



Le SAS après SERVE-HF et SAVE: le cardiologue doit-il encore le rechercher et le traiter?

POUR

Mohammed EL IBRAHIMI

Centre des Maladies Respiratoires



l'Association Franco Méditerranéenne de Pneumologie

- Sorento du 04 au 08 avril 2018





BRIN d'histoire



Teschler,	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2001 ,	n: 14 IC avec RCS,	reduction IAH VAS>bilevel>CPAP>O2:
Pepperell,	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2003,	n: 30 IC avec RCS,	reduction BNP et metadrenaline: Suivi 1mois
Topfer,	<i>Pneumologie</i> 2003,	n:11 IC avec RCS,	reduction IAH (48.2 à 6.4)et IA (33.19à 18.4): suivi 6 semaines
Schadlich,	<i>Z Kardiol</i> 2004,	n: 20 IC avec RCS,	Amélioration de FEVG (37,1% à 41.7%) - TM6min passe de 192m à 277 m Réduction IAH (44.3 à 3.4): Suivi 12mois
Philippe,	<i>Heart</i> 2006,	n:25 IC avec RCS , VAS Vs CPAP	: seule ASV normalise IAH + meilleure obs seule l'ASV améliore significativement la FEVG ,QOL meilleure avec AVS: Suivi 3et6 mois
Zhang,	<i>Chin Med J</i> 2006,	n: 14 IC avec RSC, VAS vs O2	réduction +++ IAH , TM6min et FEVG sous ASV sous AVS: 2 sem
-Allam,	<i>Chest</i> 2007,	n:100 complex SA, traités par VAS	63% - CSA:22% et CSA/RCS: 15% CPAP réduit sans normaliser l'IAH Bilevel (mode S) : augmente l'IAH Bilevel (mode St) réduit l'IAH proche de la normalisation VAS réduit et normalise l'IAH >CPAP>Bilevel mode S>Bilevel mode ST> VAS equivalente à ST dans CSA, mais meilleure dans le CSA/RCS, et les résultats suggèrent sa supériorité dans le SAS complexe

IC avec RCS

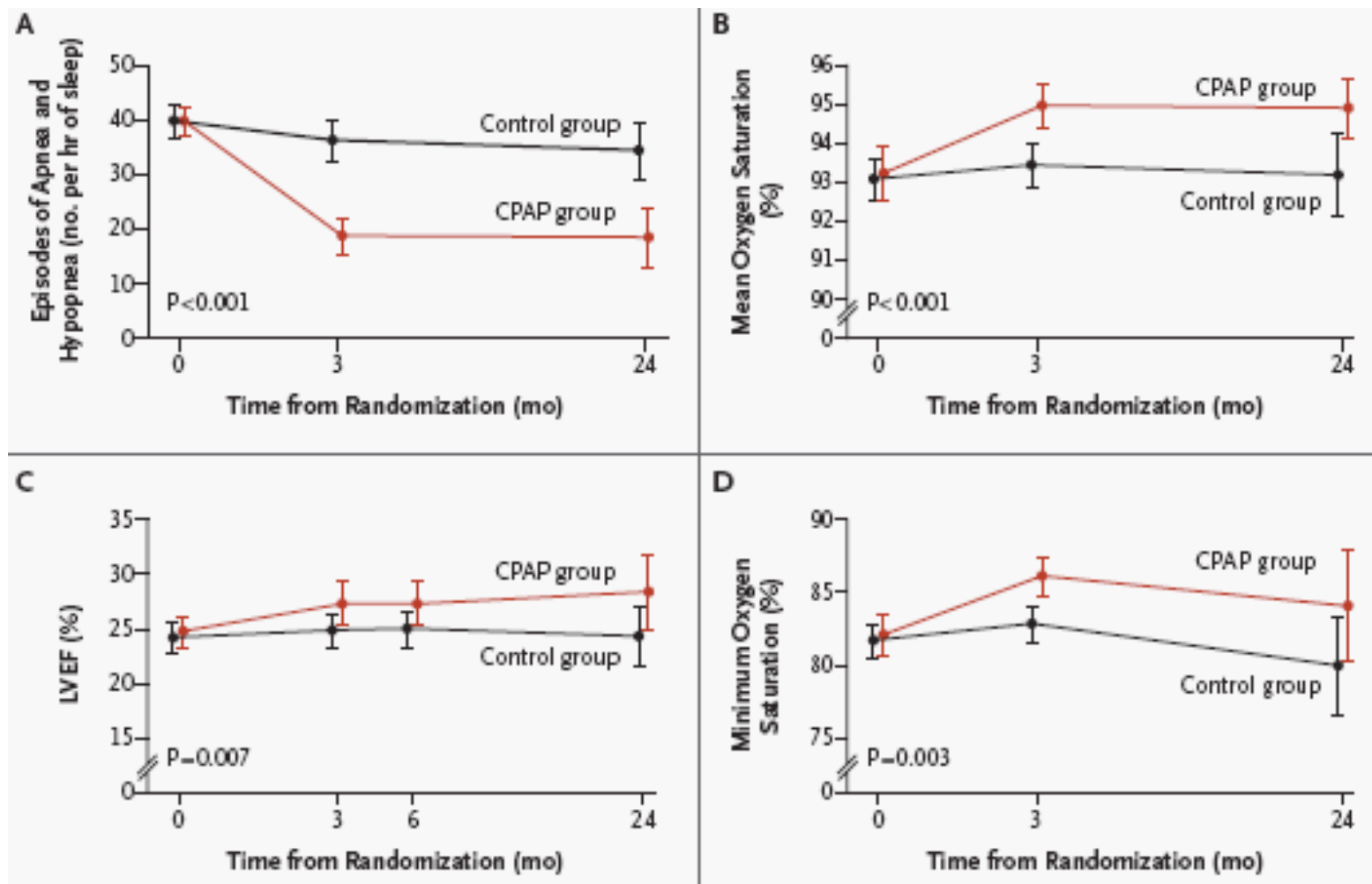
ASV : > BIPAP >CPAP>O2
Normalise l'IAH
Réduit BNP
Améliore la FEVG
Améliore TM6min



