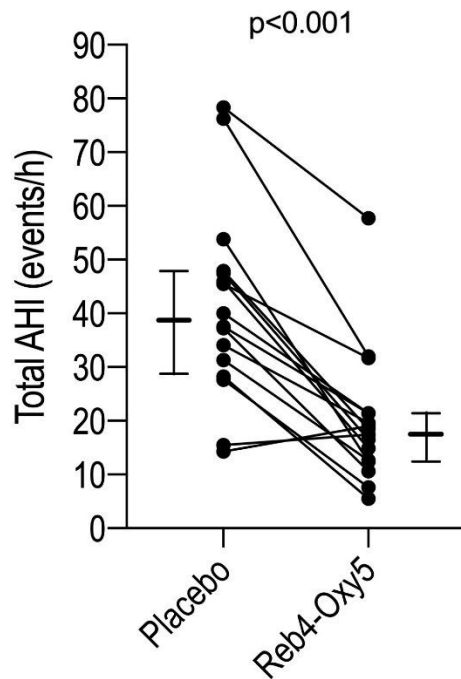
Reboxetine plus Oxybutynin for Obstructed Sleep Apnea Treatment

A 1-week Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial

N= 16 BMI 30kg/m²

81% de répondeurs (delta AHI > 50%)

Pas d'amélioration de la somnolence (Epworth)



Advancing novel pharmacologic treatments for sleep disorders

Program	Indication	Preclinical	Exploratory Clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3
AD109	OSA					
	Symptomatic Snoring					
AD036	OSA					
AD275	OSA					
AD128	OSA					
Undisclosed Programs	OSA					

Schéma d'indications thérapeutiques du SAOS

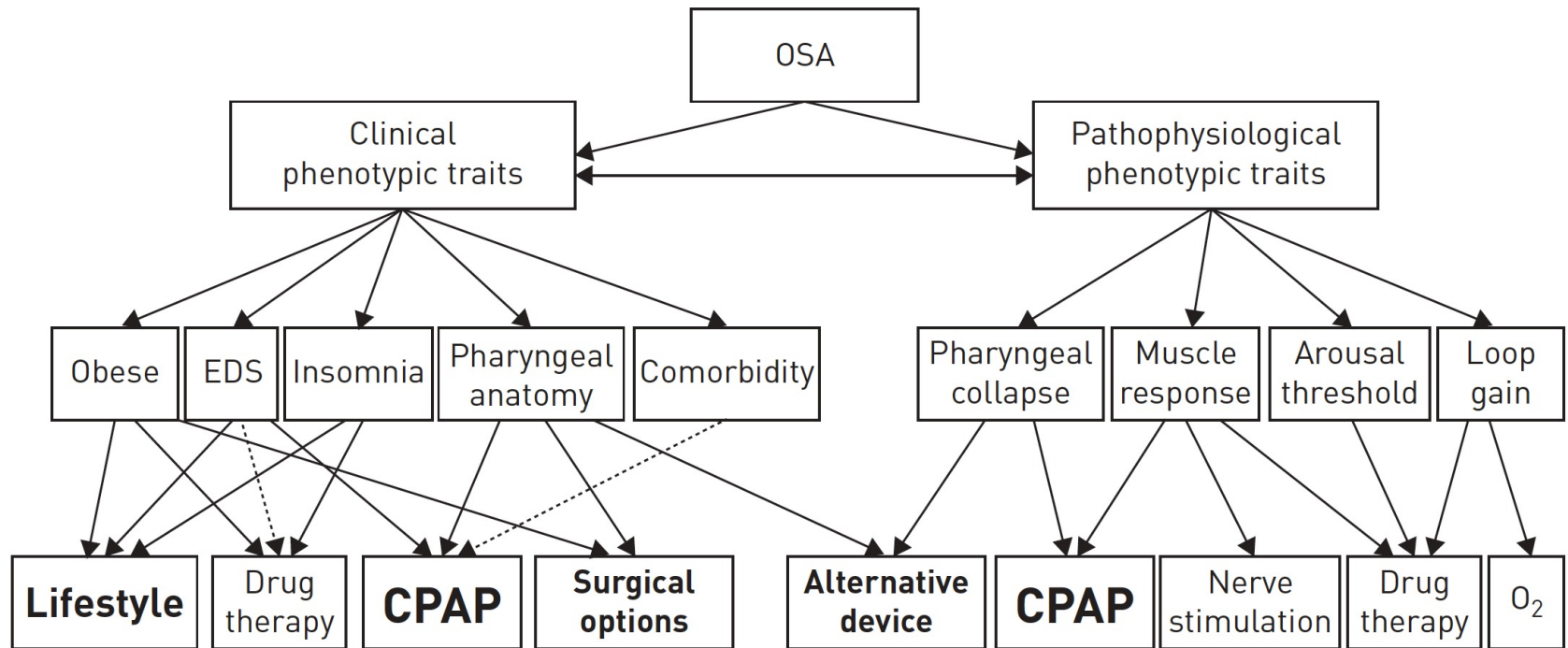
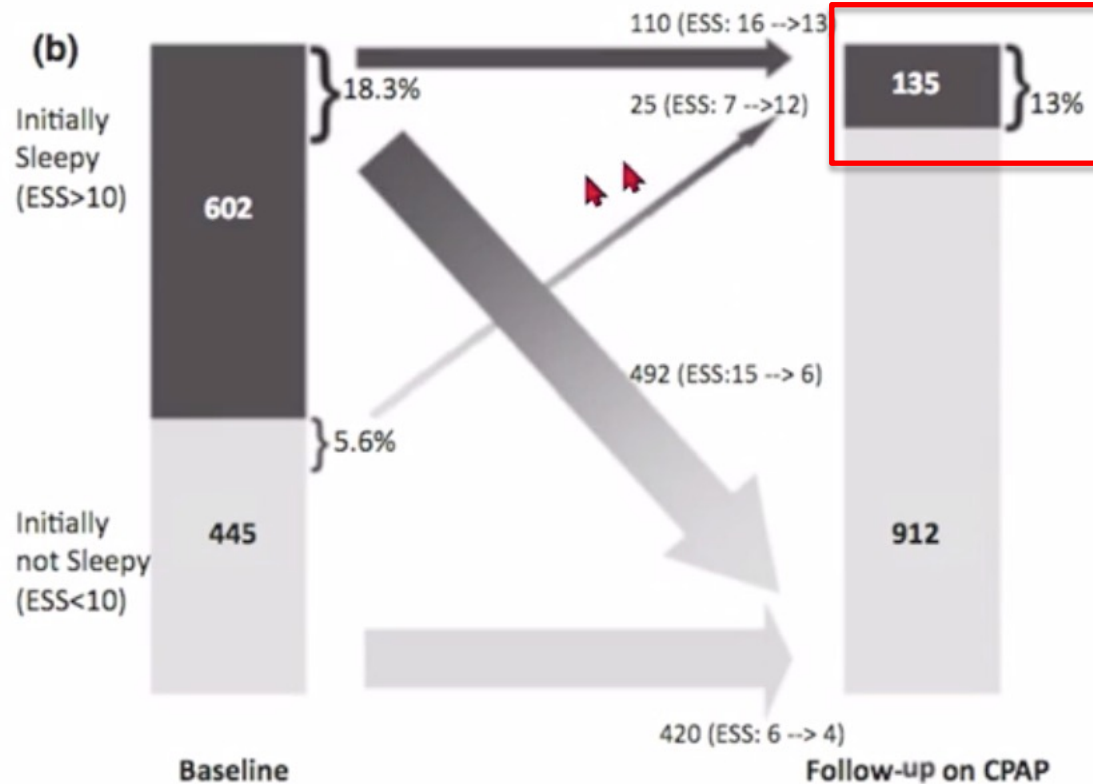