Puis ARRIVE la CANPAP

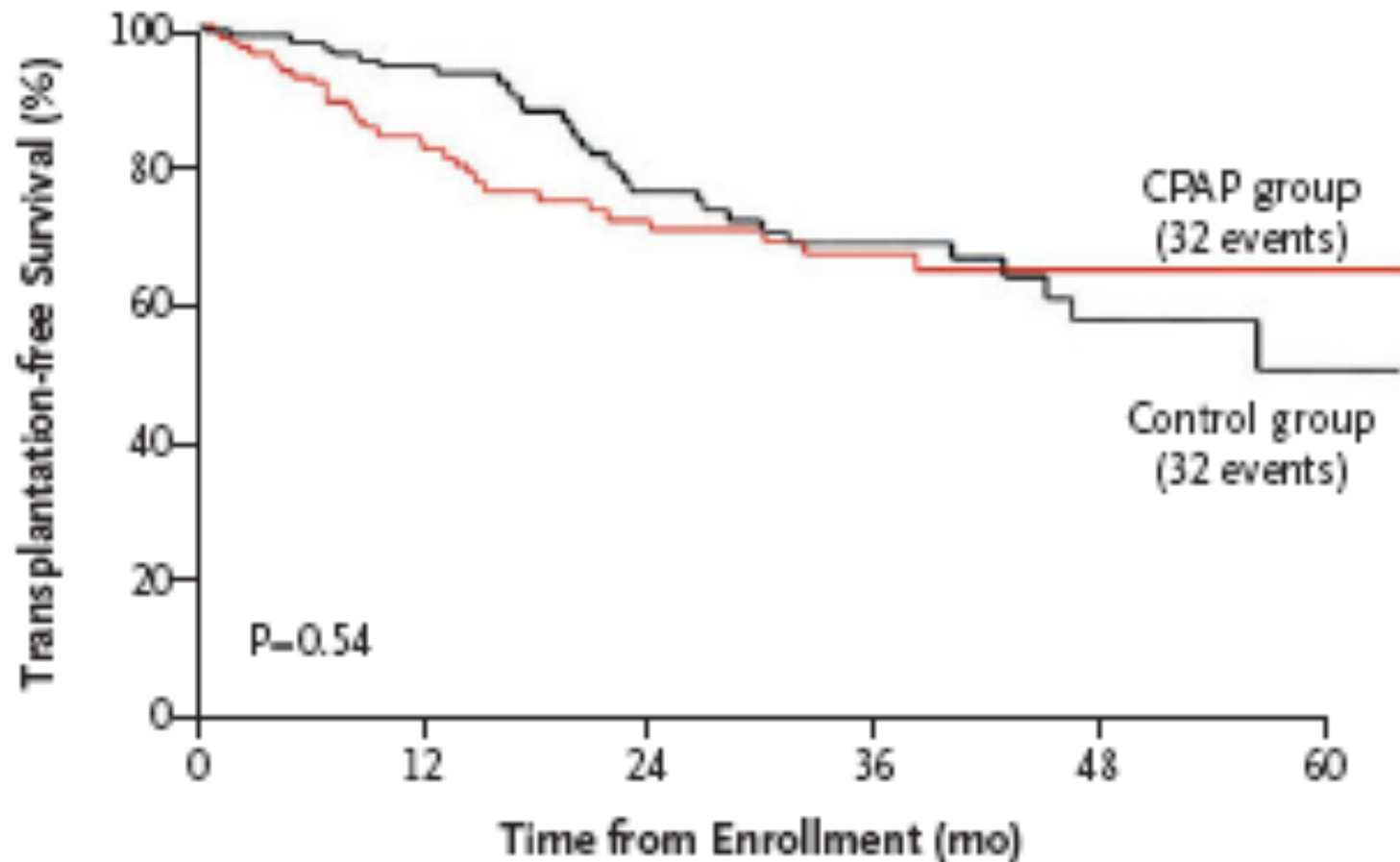
- Hypothèse: la CPAP devrait améliorer la survie sans recours à la transplantation cardiaque
- Etude CANPAP:
 - 258 patients (128 avec CPAP VS 130 sans CPAP)
 - IC avec FEVG<45% et SAC
 - Suivi moyen 2 ans

Etude CANPAP: 258 patients (128 avec CPAP VS 130 sans CPAP) - IC avec FEVG < 45% et SAC- Suivi moyen 2 ans



Hypothèse: la CPAP devrait améliorer la survie sans recours à la transplantation cardiaque

Pas de différence en morbi-mortalité entre les deux groupes



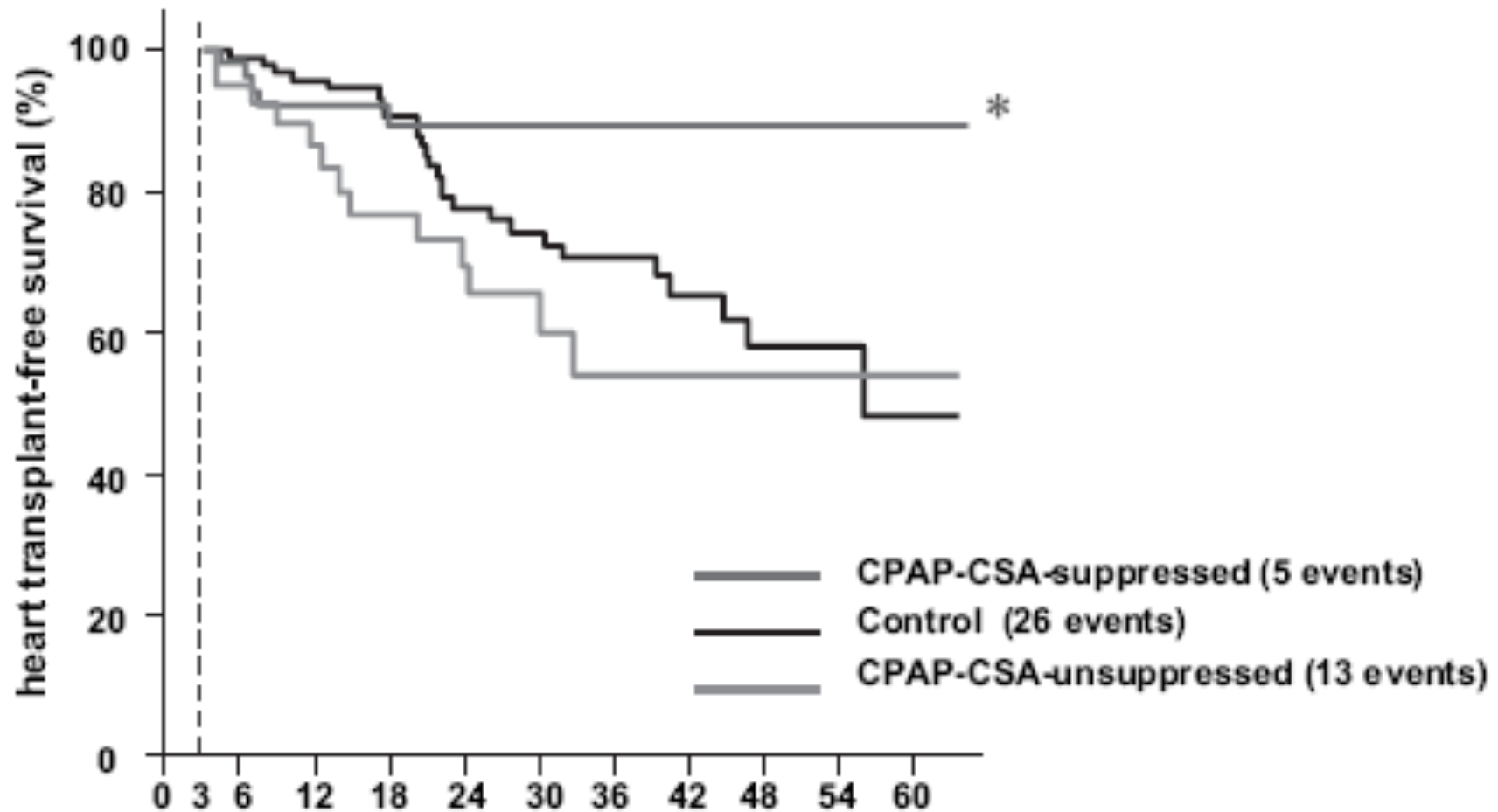
Critiques de la CANPAP

- Manque de puissance statistique: fallait avoir 408 patients
- L'IAH était réduit de pratiquement 50% et non complètement corrigé
- Une analyse pot-hoc suggérait que la mortalité était moindre quand l'IAH résiduel sous CPAP était <15

Suppression of Central Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure and Transplant-Free Survival in Heart Failure

A Post Hoc Analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP)

Michael Arzt, MD: (*Circulation*, 2007;115:&NA;-.)





**MAIS C'ÉTAIT UNE ANALYSE POST-HOC
DONC HYPOTHÈSE À VÉRIFIER**



SERVE-HF

*Treatment of Sleep-Disordered Breathing by
Adaptive Servo-Ventilation in HF patients*

**ETUDE MULTICENTRIQUE PAN-EUROPÉENNE DE MORBI-MORTALITÉ
SUR LA VENTILATION AUTO ASSERVIE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
CHRONIQUE**



Objectifs et design de l'étude



Objectifs de cette étude

- évaluer les effets à long-terme de la Ventilation Auto-Asservie
 - évaluer le rapport coûts-bénéfices sur la morbidité et la mortalité des patients en ICC
- étude prospective randomisée multicentrique pan européenne de morbi-mortalité
- nombre de patients : 1325 suivi sur 24 mois minimum

SERVE-HF: Patients

Inclusion Criteria

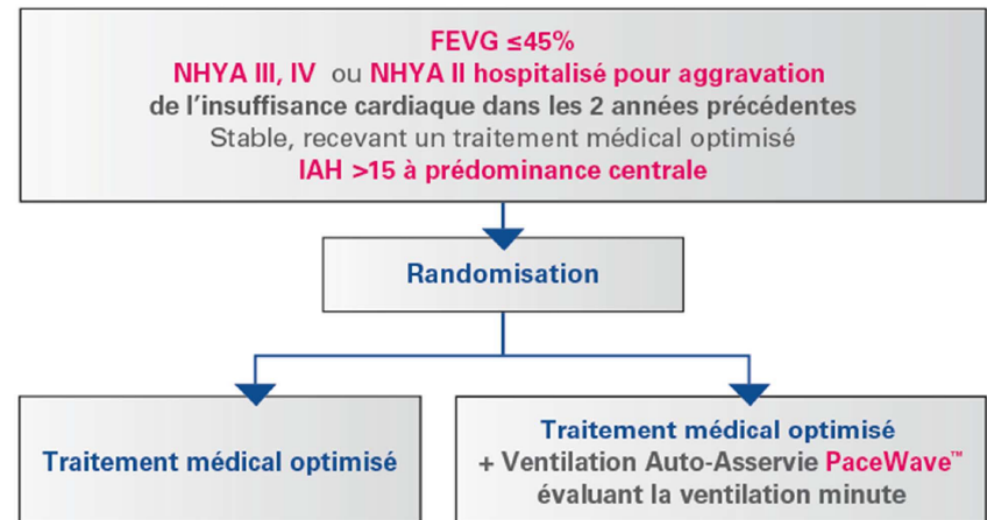
- Age ≥ 22 years
- Chronic stable HF (ESC guidelines, no hospitalization within 4 weeks)
- LV systolic dysfunction
 - LVEF $\leq 45\%$
- NYHA class III or IV
 - Or NYHA class II with ≥ 1 hospitalization for HF in previous 24 months
- Predominant CSA (AHI $>15/h$ with $\geq 50\%$ central events and central AHI $\geq 10/h$)

Exclusion Criteria

- Significant COPD
- Oxygen saturation $<90\%$ at rest during the day
- Current use of positive airway pressure therapy
- Cardiac surgery or resynchronization therapy within the previous 6 months
- TIA or stroke in previous 3 months
- Significant valvular heart disease
- Contraindications to ASV

1325 patients enrolled between Feb 2008 and May 2013

Cowie et al. Eur J Heart Fail 2013;15:937-43; Cowie et al. NEJM 2015, 1 Sep [Epub ahead of print].