FIGURE 4 Role of clinical and pathophysiological traits in treatment selection for obstructive sleep apnoea

Conclusions

- La **PPC** reste le traitement de **référence** pour le SAOS
- L'**OMA** mérite certainement une plus grande place
- Les études en cours des **Phénotypes cliniques** permettront de mieux cibler les patients pour lesquels le traitement par **PPC** est efficace
- Les études de **Phénotypes physiopathologiques** permettront de prédire l'effet des **pharmacothérapies**.
- Mais leur mise en pratique n'est pas codifiée

Evolution de la SDE sous PPC



Gasa et al., 2013

Place du solriamfetol SUNOSI® dans la stratégie thérapeutique



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Place dans la stratégie thérapeutique

► Dans le traitement de la SDE chez les patients présentant un SAHOS :

Sur la base :

- de l'efficacité démontrée du solriamfetol pour les dosages à 150 mg, 75 mg et 37,5 mg versus placebo, comparateur pertinent, sur le TME et le score ESS ;
- de l'inclusion de 70 % de patients qui étaient observants à un traitement par PPC, cette observance étant un prérequis indispensable dans cette maladie,
- du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire mentionné dans le PGR, chez ces patients déjà à risque cardiovasculaire.

la Commission considère que :

- SUNOSI (solriamfetol) est le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE).
- SUNOSI (solriamfetol) n'a pas de place chez les patients non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

AMM européenne obtenue le 16 janvier 2020

- « Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, en pneumologie ou titulaires de la Formation Spécialisée Transversale Sommeil et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Renouvellement non restreint.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. pression artérielle et de la fréquence cardiaque (avant l'instauration et pendant le traitement) et symptômes psychiatriques.

Solriamfetol : mode d'action et pharmacocinétique

Administration orale (comprimé pelliculé)
Soluble dans l'eau (pour toute valeur de pH gastro-intestinal)

- **Mécanisme d'action** : *inhibiteur de la recapture* de la **dopamine** et de la **noradrénaline**, via une faible affinité pour les transporteurs de la dopamine (DA) et de la noradrénaline (NA)
- **Métabolisme** : minimal chez l'humain, peu probablement inhibiteur ou inducteur des enzymes ou des transporteurs ➡ très peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments (dont antidépresseurs et contraception)
- **Excrétion rénale** : 90% d'élimination à 48h post-dose
- **Demi-vie courte** : $T_{1/2} = 5,0$ à $7,6$ h ($7,1$ h)
- **Etat d'équilibre (Steady state)** : atteint en 72 h ➡ paliers de titration sur 3 jours minimum
- **Absorption rapide après la prise** : T_{max} médian = 2h ($1,25$ à $3,0$ h) et pas d'interaction alimentaire

Somnolence résiduelle

- **SUNOSI Solriamfetol** *AMM 2020*

l'amélioration de l'éveil et la réduction de la SDE chez les patients adultes **observants** à un traitement primaire du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) tel que la pression positive continue (**PPC**) (SMR important).

- surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (avant l'instauration et pendant le traitement) ;
- surveillance des symptômes psychiatriques.

SUNOSI est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle (neurologues, pneumologue, spécialistes titulaires de la formation spécialisée transversale sommeil, et médecins exerçant dans le centre du sommeil). Le renouvellement n'est pas restreint.

- **OZAWADE Pitolisant** *ATU en juin 2021*

Ozawade est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes souffrant de Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la SDE n'a pas été traitée de manière satisfaisante par une thérapie primaire du SAHOS, **telle que la PPC et en échec de solriamfetol**, l'alternative disponible, ou ne pouvant recevoir le solriamfetol pour des raisons de sécurité »