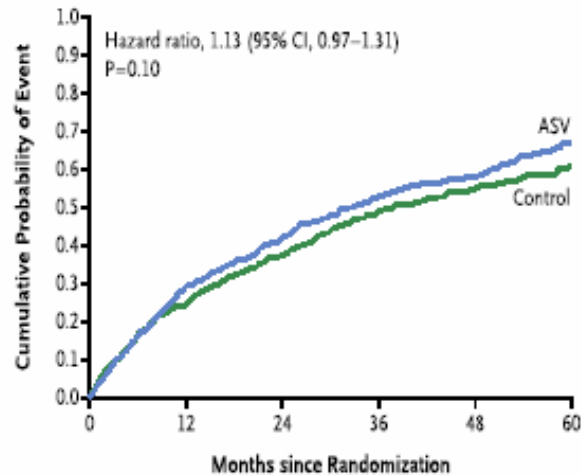
Hypothèses de la



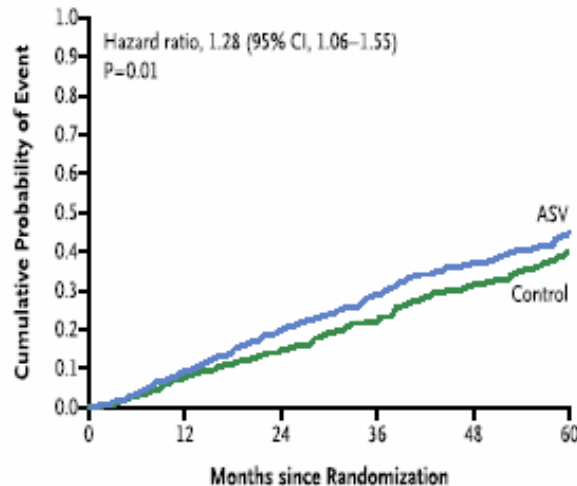
- La survie devrait être améliorée chez l'IC avec FEVG<45% et SAC quand l'IAH est parfaitement corrigé
- La VAS est le ttt qui corrige parfaitement les événements centraux en comparaison avec les traitements disponibles (PPC, O2, VPAP, et VAS)

Résultats inattendu de

Primary End Point



Death from Any Cause



Death from Cardiovascular Causes

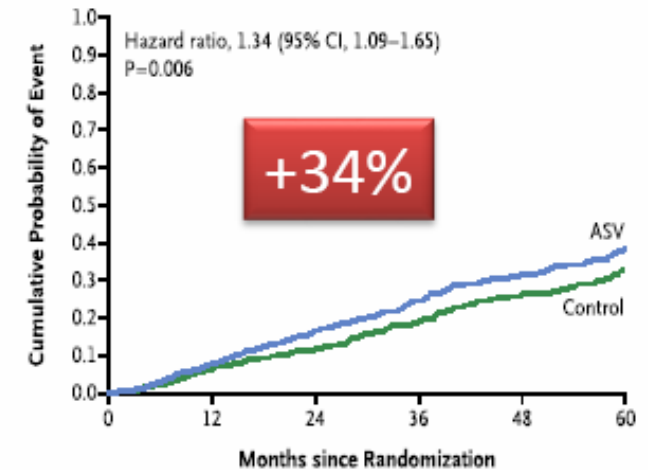
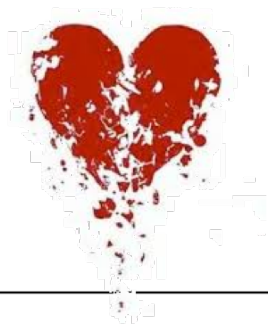


Table 3. Incidence of End-Point Events.*

Event	Control (N = 659)		Adaptive Servo-Ventilation (N = 666)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. of Patients (%)	No. of Events/Yr (95% CI)	No. of Patients (%)	No. of Events/Yr (95% CI)		
Death from any cause	193 (29.3)	0.093 (0.081–0.107)	232 (34.8)	0.119 (0.104–0.135)	1.28 (1.06–1.55)	0.01
Cardiovascular death	158 (24.0)	0.076 (0.065–0.089)	199 (29.9)	0.102 (0.088–0.117)	1.34 (1.09–1.65)	0.006
Hospitalization for any cause	448 (68.0)	0.384 (0.349–0.421)	452 (67.9)	0.411 (0.374–0.451)	1.05 (0.92–1.20)	0.47
Unplanned hospitalization for worsening heart failure	272 (41.3)	0.164 (0.145–0.185)	287 (43.1)	0.190 (0.169–0.214)	1.13 (0.95–1.33)	0.16

Surmortalité cardiaque+++++



Résultats inattendus de



	Baseline	3 months
AHI – /h	31.2 (10.3, 115.3)	6.7* (0.0, 71.9)
cAHI – /h	25.2 (0.0, 89.6)	4.0* (0.0, 54.4)
cAHI/total AHI – %	80.8 (0.0, 100.0)	53.3* (0.0, 100.0)
cAI/total AHI – %	44.6 (0.0, 100.0)	12.1* (0.0, 100.0)
ODI – /h	32.1 (0.0, 157.5)	8.9* (0.0, 78.5)
Minimum SaO ₂ – %	80.7 (43.0, 93.0)	86.0* (50.0, 100.0)
Mean SaO ₂ – %	92.8 (78.0, 99.0)	93.8* (84.0, 100.0)
Time with SaO ₂ <90% – min	50.7 (0.0, 458.6)	19.2* (0.0, 344.0)

	Proportion of patients with average nightly usage – %						Average usage (h/night)
	<1 h	1–2 h	2–3 h	3–4 h	4–5 h	≥ 5 h	
Follow-up							
2 weeks	16.8	6.8	6.8	10.5	12.4	46.8	4.1
3 months	21.7	6.5	8.0	8.8	11.1	43.9	3.9
12 months	29.4	7.3	7.9	7.7	9.4	38.3	3.4
24 months	31.4	7.2	4.9	5.4	11.4	39.8	3.5
36 months	40.1	6.6	3.9	6.6	6.2	36.6	3.2
48 months	38.6	5.9	5.9	5.9	8.5	35.3	3.2
60 months	33.3	2.8	5.6	6.9	11.1	40.3	3.7
Total	26.7	6.7	6.6	8.0	10.5	41.5	3.7

- Pas de bénéfice sur la qualité de vie générique ou spécifique
- Pas de bénéfice sur l'évolution du TM6
- Surmortalité cardiovasculaire sous ASV particulièrement marquée chez les patients avec FEVG < 30% et 20% de temps avec RCS

Avenir de la VSA dans les indications hors IC systolique +++



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Evaluation des dispositifs médicaux de ventilation auto-asservie et prestations associées pour la prise en charge du syndrome des apnées centrales du sommeil et de la respiration de Cheyne-Stokes

Suite à l'analyse préliminaire des résultats de l'étude SERVE-HF et compte-tenu de la contre-indication d'utilisation de la ventilation auto-asservie chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique symptomatique (avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche, FEVG, inférieure ou égale à 45 %), la CNEDiMTS recommande de ne pas rembourser les dispositifs de ventilation auto-asservie chez ces patients.

Concernant les autres utilisations de la ventilation auto-asservie, la Commission considère que les données examinées en séance sont insuffisantes pour se

- **Contre indication à l'utilisation de la VSA chez les patients avec SASC +/- RCS + insuffisance cardiaque avec FEVG<45%**

Les fabricants qui souhaitent obtenir la prise en charge de leur dispositif de ventilation auto-asservie doivent déposer un dossier de demande d'inscription en nom de marque selon les modalités définies par la CNEDiMTS¹⁴.

ETUDE SAVE

August 28, 2016

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea

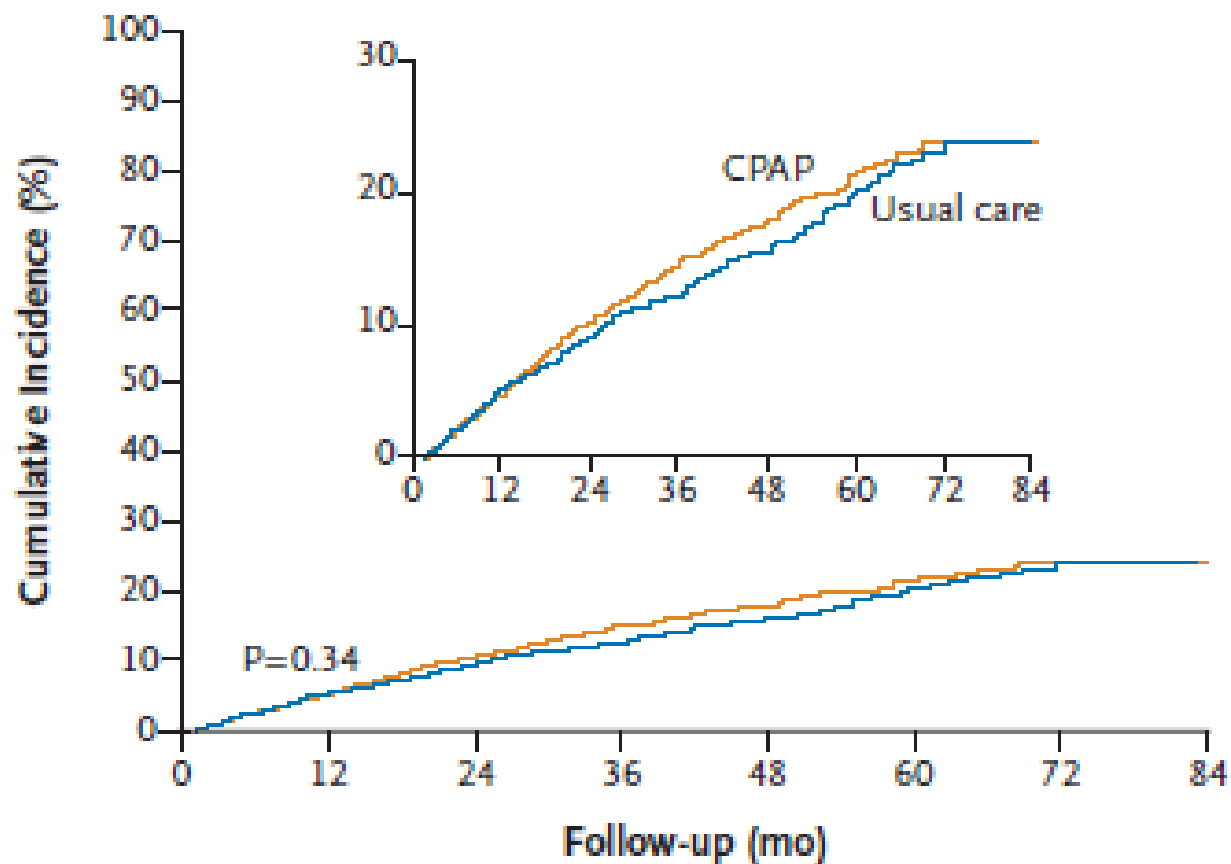
R. Doug McEvoy, M.D., Nick A. Antic, M.D., Ph.D., Emma Heeley, Ph.D.,
Yuanming Luo, M.D., Qiong Ou, M.D., Xilong Zhang, M.D., Olga Mediano, M.D.,
Rui Chen, M.D., Luciano F. Drager, M.D., Ph.D., Zhihong Liu, M.D., Ph.D.,
Guofang Chen, M.D., Baoliang Du, M.D., Nigel McArdle, M.D.,
Sutapa Mukherjee, M.D., Ph.D., Manjari Tripathi, M.D., Laurent Billot, M.Sc.,
Qiang Li, M.Biostat., Geraldo Lorenzi-Filho, M.D., Ferran Barbe, M.D.,
Susan Redline, M.D., M.P.H., Jiguang Wang, M.D., Ph.D.,
Hisatomi Arima, M.D., Ph.D., Bruce Neal, M.D., Ph.D., David P. White, M.D.,
Ron R. Grunstein, M.D., Ph.D., Nanshan Zhong, M.D.,
and Craig S. Anderson, M.D., Ph.D., for the SAVE Investigators and Coordinators*



Etude SAVE

- Patients: SAOS à antécédents cardiovasculaires (contrairement à toutes les autres études mentionnées ci-dessous qui traitent de la prise en charge du SAS central).
- l'une des plus grandes études randomisées contrôlées internationales sur le SAS en cardiologie : 2717 patients inclus
- Objectif: Evaluation de l'effet de la PPC sur le pronostic cardiovasculaire et les symptômes dans une population à haut risque cardiovasculaire.

Etude SAVE



No. at Risk

CPAP	1346	1222	1118	754	482	278	146	146
Usual care	1341	1211	1108	727	499	290	103	103

Le critère principal composite de morbi-mortalité est ressorti neutre (pas de bénéfice observé de la PPC)

CRITIQUES SAVE

- Diag par outil de dépistage: apnealink: OK pour RCS mais pour Apnées centrales??
- Patients très symptomatiques exclus
- La taille de l'effectif de la population a été réduite sans explication sur validité de cette modification
- Observance 3,3 heures- 42,5 de groupe PPC> 4h- en baisse durant le suivi
- 78% des patients recrutés en Chine, Inde et Brésil
 - Pays sans prise en charge des TRS : il a fallu créer intégralement la prise en charge.
 - Les investigateurs ne faisaient pas de sommeil avant l'étude.
 - Ceci laisse à penser que le diagnostic et le suivi (et donc l'observance) n'ont pas été conformes aux standards des études randomisées contrôlées)

Malgré ça, Save a montré

Amélioration significative des
symptômes et qualité de vie

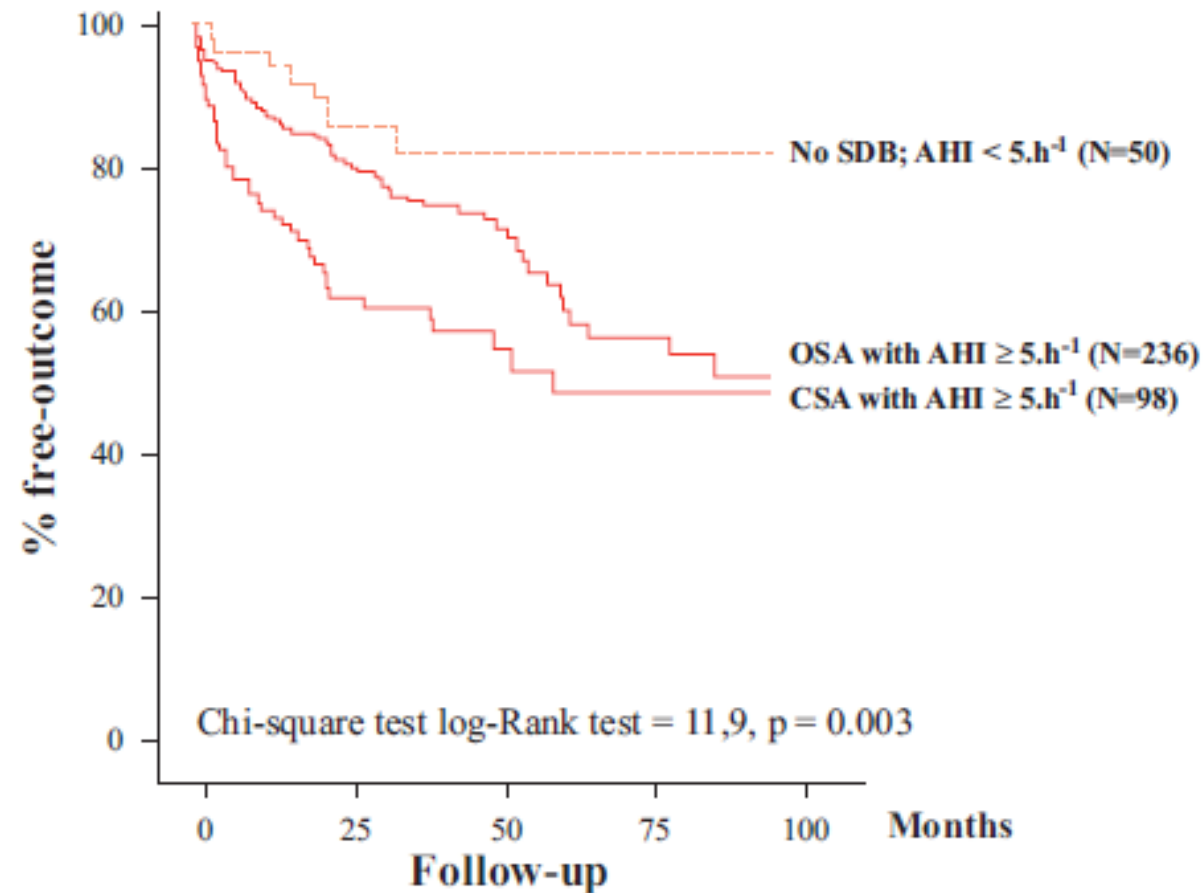
De plus l'analyse per-protocole
a montré

Bénéfice potentiel sur AVC et événement cérébro-vasculaires
chez les patients avec Observance >4heures



**Le cardiologue doit-il
chercher et traiter le
SAS?**

Ne serait que pour stratifier le Pc de ses patients



AHI : apnea-hypopnea index

Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016 ; 18 : 353-61.

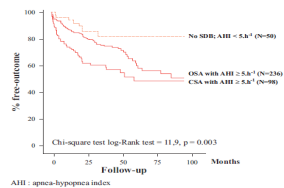


Le SAS après SERVE-HF et SAVE: le cardiologue doit-il encore le rechercher et le traiter?

POUR



Ne serait ce
que pour le PC



Traitement médical de l'IC → apnée centrale



Le traitement médical hémodynamique de
l'IC reste **INCONTOURNABLE**
et un préalable à tout appareillage....
Et probablement à tout diagnostic



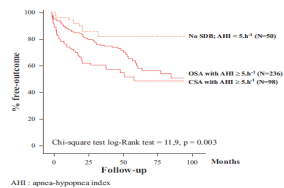
On se donne 1 mois de stabilisation hémodynamique
avant de réaliser un enregistrement

Le SAS après SERVE-HF et SAVE: le cardiologue doit-il encore le rechercher et le traiter?

POUR



Ne serait ce
que pour le PC



Traitement
médical requis



Adaptive servo-ventilation: How does it fit into the treatment of central sleep apnoea syndrome? Expert opinions☆

La ventilation auto-asservie : quelle place dans le traitement du syndrome d'apnées du sommeil central ? Avis d'experts ◇

P. Priou^a, M.-P. d'Ortho^b, T. Damy^c, J.-M. Davy^d,
F. Gagnadoux^a, T. Gentina^e, J.-C. Meurice^{f,*},
J.-L. Pepin^g, R. Tamisier^g, C. Philippe^h



□ Indications de l'ASV toujours d'actualité :

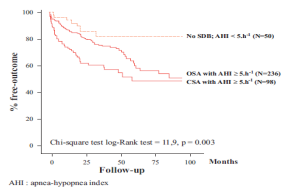
- SAS central dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée
- SAS complexe
- SAS induit par les opiacés
- SAS central idiopathique
- SAS central suite à un AVC

Le SAS après SERVE-HF et SAVE: le cardiologue doit-il encore le rechercher et le traiter?

POUR



Ne serait ce
que pour le PC



Traitement
médical requis



Avis d'Experts
OUI pour
traitement



Avenir de la VSA dans les indications hors IC systolique +++



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Evaluation des dispositifs médicaux de ventilation auto-asservie et prestations associées pour la prise en charge du syndrome des apnées centrales du sommeil et de la respiration de Cheyne-Stokes

Suite à l'analyse préliminaire des résultats de l'étude SERVE-HF et compte-tenu de la contre-indication d'utilisation de la ventilation auto-asservie chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique symptomatique (avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche, FEVG, inférieure ou égale à 45 %), la CNEDiMTS recommande de ne pas rembourser les dispositifs de ventilation auto-asservie chez ces patients.

Concernant les autres utilisations de la ventilation auto-asservie, la Commission

- **Contre indication à l'utilisation de la VSA chez les patients avec SASC +/- RCS + insuffisance cardiaque avec FEVG<45%**

argumentaires qui peuvent être développés par les fabricants dans leurs éventuelles demandes d'inscription à la LPPR.

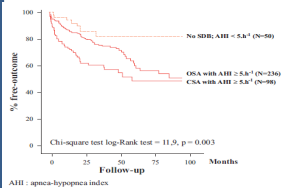
Les fabricants qui souhaitent obtenir la prise en charge de leur dispositif de ventilation auto-asservie doivent déposer un dossier de demande d'inscription en nom de marque selon les modalités définies par la CNEDiMTS¹⁴.

Le SAS après SERVE-HF et SAVE: le cardiologue doit-il encore le rechercher et le traiter?

« POUR »



Ne serait ce
que pour le PC



Traitement
médical requis



Avis d'Experts
OUI pour
traitement

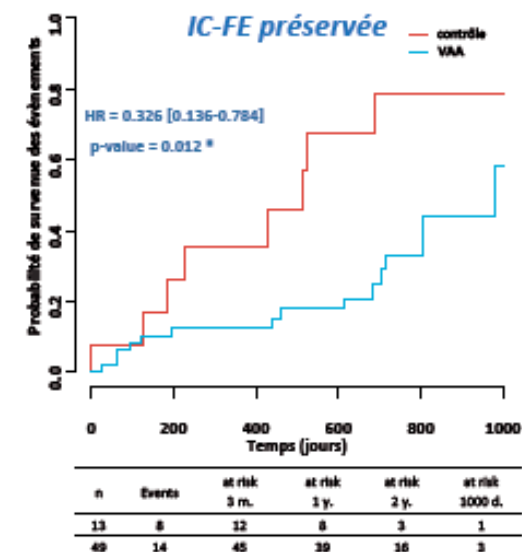
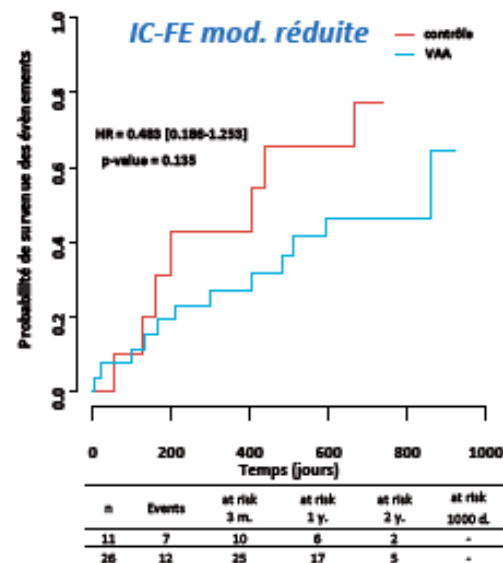
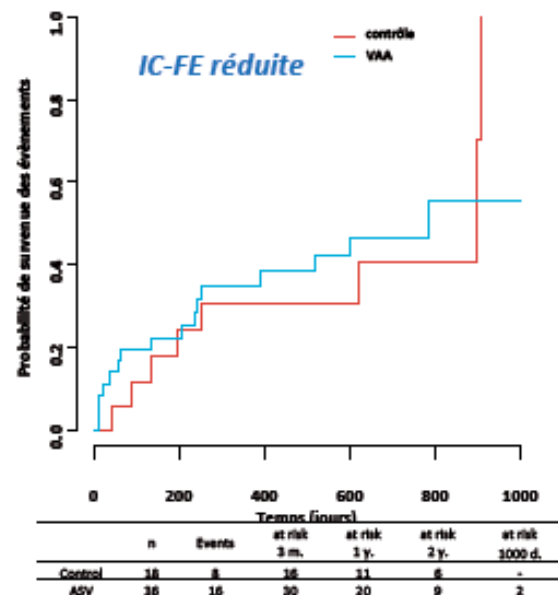


SERVE-HF

VAS interdite
ds
ICC<45%

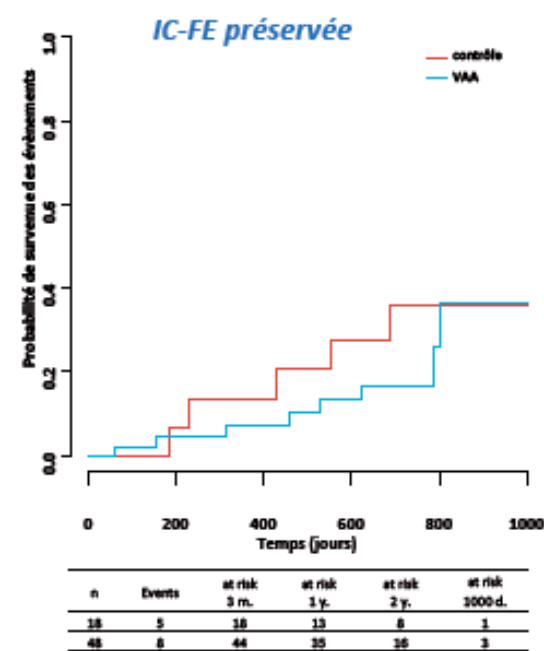
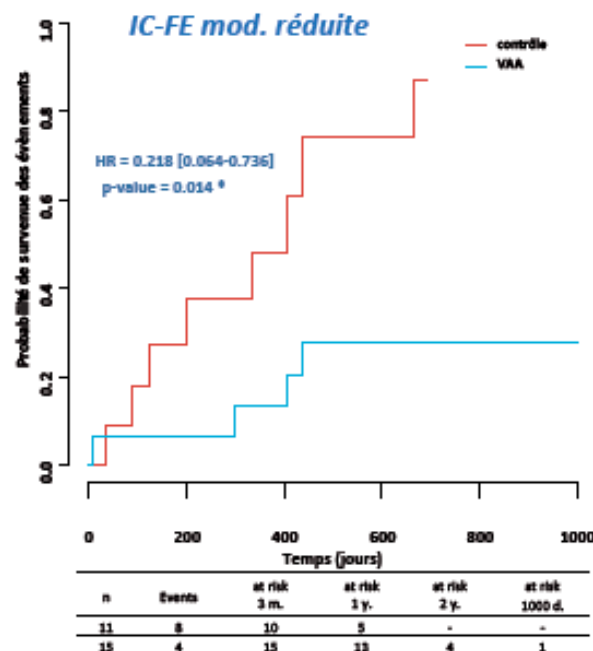
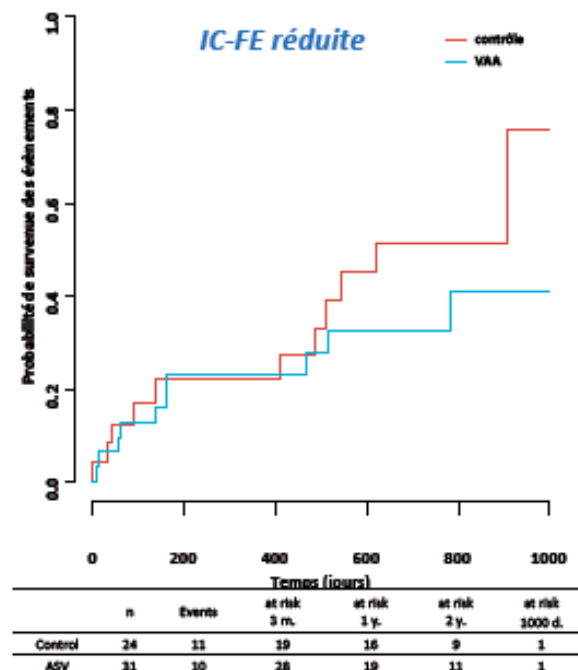
HAS

Critère principal (analyse univariée) désaturations nocturnes sévères: temps passé avec $\text{SPO}_2 < 90\%$ (T90) au-dessus de la médiane



Critère principal: décès de toute cause, hospitalisation imprévue pour aggravation de l'IC, transplantation cardiaque, assistance ventriculaire

Critère principal dans le sous-groupe: IC non-Ischémique



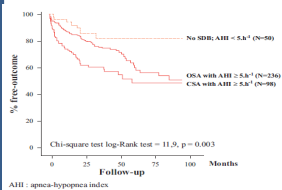
Critère principal: décès de toute cause, hospitalisation imprévue pour aggravation de l'IC, transplantation cardiaque, assistance ventriculaire

Le SAS après SERVE-HF et SAVE: le cardiologue doit-il encore le rechercher et le traiter?

« POUR »



Ne serait ce
que pour le PC



Traitement
médical requis



Avis d'Experts
OUI pour
traitement



SERVE-HF

VAS interdite
ds
ICC<45%

HAS

FACE

-VAS délétère
ICC<40%
-profil patients
SAV+:
ICNon Isc-
FEVG>40%-
Hypoxémie
sévère

CANPAP

- L'analyse post hoc de la CANPAP est en faveur du traitement par CPAP en mode constant
- Alternative considérée comme raisonnable par l'AASM



American Academy of Sleep Medicine
Friday, May 15, 2015

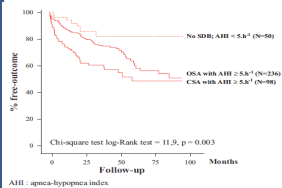


Le SAS après SERVE-HF et SAVE: le cardiologue doit-il encore le rechercher et le traiter?

« POUR »



Ne serait ce
que pour le PC



Traitement
médical requis



Avis d'Experts
OUI pour
traitement



SERVE-HF

VAS interdite
ds
ICC<45%



FACE

-VAS délétère
ICC<45%
-profil patients
SAV+:
ICNon Isc-
FEVG>40%-
Hypoxémie
sévère

CANPAP

PPC Mode
constant

Malgré ça, Save a montré

Amélioration significative des
symptômes et qualité de vie

De plus l'analyse per-protocole
a montré

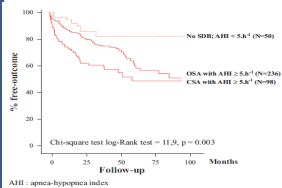
Bénéfice potentiel sur AVC et événement cérébro-vasculaires
chez les patients avec Observance >4heures

Le SAS après SERVE-HF et SAVE: le cardiologue doit-il encore le rechercher et le traiter?

« POUR »



Ne serait ce
que pour le PC



Traitement
médical requis



Avis d'Experts
OUI pour
traitement



SERVE-HF

VAS interdite
ds
ICC<45%



FACE

-VAS délétère
ICC<45%
-profil patients
SAV+:
ICNon Isc-
FEVG>40%-
Hypoxémie
sévère

CANPAP

PPC Mode
constant

SAVE

Bénéfice:
Qualité de vie
AVC
Evtnt cérébro-
vasc

Ventilation des patients Apnéiques Insuffisants cardiaques

Le traitement médical hémodynamique
de l'IC reste **INCONTOURNABLE**
et un préalable à tout appareillage....
Et probablement à tout diagnostic

**Stabilisation
hémodynamique**

IC à FEVG préservée

SAOS

- PPC mode constant
- Si autopilotage : fourchette réduite et oscillation forcées

SAS Complexe
SAS post AVC, MAC.
SAS induit par Opiacés,

MODE ASV

Mode ASV

IC à FEVG altéré

SAOS

SAS
C++

PPC mode
constant

Surveiller l'effet hémodynamique



Bientôt Congrès AFMASOM-FMMSU
Dakhla

